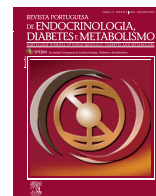




# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo de Revisão

## Doença de Graves: Proposta de Atuação na Tiroidectomia Total



Teresa Gabriel<sup>a</sup>, Ana Jardim<sup>a</sup>, Paula Campelo<sup>a</sup>, Bernardo Araújo<sup>a</sup>, Rui Fino<sup>a</sup>, Pedro Montalvão<sup>a</sup>, Miguel Magalhães<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 02 de junho de 2016

Aceite a 30 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

#### Palavras-chave:

Complicações Pós-Operatórias

Doença de Graves

Tiroidectomia

### R E S U M O

**Introdução:** A doença de Graves consiste numa importante causa de hipertiroidismo, que possui frequentemente indicação cirúrgica. A tiroidectomia total é um dos tratamentos preconizados, contudo apresenta complicações inerentes quer à técnica cirúrgica quer às características da doença.

**Objetivo:** Estabelecer uma proposta de atuação baseada em recomendações publicadas, perante doentes com doença de Graves, submetidos a tiroidectomia total.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados ClinicalKey<sup>®</sup>, com os termos «doença de Graves», selecionando-se publicações que fizessem referência ao tratamento cirúrgico da mesma.

**Resultados:** Tendo em conta o risco acrescido de complicações na doença de Graves, devem ser investigados fatores que possam ser alvo de tratamento específico a fim de diminuir a morbilidade e mortalidade associadas ao tratamento cirúrgico.

**Conclusão:** Os autores verificaram que são poucas as publicações que orientem de forma objetiva a atuação perante a necessidade de tiroidectomia total na doença de Graves. Salienta-se e importância do estabelecimento de protocolos que padronizem o modo de atuação neste contexto.

## Graves Disease: Acting Guide in Total Thyroidectomy

### A B S T R A C T

**Introduction:** Graves disease is a major cause of hyperthyroidism with surgical indication in some patients. Total thyroidectomy is one of the treatments of choice, however has complications related to the surgical procedure and the disease itself.

**Objective:** To establish an acting guide based on published recommendations, about patients with Graves disease, who undergone total thyroidectomy.

**Methods:** A survey was developed in Clinical Key<sup>®</sup> with the words «Graves disease». The authors selected publications that made reference to disease's surgical treatment.

**Results:** Patients with Graves disease have increased risk of complications related to total thyroidectomy. Therefore, it should be investigated and treated factors that may reduce morbidity and mortality associated with the surgery.

**Conclusion:** The authors concluded that few publications guide objectively the management of Graves disease in total thyroidectomy. It is important to establish protocols that standardize the medical management in this context.

#### Keywords:

Graves Disease/surgery

Postoperative Complications

Thyroidectomy

### Introdução

A doença de Graves (DG) foi inicialmente descrita em 1835 por Robert Graves e trata-se de uma doença auto-imune, na qual

<sup>a</sup> Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [teresagabriel86@gmail.com](mailto:teresagabriel86@gmail.com) (Teresa Gabriel)

Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia

R. Prof. Lima Basto

1099-023 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.016>

1646-3439/© 2017 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/>).

anticorpos anti-recetor da tirotropina (TSH) estimulam o recetor desta hormona, aumentando a produção de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) nas células foliculares.<sup>1</sup> Constitui uma importante causa de hipertiroidismo e afeta cerca de 2% das mulheres e 0,2% dos homens, com incidência preferencial na faixa etária dos 20 aos 40 anos de idade.

O diagnóstico de hipertiroidismo é efetuado com base na clínica e doseamento sanguíneo de TSH e hormonas tiroideas. A literatura aponta que o doseamento de TSH pode inclusivamente

ser utilizado como teste de *screening* inicial.<sup>1</sup> Os níveis elevados de anticorpos anti-recetor da tirotropina confirmam o diagnóstico de DG.

O tratamento do hipertireoidismo pode ser sintomático ou definitivo. O controlo dos sintomas envolve a prescrição de fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos como primeira linha de tratamento, ou bloqueadores dos canais de cálcio como adjuvantes ou alternativa.

As várias estratégias terapêuticas na DG são: administração de iodo radioativo (<sup>131</sup>I), fármacos anti-tiroideos ou tireoidectomia total. A escolha quanto ao tratamento inicial é variável, sendo que nos Estados Unidos, a preferência é <sup>131</sup>I, enquanto que na Europa e Japão, as opções consideradas como primeira linha são os fármacos anti-tiroideos, optando-se pela cirurgia, habitualmente, quando a tireotoxicose está controlada. A literatura não aponta diferenças significativas entre as três modalidades, no que respeita à qualidade de vida dos doentes a longo prazo.<sup>2</sup>

A tireoidectomia total (TT) na DG possui, além de uma elevada taxa de cura do hipertireoidismo, um risco de recorrência quase nulo, quando realizada por cirurgiões experientes. As principais indicações cirúrgicas são: a falência da terapêutica médica ou contra-indicações para realização de <sup>131</sup>I ou anti-tiroideos, condições anatómicas (existência de nódulos, aumento substancial da glândula tiroideia, entre outros), necessidade de tratamento urgente e oftalmopatia tiroideia.<sup>2</sup>

A TT não é uma técnica isenta de complicações. Pelo contrário, pode verificar-se hipocalcémia transitória ou permanente, lesão do nervo laríngeo superior ou do nervo laríngeo recorrente, hemorragia, hematoma, entre outras complicações. Em particular, na DG, uma vez que a glândula tiroideia é habitualmente mais vascularizada e mais sensível à síntese hormonal, as complicações podem ser exacerbadas. Desta forma, antes da cirurgia, os doentes devem ser devidamente avaliados e preparados de forma a prevenir eventuais complicações, tais como a tempestade tiroideia, condição que resulta de uma exacerbação abrupta e potencialmente fatal do hipertireoidismo e que deve ser prevenida até 24 horas após a remoção da glândula. O seu diagnóstico é clínico e requer tratamento imediato, uma vez que apresenta uma mortalidade elevada.

## Objetivo

Estabelecer uma proposta de atuação baseada em recomendações publicadas, perante doentes com DG, submetidos a TT.

## Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica, através da base de dados ClinicalKey®, de trabalhos em português e inglês, com os termos «Doença de Graves». As publicações foram selecionadas após a leitura das mesmas, dando-se preferência às que fizeram referência ao tratamento cirúrgico da patologia. Foi dada maior relevância a *guidelines* aprovadas por Sociedades reconhecidas internacionalmente. No total foram incluídas 18 publicações em inglês e duas em português.

## Avaliação pré-operatória do doente

Devido ao maior risco de complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas, os doentes com DG que possuem indicação para TT devem ser devidamente avaliados. A referência destes doentes para Centros de Referência, com equipas constituídas por endocrinologistas e cirurgiões experientes, resulta em menor taxa de complicações.

O objetivo inicial passa por alcançar o estado de eutireoidismo, antes da cirurgia. Para o efeito, podem ser administrados fármacos tionamidas, como o metimazol ou carbimazol, que devem ser suspensos assim que se realiza a TT.

Uma vez que, na DG se verifica maior tendência para desenvolvimento de hipocalcémia após TT, devido a uma maior inflamação e friabilidade das glândulas paratiroideias, devem ser investigados fatores de risco preditivos desta alteração.<sup>3</sup> Segundo as *guidelines* da American Thyroid Association e American Association of Clinical Endocrinologists,<sup>1</sup> os fatores preditivos de hipocalcémia são: baixo nível de cálcio antes da cirurgia, idade jovem, aumento da fosfatase alcalina, aumento da glândula tiroideia e nível elevado de anticorpos anti-recetor da TSH.<sup>3,4</sup> Nestes doentes, a suplementação de cálcio antes da cirurgia pode diminuir a incidência de hipocalcémia sintomática. As *guidelines*<sup>1</sup> propõem a toma de carbonato de cálcio oral (inicialmente 1250 a 2500 mg, de 6 em 6 horas e posteriormente 500 mg a cada 2 dias ou 1000 mg a cada 4 dias, conforme tolerado), assim como calcitriol (0,5 mcg por dia), durante 1 a 2 semanas antes da cirurgia (Fig. 1), contudo, esta recomendação apresenta baixo nível de evidência.

Uma vez que glândula tiroideia se encontra mais vascularizada na DG e portanto mais propensa a hemorragia durante a cirurgia, recomenda-se a administração de iodeto de potássio em solução de Lugol (8 mg de iodo por gota – na posologia de 5 a 7 gotas, de 8 em 8 horas) ou solução saturada de iodeto de potássio (1 a 2 gotas de 8 em 8 horas), 10 dias antes da TT, que vão diminuir a vascularização da glândula e facilitar a cirurgia<sup>1-6</sup> (Fig. 1).

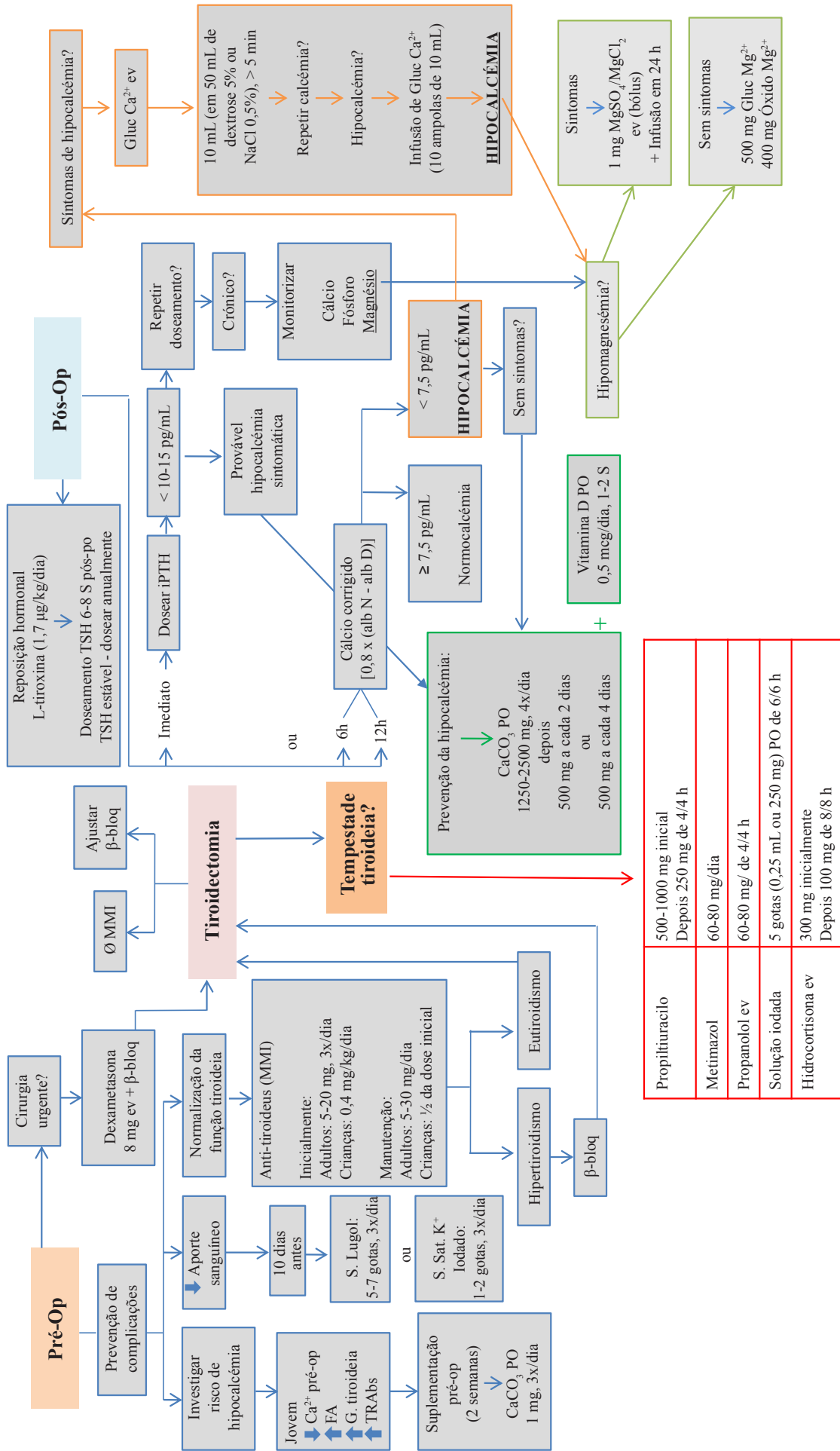
Se a cirurgia for urgente ou em casos de alergia aos fármacos anti-tiroideos, devem ser administrados, além de iodeto de potássio, fármacos beta-bloqueantes e corticosteróides (dexametasoma na posologia de 8 mg endovenosa) a fim de diminuir a ocorrência de náuseas, vômitos e dor no pós-operatório.<sup>7</sup>

A tempestade tiroideia deve ser monitorizada até 24 horas após a remoção da glândula.<sup>3</sup> As *guidelines*<sup>1</sup> apresentam uma tabela que orienta o diagnóstico clínico desta condição (Tabela 1), baseando-se em alterações termorreguladoras, cardiovasculares, gastrointestinais e do sistema nervoso. A cada item é atribuída uma pontuação, cujo *score* final, quando é superior a 45, aponta o diagnóstico de tempestade tiroideia. Estabelecida esta complicação, a atuação deve consistir na administração de fármacos anti-tiroideos, beta-bloqueantes, iodeto de potássio e corticosteróides, em doses específicas.<sup>1</sup>

## Monitorização do doente após a cirurgia

Dado o risco de hipocalcémia, devem dosear-se a paratormona intacta (iPTH) imediatamente após a TT, ou o cálcio ionizado 6 horas e 12 horas após a cirurgia. No caso de ocorrer hipocalcémia, a suplementação com cálcio endovenoso deve efetuar-se quando apesar da suplementação oral, se verificam sintomas ou, quando a calcémia diminui em doseamentos sucessivos.<sup>1</sup> A prescrição deve incluir gluconato de cálcio endovenoso (10 mL a 10%, diluído em 50 mL de dextrose a 5% ou soro fisiológico a 0,9%) administrado lentamente, durante mais de 5 minutos.<sup>8,9</sup> O fármaco deverá ser administrado as vezes necessárias até controlar os sintomas, monitorizando repetidamente a calcémia do doente. Se a hipocalcémia for persistente, pode realizar-se uma infusão de gluconato de cálcio (0,5-1,5 mg/kg/hora, durante 8 a 10 horas).<sup>10</sup>

A hipocalcémia resistente à reposição de cálcio pode ter diversas causas. Por um lado, pode ocorrer hipomagnesémia, resultante da supressão da libertação e atividade da PTH, por outro lado, pode ocorrer uma “*hungry bone syndrome*”, na qual, a redução abrupta dos níveis de hormona paratiroideia (PTH) induz uma



**Figura 1.** Proposta de atuação em esquema

Legenda: alb N - albumina normal; alb D - albumina do doente; TRAbs - anticorpos anti-receptor da tirofina; Ca<sup>2+</sup> - cálcio; CaCO<sub>3</sub> - carbonato de cálcio; ev - endovenoso; FA - fosfatase alcalina; g - glândula tireoideia; Gluc Ca<sup>2+</sup> - gluconato de cálcio; iPTH - hormona paratireoideia intacta; L-tiroxina - levotiroxina; MgSO<sub>4</sub> - sulfato de magnésio; MgCl<sub>2</sub> - cloreto de magnésio; MMI - metimazol; óxido Mg<sup>2+</sup> - óxido de magnésio; PO - per os; pós-op - pós-operatório; pré-op - pré-operatório; S - semanas; S. Lugol - solução de Lugol; S. Sat. K<sup>+</sup> - solução saturada de potássio; TSH - tirofina ou hormona estimulante da tireoide; β-bloq - beta-bloqueante; Ø - suspender.

**Tabela 1.** Diagnóstico clínico da tempestade tiroideia, segundo as *guidelines* da American Thyroid Association e American Association of Clinical Endocrinologists<sup>1</sup>

Critério	Pontos
<b>Disfunção termorreguladora</b>	
Temperatura (°C)	
37,2-37,7	5
37,8- 38,2	10
38,3-38,8	15
38,9-39,4	20
39,5-39,9	25
≥ 40	30
<b>Cardiovascular</b>	
Taquicardia (batimentos por minuto)	
100-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥ 140	25
Fibrilhação auricular	
Ausente	0
Presente	10
Insuficiência cardíaca congestiva	
Ausente	0
Ligeira	5
Moderada	10
Severa	20
<b>Disfunção gastro-intestinal/hepática</b>	
Ausente	0
Moderada	10
Severa	20
<b>Disfunção do sistema nervoso central</b>	
Ausente	0
Ligeira	10
Moderada	20
Severa	30
<b>História precipitante</b>	
Ausente	10
Presente	0
<b>Total</b>	
> 45	Tempestade tiroideia
25-44	Tempestade tiroideia eminente
< 25	Tempestade tiroideia improvável

interrupção da atividade dos osteoclastos e reabsorção de osso, provocando um aumento do consumo de cálcio, fosfato e magnésio pela massa óssea, com consequente agravamento da hipocal-

cémia, hipofosfatémia e hipomagnesémia.<sup>10</sup>

A reposição hormonal é igualmente importante após TT e deve ser efetuada com levotiroxina diária (na dose de 1,7 µg por kg). A TSH deve ser doseada 6 a 8 semanas após a cirurgia e quando esta estabiliza, deve dosear-se anualmente se não se verificarem sintomas.<sup>1</sup>

A alta do doente poderá ser programada apenas se este estiver assintomático e se a calcémia for normal e se mantiver estável. A primeira consulta pós-operatória poderá realizar-se 1 a 2 semanas após a alta. Nas consultas agendadas posteriormente, deve obviamente ser monitorizada a calcémia e realizar-se suplementação sempre que necessário assim como investigar-se o eventual desenvolvimento de hipoparatiroidismo crónico e hiperfosfatémia em análises frequentes<sup>1,11</sup> (Fig. 1).

## Conclusão

Ao verificar-se indicação cirúrgica num doente com DG, há que ter em conta a maior propensão para desenvolvimento de complicações intra e pós-operatórias.

Da pesquisa realizada, constatou-se a existência de escassas publicações que orientem de forma objetiva o conjunto de procedimentos a realizar perante um doente com DG submetido a TT.

Os autores propõem um conjunto de orientações, baseado na pesquisa realizada, que consiste apenas numa proposta, face à escassez de literatura neste contexto.<sup>12-20</sup>

Salienta-se que, tão importante quanto a avaliação do doente pela equipa cirúrgica, é a avaliação e seguimento realizadas pelo Endocrinologista, no sentido de se minimizarem importantes complicações. Realça-se a necessidade do desenvolvimento de protocolos que orientem o tratamento cirúrgico da DG.

## Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem a todo o Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, que colaborou com a realização do presente estudo.

## 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.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

1. Bahn R, Burch H, Cooper D, Garber J, Greenlee C, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *The American Thyroid Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid.* 2011;21:593-630.
2. Lennard TW. *Endocrine Surgery.* 5<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2014.
3. The British Association of Endocrine Surgeons. Guidelines for the surgical management of endocrine disease and training requirements for endocrine surgery. London: BAES; 2003.
4. Oltmann S, Brekke A, Schneider D, Schaefer S, Chen H, Sippel R.

- Preventing post-operative hypocalcemia in Graves' patients: A prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22:952-8.
5. Yamashita H, Nogucho S, Tahara K, Watanabe, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol*. 1997; 47: 71-7.
  6. Eng P, Cardona G, Fang S, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999; 140: 3404-10.
  7. Welch K, McHenry C, Total thyroidectomy: Is morbidity higher for Graves's disease than nontoxic goiter? *J Surg Res*. 2011;170:96-9.
  8. Feroci F, Rettori M, Borrelli A, Lenzi E, Ottaviano A, Scatizzi M. Dexamethasone prophylaxis before thyroidectomy to reduce postoperative nausea, pain, and vocal dysfunction: a randomized clinical controlled trial. 2011. *Head Neck*. 2011;33:840-6.
  9. Roh J, Park C. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2006;192:675-8.
  10. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2273-83.
  11. Goldman L. *Goldman-Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
  12. Vincent JL. *Textbook of Critical Care*. 6<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.
  13. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback D, Serra A, Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:1-20.
  14. King T, Brucker M. *Pharmacology for Women's Health*. London: Jones & Bartlett Learning; 2010.
  15. Santini J, Alfonsi J, Bonichon F, Bozec A, Giovanni A, Goichot B, et al. Patient information ahead of thyroid surgery. Guidelines of the French Society of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130:363-8.
  16. Yip J, Lang B, Lo C. Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. *Am J Surg*. 2012; 203:162-7.
  17. Chen H. Pre-operative management of patients with Graves' disease. *Surgery*. 2008;143:292-3.
  18. Wong C, Price S, and Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg*. 2006; 30:825-32.
  19. Neves C, Alves M, Delgado JJ, Medina JL. Doença de Graves. *Arq Med*. 2008;22:137-46.
  20. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertiroidismo da doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45:609-18.