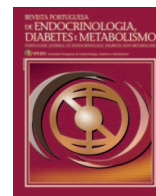




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Vitamina D e Hipoparatiroidismo Pós-Operatório: Uma Associação Fortuita?



Vítor Devezas^{a,*}, Luis Sá-Vinhas^a, Hugo Santos-Sousa^a, Luis Matos-Lima^a, Laura Elisabete Barbosa^a

^aServiço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-08-25

Accepted/Aceite: 2020-02-11

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Complicações Pós-Operatórias;

Deficiência de Vitamina D;

Hipocalcemia;

Hipoparatiroidismo;

Tiroidectomia/efeitos adversos;

Vitamina D.

Keywords:

Hypocalcemia;

Hypoparathyroidism;

Postoperative Complications;

Thyroidectomy/adverse effects;

Vitamin D;

Vitamin D Deficiency.

R E S U M O

Introdução: O hipoparatiroidismo decorrente de tiroidectomia total pode ser transitório ou permanente, de acordo com o tempo de duração. No permanente, nos centros de alto volume, é esperado em até 2% dos casos, podendo atingir 15%, quando associado a linfadenectomia do compartimento central. Dado que os níveis de vitamina D influenciam a absorção de cálcio intestinal e liberação de paratormona, levanta-se a hipótese da hipovitaminose D poder influenciar a hipocalcemia pós-operatória.

Métodos: Realizamos um estudo prospetivo, não randomizado, num centro hospitalar terciário, com uma amostra não probabilística intencional (consecutiva), desde 1-1-2018 a 15-9-2018, com 186 doentes submetidos a tiroidectomia total.

Resultados: A mediana de vitamina D foi de 17 ng/mL. Diagnosticamos 32 casos (17,2%) de hipoparatiroidismo, sendo definitivo em apenas 1 caso (0,54%). Com hipocalcemia com paratormona dentro dos valores de referência (hipoparatiroidismo com paratormona “inapropriadamente” normal), diagnosticamos 82 casos (44,1%). Não foi encontrada associação estatisticamente significativa com os níveis de vitamina D e o hipoparatiroidismo ($p = 0,360$) ou a hipocalcemia ($p = 0,247$). Também não foi encontrada associação com o género, malignidade, classificação ASA, experiência do cirurgião ou tipo de laqueação vascular.

Conclusão: Este estudo conclui que os níveis de vitamina D pré-operatórios não parecem ter influência na prevalência ou gravidade do hipoparatiroidismo ou hipocalcemia no pós-operatório de tiroidectomia total. A proporção de hipoparatiroidismo definitivo foi de 0,54%, sobreponível à dos centros terciários europeus.

Vitamin D and Postoperative Hypoparathyroidism: Random Relationship?

A B S T R A C T

Introduction: Hypoparathyroidism after total thyroidectomy may be transient or permanent, according to its duration. In high volume centers, the rate of hypoparathyroidism is expected to be up to 2%, and may reach to 15% if associated with central compartment lymphadenectomy. Since vitamin D levels influence intestinal absorption of calcium and parathyroid hormone release, it is hypothesized that hypovitaminosis D may influence postoperative hypocalcemia.

Methods: We carry out a prospective, non-randomized, study in a tertiary hospital, with an intentional non-probabilistic sample (consecutive), from 1-1-2018 to 15-9-2018 with 186 patients undergoing total thyroidectomy.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: vitor.devezas7@gmail.com (Vítor Bruno dos Santos Devezas)

Rua Mestre Joaquim Pereira Ramos, no 265, 2º esquerdo, 4435-492 Rio Tinto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190040>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results: The median vitamin D levels were 17 ng/mL. We diagnosed 32 cases (17.2%) of hypoparathyroidism, being definitive in only 1 case (0.54%). Hypocalcemia with parathyroid hormone within reference values (“inappropriately” normal parathyroid hormone hypoparathyroidism), was diagnosed in 82 cases (44.1%). No statistically significant association was found between vitamin D levels and hypoparathyroidism ($p = 0.360$) nor hypocalcemia ($p = 0.247$). Moreover, no significant association was found between hypoparathyroidism nor hypocalcemia, and the following variables: gender, malignancy, ASA classification, surgeon experience or type of vascular ligation.

Conclusion: This study concludes that preoperative vitamin D levels do not appear to influence the prevalence or severity of postoperative hypoparathyroidism or hypocalcemia, after total thyroidectomy. The proportion of definitive hypoparathyroidism was 0.54%, similar to the one described for European tertiary centers.

Introdução

O hipoparatiroidismo (hipoPTH) pós-operatório é uma das complicações mais comuns da cirurgia da tireoide, podendo ser transitório ou permanente, se a sua duração é superior ou inferior a 12 meses, respetivamente.¹

Define-se como hipoPTH a condição clínica caracterizada por hipocalcemia (hipoCa) e valores de paratormona (PTH) inapropriadamente baixos.² A sua causa pode estar associada a lesão da irrigação das paratiroides ou mesmo da exérese inadvertida de uma ou mais glândulas.¹

Nos centros de alto volume cirúrgico, o risco de hipoPTH permanente após tireoidectomia total (TT) é inferior a 1%, podendo chegar a 15% se associado a linfadenectomia do compartimento central.^{1,3}

Os níveis de vitamina D podem influenciar a absorção intestinal de cálcio e a libertação de PTH,^{4,5} pelo que se levanta a hipótese de a hipovitaminose D agravar a hipoCa em contexto de hipoPTH no pós-operatório. Porém, há autores que defendem exatamente o oposto, não havendo relação entre hipovitaminose D e hipoCa.^{6,7}

O objetivo deste trabalho é analisar possíveis associações entre a prevalência e a gravidade do hipoPTH e hipoCa após tireoidectomia total (TT) e os níveis de vitamina D séricos no pré-operatório imediato.

Material e Métodos

Realizámos um estudo prospetivo, não randomizado, num centro hospitalar terciário, com uma amostra não probabilística intencional (consecutiva), durante o período compreendido entre 1-1-2018 a 15-9-2018. Foi calculado um valor amostral mínimo, para um poder de teste de 90% e intervalo de confiança de 95%, de 185 participantes. O presente estudo foi aprovado pela comissão de ética local.

Durante o período do estudo aceitaram participar 186 doentes, 140 do sexo feminino e 46 do sexo masculino, que foram submetidos a TT, sendo excluídos os doentes com cirurgia às paratiroides ou esvaziamentos cervicais concomitantes. Em 46 doentes a indicação cirúrgica foi por dúvida diagnóstica – lesão folicular de significado indeterminado (LFSI) ou tumor folicular.

De forma a minimizar o incómodo aos doentes, foi realizada a colheita para dosear a 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vitamina D) pré-operatória após a indução anestésica, se o doente não tivesse de realizar colheita de sangue no pré-operatório. O método de doseamento da 25-OH-vitamina D foi por quimioluminescência utilizando o equipamento Architect Plus i2000SR – Abbott®, existente no nosso laboratório de patologia clínica.

Foram avaliados, como habitualmente na nossa instituição, os níveis de PTH intacta (PTHi), cálcio, fósforo e magnésio, por venopunção, às 7 horas do dia seguinte à cirurgia. Na análise comparativa das variáveis em estudo, após confirmada a distribuição

não normal da variável contínua (níveis de 25-OH-vitamina D), foi usado um teste não paramétrico o teste de Mann-Whitney-U, na análise de possíveis associações entre hipoPTH/hipoCa e os níveis de 25-OH-vitamina D. A análise das curvas ROC foi usada para estimar um ponto de corte dos níveis de 25-OH-vitamina D, a partir do qual houvesse um aumento do risco para hipoCa. O teste de qui-quadrado foi usado para analisar possíveis associações entre hipoPTH/hipoCa e outras variáveis categóricas como o género, malignidade, classificação ASA, experiência do cirurgião ou tipo de laqueação vascular.

Os valores considerados no estudo são: hipoPTH quando PTHi < 15 pg/mL [valores de referência: 15,0 – 65,0 pg/mL]; hipoCa quando cálcio total corrigido $\leq 2,0$ mmol/L [valores de referência: 2,05 – 2,55 mmol/L] ou cálcio ionizado $\leq 1,12$ mmol/L [valores de referência: 1,13 – 1,32 mmol/L]; e hipovitaminose D quando 25-OH-vitamina D < 20 ng/mL (<50 nmol/L) [valores de referência: deficiência se < 20 ng/mL (<50 nmol/L); desejável se > 30 ng/mL (>75 nmol/L)].⁸

O hipoPTH primário foi definido, de acordo com as recomendações do primeiro consenso da Sociedade Europeia de Endocrinologia (PARAT *Workshop Group*), pela presença de hipoCa e níveis inapropriadamente baixos de PTH.^{1,9,10}

De referir que o valor de cálcio total foi corrigido para a albumina de acordo com a seguinte fórmula: cálcio total (mmol/L) = cálcio total sérico (mmol/L) + 0,02 x (40 – albumina sérica (g/L)).¹¹ À data de alta, apenas os doentes com hipoCa/hipoPTH, foram medicados com cálcio e calcitriol, não havendo prescrição por rotina destes fármacos.

Resultados

A indicação cirúrgica foi de malignidade ou suspeita de malignidade em 20 doentes (10,8%), dúvida diagnóstica em 46 (24,7%), bócio tóxico/doença de Graves em 33 (17,7%) e de benignidade (sintomas compressivos/estéticos) em 87 (46,8%). O diagnóstico definitivo foi benigno em 115 (61,8%) e maligno em 71 (38,2%) doentes.

A mediana de vitamina D na nossa população foi de 17 ng/mL, sendo que apenas 18 participantes apresentavam valores desejáveis (>30 ng/mL) e 117 apresentavam deficiência (<20 ng/mL).

A hipoCa pós-operatória foi diagnosticada em 82 casos (44,1%), tendo como referência o cálcio total, ou 77 casos (41,4%), com o cálcio ionizado. Em 32 (17,2%) casos o valor de PTHi estava baixo (grupo hipoPTH), sendo definitivo em apenas 1 caso (0,54%). Os restantes 50 casos de hipoCa, apresentavam PTH dentro dos valores de referência (hipoPTH com PTH “inapropriadamente” normal).

Após aplicação do teste de Mann-Whitney-U, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a incidência e/ou gravidade do hipoPTH ($p = 0,360$) ou a hipoCa ($p = 0,247$) e

os níveis de 25-OH-vitamina D (variável contínua).

Foi também analisado se haveria um valor de 25-OH-vitamina D, a partir do qual houvesse um aumento do risco para hipoPTH ou hipoCa, não sendo também encontrada associação estatisticamente significativa, através da análise das curvas ROC.

Foram ainda analisados outros parâmetros (género, malignidade, classificação ASA, experiência do cirurgião ou tipo de laqueação vascular – *clips* ou energia ultrassónica), não sendo encontrada também associação estatística entre estes parâmetros e a prevalência de hipoPTH ou hipoCa.

Outras complicações cirúrgicas diagnosticadas foram: 2 casos de enfisema SC (1,1%) – Clavien I; 2 casos de hematomas cervicais (1,1%) – Clavien IIIA e IIIB; e 8 (4,3%) casos de disfonía, sendo transitória em 6 doentes (3,2%) e os outros 2 doentes (1,1%) encontram-se sob terapia da fala – Clavien I.

Discussão

Os níveis de vitamina D influenciam a absorção intestinal de cálcio. Com base neste conhecimento, propusemo-nos a desenvolver este trabalho, a fim de tentar averiguar se o défice de vitamina D pré-operatório influenciava o risco de hipoCa e gravidade do hipoPTH no pós-operatório da TT.

Para a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e o Colégio Americano de Endocrinologia,¹ o défice de vitamina D é um fator de risco estabelecido para hipoCa pós-operatória. Para Cianferotti *et al* (2018),¹² também parece haver influência, como fator de risco independente, para hipoCa transitória. Também para Edafe *et al* (2014),¹³ a hipovitaminose D pré-operatória, é um fator de risco para hipoCa transitória. Para Azevedo *et al* (2012), o défice de vitamina D em doentes com reserva diminuída de PTH poderia explicar a hipoCa, em doentes com PTH no limite inferior da normalidade. De facto, alguns autores consideram casos de hipoCa com valores de PTHi “inapropriadamente” normal como sendo hipoPTH.^{9,14}

Existe um défice de vitamina D na nossa população, apesar de ser um país tipicamente de tempo ameno e soalheiro,¹⁵⁻¹⁷ sendo que este estudo abrangeu quer o período de inverno, quer o de verão, a fim de minimizar uma possível falta de exposição solar. Este défice de vitamina D na nossa população pode ser apontado como uma limitação do nosso estudo que pode impossibilitar, com base nesta amostra, analisar possíveis associações de níveis adequados (> 30 ng/mL) com a prevalência de hipoCa e hipoPTH. Assim, e face ao facto de não haver relação entre vitamina D < 20 ng/mL e hipoPTH e hipoCa, foi analisada a possibilidade de um valor mais baixo de vitamina D influenciar a incidência de hipoPTH ou hipoCa, tal como os 14 ng/dL de Kirkby-Bott *et al* (2011),⁵ também não sendo encontrado um valor com significado estatístico.

Segundo Puzziello *et al* (2014), os fatores que influenciam a hipoCa serão a malignidade tiroideia, o género feminino e a linfadenectomia cervical. Porém, não há referência à influência dos níveis de vitamina D.¹⁸ Outros autores referem como preditores de hipoPTH a extensão da cirurgia e o diagnóstico de malignidade.¹⁹

No nosso estudo, quer a presença de malignidade quer o género foram analisadas, não sendo encontrada relação estatisticamente significativa entre estas e a hipoCa ou o hipoPTH.

Na literatura existem referências à ausência de relação entre a hipovitaminose D e a hipoCa pós-operatória, mas poucas em relação ao hipoPTH. Griffin *et al* (2014),⁷ numa análise com 121 doentes, não encontraram associação significativa entre a vitamina D e o risco de hipoCa no pós-operatório de TT. Wang *et al* (2017),⁶ analisaram 186 doentes com cancro da tiroide, submetidos a TT

com esvaziamento do compartimento central, sendo que também não encontrou associação significativa entre a hipovitaminose D e a hipoCa pós-operatória. Lyn *et al* (2012),²⁰ referem mesmo, que além de não haver relação entre o défice de vitamina D e a hipoCa pós-operatória, a reposição pré-operatória de vitamina D não reduz a hipoCa pós-operatória. Já Manzini *et al* (2019),²¹ numa análise de 361 doentes, não encontraram associação entre o défice de vitamina D e o hipoPTH, sendo que a suplementação pré-operatória de vitamina D não terá então clara vantagem, sendo que a melhor forma de prevenir o hipoPTH assenta na técnica cirúrgica meticolosa e autotransplante nos casos indicados.

Relativamente à hipoCa pós-operatória foi detetada em 44,1%. Na literatura, a hipoCa pós-operatória transitória varia desde 24%⁷ a 54%.⁶

Em termos epidemiológicos o hipoPTH permanente em pós-operatório de TT em centros terciários, de referência em cirurgia endócrina, pode variar de 0,5 a 1,9%.¹² Os nossos resultados são sobreponíveis a estes, com uma proporção de hipoPTH permanente de 0,54%.

Conclusão

Numa população com deficiência de vitamina D os níveis de 25-OH-vitamina D no pré-operatório de TT não apresentaram associação significativa com a prevalência de hipoCa e hipoPTH pós-operatórios, reforçando a opinião de outros estudos com resultados semelhantes.

A proporção de hipoPTH definitivo foi de 0,54%, sendo sobreponível à de outros centros terciários europeus, demonstrando a excelência dos resultados do nosso centro.

Mais estudos serão necessários para confirmar estes achados, nomeadamente com maior número de casos.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regula-

tions of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism – Definitions and Management. *Endocr Pract.* 2015;21:674–85. doi: 10.4158/EP14462.DSC.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:G1–120. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
- Dralle H. Postoperativer Hypoparathyreoidismus: Die zentrale Halsdissektion ist ein signifikanter Risikofaktor. *Chirurg.* 2012;83:1082. doi: 10.1007/s00104-012-2400-0.
- Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:585–91.
- Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *World J Surg.* 2011;35:324–30. doi: 10.1007/s00268-010-0872-y
- Wang X, Zhu J, Liu F, Gong Y, Li Z. Preoperative vitamin D deficiency and postoperative hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection. *Oncotarget.* 2017;8:78113–9. doi: 10.18632/oncotarget.17690.
- Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:346–51. doi:10.1001/jamaoto.2014.25
- Direção Geral de Saúde. Norma nº 004/2019 de 14/08/2019 – Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. URL [consultado maio 2019] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042019-de-14082019-pdf.aspx>
- Azevedo T, Martins T, Cunha N, Valido F, Lemos M, Rodrigues F. Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico com PTH “Normal”. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;7:73.
- Jens Bollerslev, Camilla Schalin-Jäntti, Lars Rejnmark, Heide Siggekow, Hans Morreau, Rajesh Thakker, Antonio Sitges-Serra, Filomena Cetani, Claudio Marcocci and the PARAT Workshop Group. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders: Consensus Statement from the first European Society of Endocrinology Workshop (PARAT). *Eur J Endocrinol.* 2019; 181:1-19. Doi: 10.1530/EJE-19-0316
- MSD manuals. Correção de cálcio em hipoalbuminemia (unidades SI). [consultado maio 2019] Disponível em: https://www.msdmanuals.com/medical-calculators/CalciumAlbumin_SI-pt.htm
- Cianferotti L, Marcucci G, Brandi ML. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:909-25. doi: 10.1016/j.beem.2018.07.001
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101:307-20. doi:10.1002/bjs.9384
- Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011;21:145-50. doi:10.1089/thy.2010.0067.
- Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1939-44.
- Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7:e016123. doi:10.1136/bmjopen-2017-016123
- Sociedade Portuguesa de Hidrologia e Climatologia Médica/ Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação/Sociedade Portuguesa de Medicina Interna/ Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Declaração Portuguesa da Vitamina D (2009). Lisboa: Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. [consultado maio 2019] Disponível em: https://www.spmi.pt/pdf/Declaracao_Port_VitD_2009_final.pdf
- Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47:537-42. doi:10.1007/s12020-014-0209-y
- Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida MG, Condé A. Hypoparathyroidism following thyroidectomy: Predictive factors. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017;68:106-11. doi:10.1016/j.otorri.2016.06.008
- Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg.* 2012;204: 888-94. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.10.0
- Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404:55-61. doi:10.1007/s00423-019-01748-3.