



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



CARTA AO EDITOR

Perioperative parathyroid hormone measurements in thyroid surgery: one stone to hit three birds[☆]

Determinações do paratormônio no perioperatório em cirurgia de tireoide: como matar três coelhos de uma cajadada só

Caro Editor,

Apesar do fato de a hipocalcemia pós-tireoidectomia ser a complicação mais comum neste procedimento e também a razão mais frequente para permanência hospitalar pós-operatória prolongada, há ainda uma grande variedade de protocolos utilizados para resolver essa questão, e o debate continua, pois ainda não foi possível chegar a um consenso e nem desenvolver *guidelines* que possam ser úteis. Atualmente, os cirurgiões estão divididos e seguem duas escolas principais: (1) suplementação rotineira de cálcio para todos os pacientes, com alta hospitalar precoce; ou (2) suplementação seletiva de cálcio para aqueles considerados de alto risco de hipocalcemia ou que passem a apresentar hipocalcemia, com a alta hospitalar tardia em decorrência desse quadro.

Suplementação profilática para todos os pacientes

O primeiro protocolo, que consiste em inserir todos os pacientes pós-tireoidectomia (não submetidos à lobectomia) em uma rotina de cálcio - com ou sem vitamina D - como regime profilático, deve controlar a maioria dos casos de hipocalcemia temporária leve e acelerar a alta hospitalar. Singer et al. sugeriram a suplementação profilática de cálcio sem avaliação laboratorial rotineira.¹ Ao longo de três semanas, haveria uma redução gradativa de Os-Cal + D (um suplemento de cálcio de fácil aquisição e manufatura-

do por diversos fabricantes; contém 500 mg de carbonato de cálcio e 200 UI de colecalciferol), iniciado na dose de 1 g de cálcio três vezes por dia na primeira semana; duas vezes por dia na segunda semana; e, finalmente, uma vez por dia na terceira semana até sua descontinuação ao final da terceira semana. Esses autores estimaram o custo deste regime em 15 dólares, tendo relatado que 23 (7,5%) pacientes necessitaram de tratamento adicional para sintomas hipocalcêmicos, e dois destes foram internados no hospital e receberam suplementação de cálcio intravenoso. Não foi mencionada a duração do estudo hospitalar.

As principais críticas em relação a esta abordagem são: (1) que esse tratamento é desnecessário para a maioria dos pacientes que não necessitam de suplementos de cálcio; o tratamento pode estar associado a efeitos adversos gastrointestinais e pode suprimir a secreção do paratormônio, com supressão prolongada da função glandular;² (2) que esta abordagem pode retardar a identificação de sintomas de hipocalcemia grave em pacientes profundamente hipoparatiroides, o que pode colocá-los em risco de evoluir para sintomas e sinais graves depois de terem deixado o hospital; (3) alguns pacientes podem ainda precisar de avaliação laboratorial dos níveis séricos de cálcio e PTH após a alta hospitalar, para que fique assegurada a função do PTH para exclusão de uma hipercalcemia manifesta; (4) embora o custo pareça baixo, os encargos do tratamento desnecessário de mais de 70% dos pacientes e do tratamento de seus efeitos colaterais não foram contabilizados; e, finalmente, (5) se aceitarmos os possíveis efeitos adversos em função de uma possível redução de custos, pode não ser seguro liberar estes pacientes antes de 6 horas. Seis horas é o consenso comum para o período de monitoramento mínimo do hematoma pós-tireoidectomia; mas, recentemente, este período foi questionado, após o conhecimento de que em 53% dos pacientes que foram acometidos por hematoma essa complicação ocorreu depois das primeiras 6 horas.³ Do mesmo modo, Landry et al. constataram que a suplementação limitada a pacientes de alto risco eliminará a desnecessária ingestão de cálcio e vitamina D e, em consequência, as avaliações de acompanhamento em até 58% dos pacientes.²

Suplementação seletiva para pacientes de alto risco

Esta recomendação passou por diferentes fases de desenvolvimento. Uma das primeiras abordagens foi observar a curva de níveis seriados de cálcio: se a curva passasse a ser

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.08.015>

[☆]Como citar este artigo: Terkawi AS, Al-Dhahri SF. Perioperative parathyroid hormone measurements in thyroid surgery: one stone to hit three birds. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:551-3.

positiva (com duas medições crescentes em 6 e 12 horas), então o paciente teria grande chance de permanecer normocalcêmico.⁴ No entanto, considerando que o ponto mais baixo (i.e., o nadir) do cálcio sérico talvez não viesse a ocorrer em até 48 horas após a cirurgia e também que os níveis séricos de cálcio efetivamente flutuam após sua reposição, esta abordagem não parece ser a ideal.⁵

Alguns anos mais tarde, surgiram protocolos baseados em dosagens do PTH, depois que se tomou conhecimento das vantagens da meia-vida ultracurta desse hormônio (1-3 minutos).⁵ Entretanto, enormes discrepâncias na literatura levantaram dúvidas acerca de: Quantas determinações de PTH se fazem necessárias? Qual é o melhor momento para a medição? Qual seria o nível de corte ideal para o PTH? O protocolo estruturado em torno do PTH é seguro e eficaz?

Além da variação nas definições utilizadas para hipocalcemia e hipoparatiroidismo, a maioria desses estudos não leva em conta o nível pré-operatório do PTH.⁵⁻⁷ Como exemplo, teremos o mesmo grau de lesão na glândula paratireoide em dois pacientes com PTH pré-operatório de 2 pmol/L e 6 pmol/L (ambos dentro dos limites normais) se suas determinações do PTH pós-operatório caírem igualmente para 1,6 pmol/L? Será que seus sintomas têm a mesma gravidade? Será que eles vão necessitar das mesmas doses de cálcio/vitamina D?

Acreditamos que a principal causa da variação dos valores de corte para o PTH é a variação no PTH basal (i.e., pré-operatório), o que não foi considerado na maioria dos estudos publicados. A variação no PTH basal pode ocorrer secundariamente ao tipo de população, ou mais provavelmente às diferenças no nível de vitamina D e na incidência de deficiência. Portanto, o uso do percentual de mudança, em vez de valores absolutos do PTH, provavelmente resolveria essa variável.

Nós já testamos a precisão do nível de cálcio pós-tireoidectomia e de PTH em diferentes momentos do pós-operatório.⁵ Verificamos que medições de PTH a 6, 12, 20, 32 e 44 horas, sem exceção, exibem alta probabilidade preditiva para detecção de hipocalcemia clínica, e todas as áreas sob a curva (ASC) *receiver operating characteristic* (ROC) foram iguais ou superiores a 0,95. Por outro lado, a ASC para o nível do cálcio corrigido (cCA) em diferentes níveis foi: 6 horas (ASC = 0,60), 12 horas (ASC = 0,72), 20 horas (ASC = 0,81), 32 horas (ASC = 0,86) e 44 horas (ASC = 0,88). Apesar do fato de a precisão para cCA ter aumentado de forma acentuada no segundo dia, jamais alcançou a precisão obtida com a medição do PTH. Tendo em vista que todas as medições de PTH obtiveram alta precisão, a possibilidade de fundamentar a decisão clínica na primeira medição foi clinicamente significativa. Por tudo isso, sugerimos o uso de uma única medida do PTH, realizada precocemente, para a previsão de hipocalcemia e, em seguida, o uso do cCA para o ajuste das doses.

Le et al.⁸ avaliaram a validade e a segurança de uma determinação única do PTH de 1 hora para a previsão da hipocalcemia. Esses autores concluíram que tal estratégia era bastante confiável e segura. Dois pacientes no grupo de baixo risco (n = 94) entraram em hipocalcemia, o que resultou em um valor preditivo negativo de 98%.

A crítica final para o uso da determinação do PTH é o seu custo. Em muitos hospitais, tal recurso pode estar indisponível, ou poderão transcorrer horas até que o resultado

seja obtido. Embora tenhamos tido algum atraso no recebimento dos resultados de PTH, um novo protocolo permite resultados dentro de uma hora. Nosso laboratório estimou o custo da determinação de uma única concentração de PTH em 2,60 dólares; contudo, esse valor pode ser mais elevado em outros centros.

Uma nova visão e futuras orientações

Recentemente, publicamos dois artigos que introduzem benefícios potenciais com determinações precoces do PTH no perioperatório, quando consideramos a quantidade de mudança na concentração desse hormônio desde o período pré-operatório (basal) até o pós-operatório (após 1 hora).

Em nosso primeiro artigo,⁹ identificamos a alteração percentual no PTH perioperatório (pós-operatório “após uma hora” - pré-operatório/pré-operatório × 100) como um preditor significativo para hipocalcemia e para a necessidade de doses de cálcio e vitamina D pós-tireoidectomia. A variação percentual de PTH no período perioperatório (como um fator-chave), assim como o índice de massa corporal (IMC) do paciente e seus quadros de função tireoidiana e de vitamina D, foi utilizada em modelos com o objetivo de prever as doses de cálcio e vitamina D necessárias. Os modelos oferecem três desfechos possíveis (não há necessidade de cálcio, cálcio até 3 g/dia, cálcio > 3 g/dia) no modelo de previsão de cálcio, e outros três desfechos (não há necessidade de vitamina D, vitamina D = 0,5 mcg/dia, vitamina D > 0,5 mcg/dia) no modelo para a vitamina D. Estes desfechos podem ajudar a identificar os pacientes que não necessitam de cálcio ou vitamina D, permitindo assim uma alta hospitalar pós-cirúrgica precoce. Ao mesmo tempo, permitem a identificação daqueles pacientes que necessitam de cálcio e/ou vitamina D, servindo também de orientação precoce para seu tratamento. Portanto, nosso modelo deve permitir que o paciente tenha uma alta mais cedo, evitando desnecessárias suplementações e orientando um tratamento precoce efetivo.

Em nosso segundo artigo¹⁰ também aplicamos o conceito de alteração percentual do PTH no perioperatório, dessa vez para prever o prognóstico e o desfecho do hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia. A alteração percentual do PTH no perioperatório (como um fator-chave) e também o IMC, gênero e situação do diabetes melito do paciente foram utilizados em dois modelos. Um deles foi preditivo da probabilidade de recuperação do PTH, enquanto o segundo modelo foi preditivo do tempo para tal recuperação. Estes resultados devem orientar o médico na predição do curso da recuperação do PTH para cada paciente - o que, por sua vez, deve refletir em um melhor planejamento do tratamento e em satisfação do paciente.

Esses modelos têm limitações potenciais: (1) no momento, carecem de validação externa; (2) talvez não sejam de fácil aplicação; (3) ainda não ficou demonstrado se seus desfechos são clinicamente significativos. Com a meta de desenvolver ainda mais esses modelos para prever com maior precisão as doses necessárias de cálcio e de vitamina D e o tempo para recuperação, uma amostra para validação que inclua centenas de pacientes hipocalcêmicos/hipoparatiroides exigirá a colaboração de numerosas instituições. Para superar a questão da facilidade de uso, esses

modelos podem ser transpostos para um programa de computador que poderá ser instalado como um aplicativo em *smartphones*, para uso pelo médico responsável pelo atendimento.

Em conclusão, com os nossos achados, as medições de PTH no perioperatório podem ajudar o médico a ter informações sobre três questões importantes (“os três coelhos”): (1) qual paciente não está em risco de hipocalcemia e que pode receber alta sem um “desnecessário” suplemento de cálcio e vitamina D; (2) qual é a melhor dose inicial de cálcio e vitamina D para pacientes em risco (esta informação deve abreviar o tempo necessário para o controle dos sintomas e dos níveis séricos de Ca desses pacientes); e (3) se e quando determinado paciente tem uma chance de recuperação do PTH? Nossas recém-introduzidas abordagens lançam luz sobre estratégias potencialmente úteis ao PTH perioperatório. Embora estes métodos ainda estejam “imaturos” quanto à sua ampla aplicação clínica e dependam ainda de maior desenvolvimento, esperamos que eles façam com que aqueles que recomendam a suplementação profilática revejam a sua teoria e comparem as inúmeras vantagens das determinações do PTH perioperatório contra os custos e os efeitos colaterais da suplementação profilática empírica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Singer MC, Bhakta D, Seybt MW, Terris DJ. Calcium management after thyroidectomy: a simple and cost-effective method. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:362-5.
2. Landry CS, Grubbs EG, Hernandez M, Hu MI, Hansen MO, Lee JE, et al. Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg.* 2012;147:338-44.

3. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery.* 2013;154:1283-9.
4. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:289-93.
5. Fahad Al-Dhahri S, Al-Ghonaïm YA, Sulieman Terkawi A. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39:342-8.
6. Chindavijak S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:1167-71.
7. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhomme C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery.* 2012;152:863-8.
8. Le TN, Kerr PD, Sutherland DE, Lambert P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;43:5.
9. Al-Dhahri SF, Mubasher M, Al-Muhawas F, Alessa M, Terkawi RS, Terkawi AS. Early prediction of oral calcium and vitamin d requirements in post- thyroidectomy hypocalcaemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* [publicado on-line 5 Jun 2014].
10. Al-Dhahri SF, Mubasher M, Mufarji K, Allam OS, Terkawi AS. Factors predicting post-thyroidectomy hypoparathyroidism recovery. *World J Surg* [publicado on-line 14 Abr 2014].

Abdullah S. Terkawi^{a,*}, Saleh F. Al-Dhahri^b

^a *Departamento de Anestesiologia, Universidade de Virginia, Charlottesville, EUA*

^b *Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia da Cabeça e do Pescoço, Universidade Rei Saud e Cidade Médica Rei Fahad, Riad, Arábia Saudita*

* Autor para correspondência.

E-mail: asterkawi@gmail.com (A.S. Terkawi).