

Análise epidemiológica e avaliação da demanda do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com neoplasias de tireoide submetidos à tireoidectomia

Epidemiological analysis and assessment of the demand for pharmacotherapeutic monitoring of patients with thyroid cancer undergoing thyroidectomy

Análisis epidemiológico y valoración de la demanda de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con cáncer de tiroides sometidos a tiroidectomía

Recebido: 20/01/2023 | Revisado: 06/02/2023 | Aceitado: 07/02/2023 | Publicado: 12/02/2023

Heloyza Aurélio Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-7924>
Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil
E-mail: heloyzaaurelio21@gmail.com

Fernanda Alves França

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-9742>
Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil
E-mail: fernandafrancaunb@gmail.com

Maria Luiza de Oliveira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1655-3358>
Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil
E-mail: marialuiza.ferreira@gmail.com

Hugo Carvalho Barros Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-8150>
Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil
E-mail: hugogoncalves.ndae@escs.edu.br

Resumo

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum no mundo, com estudos que evidenciaram um sobrediagnóstico e um aumento real em estágio avançado, onde o tratamento pode trazer algumas complicações ao paciente. O objetivo do estudo foi descrever o perfil epidemiológico e avaliar, a partir das complicações como a hipocalcemia, a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo que avaliou prontuários, prescrições e exames laboratoriais de 35 pacientes que realizaram tireoidectomia por neoplasias no primeiro semestre de 2020. Houve a prevalência do diagnóstico no sexo feminino de 88,6%. A média de idade foi de 49,8 anos; 60% dos pacientes apresentaram comorbidades; o diagnóstico histopatológico mais prevalente do câncer de tireoide foi o carcinoma papilífero com 62,1%; e, após a abordagem cirúrgica, foi analisada a dosagem de cálcio sérico nas primeiras 24 horas, com uma taxa de 48,5% de pacientes sem registro em prontuário eletrônico de solicitação de exames. A maioria dos pacientes teve alta com a prescrição de cálcio (94%) e calcitriol (68%) para a reposição e 68,5% tiveram o acompanhamento médico ambulatorial. É primordial a avaliação das dosagens corretas de cálcio e calcitriol devido à hipocalcemia, sendo uma sugestão ao serviço o acompanhamento farmacoterapêutico pelo farmacêutico para avaliar a adesão ao tratamento e a orientação sobre o uso correto dos medicamentos.

Palavras-chave: Hipocalcemia; Adesão; Cuidado farmacêutico.

Abstract

Thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm in the world, with studies that have shown overdiagnosis and a real increase in advanced stages, where treatment can bring some complications to the patient. The aim of the study was to describe the epidemiological profile and assess, based on complications such as hypocalcemia, the need for pharmacotherapeutic follow-up. A retrospective observational study was carried out that evaluated the medical records, prescriptions and laboratory tests of 35 patients who underwent thyroidectomy for neoplasms in the first half of 2020. There was a prevalence of the diagnosis in females of 88.6%. The average age was 49.8 years; 60% of patients had comorbidities; the most prevalent histopathological diagnosis of thyroid cancer was papillary carcinoma with 62.1%; and, after the surgical approach, serum calcium was measured in the first 24 hours, with a rate of 48.5% of patients without an electronic medical record requesting exams. Most patients were discharged with a prescription of calcium (94%) and calcitriol (68%) for replacement, and 68.5% had outpatient medical follow-up. It is essential to evaluate the

correct dosages of calcium and calcitriol due to hypokalemia, and a suggestion to the service is pharmacotherapeutic follow-up by the pharmacist to assess adherence to treatment and guidance on the correct use of medications.

Keywords: Hypocalcemia; Adherence; Pharmaceutical care.

Resumen

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente en el mundo, con estudios que han demostrado un sobrediagnóstico y un aumento real en estadios avanzados, donde el tratamiento puede traer algunas complicaciones al paciente. El objetivo del estudio fue describir el perfil epidemiológico y valorar, en función de complicaciones como la hipocalcemia, la necesidad de seguimiento farmacoterapéutico. Se realizó un estudio observacional retrospectivo que evaluó las historias clínicas, prescripciones y exámenes de laboratorio de 35 pacientes que se sometieron a tiroidectomía por neoplasias en el primer semestre de 2020. Hubo una prevalencia del diagnóstico en el sexo femenino del 88,6%. La edad promedio fue de 49.8 años; 60% de pacientes presentaban comorbilidades; el diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides más prevalente fue el carcinoma papilar con un 62,1%; y, tras el abordaje quirúrgico, se midió el calcio sérico en las primeras 24 horas, con una tasa del 48,5% de pacientes sin historia clínica electrónica que solicitan exámenes. La mayoría de los pacientes fueron dados de alta con prescripción de calcio (94%) y calcitriol (68%) para reposición, y el 68,5% tuvo seguimiento médico ambulatorio. Es fundamental evaluar las dosis correctas de calcio y calcitriol por hipopotasemia, y una sugerencia al servicio es el seguimiento farmacoterapéutico por parte del farmacéutico para evaluar la adherencia al tratamiento y orientar sobre el uso correcto de los medicamentos.

Palabras clave: Hipocalcemia; Adherencia; Atención farmacéutica.

1. Introdução

O câncer de tireoide é a malignidade endócrina mais prevalente no mundo (Pstrağ, et al., 2018), tendo a incidência estimada em 4.820 casos no Brasil, sendo 760 de homens e 4.060 mulheres para o ano de 2023 (Inca, 2022). Há um aumento desde a adolescência até a meia-idade, atingindo o pico por volta dos 55 anos em mulheres e 65 anos em homens e, posteriormente, diminuindo com a idade avançada (Kitahara & Schneider, 2022). Dos principais tipos histológicos, cerca de 90% são carcinomas papilíferos de tireoide (PTC), 4% carcinomas foliculares de tireoide (FTC), 2% carcinomas de células de Hürthle, 2% carcinomas medulares de tireoide (CMT) e 1% carcinomas anaplásicos de tireoide (ATC). As taxas de sobrevivência relativa são mais altas para PTC e FTC em comparação com outros tipos histológicos devido à natureza de crescimento lento desses tumores e terapias eficazes (Kitahara & Schneider, 2022).

Do início da década de 1980 até meados da década de 2010, a incidência de câncer de tireoide nos EUA quase triplicou, aumentando a uma taxa mais rápida do que qualquer outro tipo de câncer, antes de se estabilizar e depois declinar durante a metade da década de 2010 (Lee et al., 2020; Kitahara et al., 2020). A incidência crescente coincidiu com a introdução e o uso cada vez mais difundido desde os anos 1980-90 de técnicas de imagem médica, incluindo ultrassonografia da tireoide e ferramentas de diagnóstico sensíveis, (Li Met al, 2020), resultando na detecção e diagnóstico incidental de cânceres que anteriormente não seriam detectados. Por essas razões, o aumento da incidência de câncer de tireoide tem sido referido como uma “epidemia de diagnóstico excessivo” (Kitahara & Schneider, 2022).

No entanto, o aumento significativo, embora menos rápido, das taxas de incidência de PTC em estágio avançado é maior, bem como o aumento das taxas de mortalidade por câncer de tireoide entre pacientes diagnosticados com PTC em estágio avançado são incompatíveis com a noção de que o diagnóstico excessivo ser o único responsável pelas tendências de mudança em incidência de PTC. Assim, as tendências na incidência de PTC podem ser explicadas por dois processos subjacentes: o dominante, sendo o sobrediagnóstico, e o outro sendo um pequeno, mas com um real aumento na incidência. Esse último possivelmente resultante de mudanças na exposição a fatores de risco ambientais (Kitahara & Sosa, 2016).

A maioria dos diagnósticos de câncer de tireoide é efetivamente tratada com remoção total ou parcial da tireoide, ou, em alguns casos, até mesmo por observação prospectiva. Em casos mais avançados, a cirurgia geralmente é seguida de iodo radioativo para a destruição de quaisquer células ou tecidos remanescentes da tireoide (Porter, Wong, 2021). A tiroidectomia total e completa carrega um certo risco de complicações permanentes e transitórias. Em geral, a complicação mais comum após a cirurgia da tireoide é a hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo transitório ou permanente (Bumber et al., 2020).

Os fatores associados ao desenvolvimento de hipocalcemia pós-operatória após tireoidectomia total são: sexo feminino, patologia e extensão da doença tireoidiana subjacente, falha na preservação das glândulas paratireoides e baixo nível preexistente de vitamina D (Falch et al., 2018). A hipocalcemia tardia é definida como necessidade de tratamento com cálcio ou vitamina D para manter os níveis normais de cálcio por 6 meses ou mais após a cirurgia (Chadwick et al., 2017).

Considerando a necessidade do paciente iniciar um tratamento com medicamentos pós cirurgia, a adesão à terapia medicamentosa torna-se de suma importância. A adesão a medicamentos foi definida como uma participação ativa, cooperativa e voluntária do paciente em seguir as recomendações de um profissional de saúde em relação aos regimes de dosagem (Carvalho & Almeida, 2022). Esse comportamento pode ainda ser dividido em três etapas distintas: iniciação (quando o paciente toma a primeira dose); implementação (até que ponto o regime de dosagem prescrito é seguido pelo paciente); e persistência (o período até a interrupção do tratamento). (Carvalho & Almeida, 2022). A falta de adesão aos medicamentos foi descrita pela Organização Mundial da Saúde como “um novo problema farmacológico”. Aumentar substancialmente a eficácia de medidas e intervenções destinadas a aumentar a adesão dos pacientes às suas terapias e recomendações pode resultar em um impacto na saúde das pessoas muito melhor do que qualquer outro progresso feito na arena terapêutica (Abdulsalim et al., 2018).

Na literatura, vários estudos sugerem que o estilo de comunicação dos profissionais de saúde com o paciente pode afetar a capacidade e a tendência do paciente em aderir aos medicamentos. Consequentemente, o papel dos profissionais de saúde é fundamental para estimular a adesão do paciente ao plano terapêutico (Abdulsalim et al., 2018). Um dos principais profissionais da saúde que pode facilitar a adesão ao plano terapêutico é o farmacêutico, pelo conhecimento farmacoterapêutico dos medicamentos sendo analisado individualmente para cada paciente, tendo recentemente um papel mais amplo, ou seja, a transição de serviços orientados para o produto para serviços orientados para o cuidado do paciente (incluindo educação, monitoramento dos objetivos do tratamento, adesão, avaliação de problemas relacionados ao medicamento), pode melhorar a adesão dos pacientes ao medicamento e resultar em um melhor tratamento (Presley et al., 2019).

O objetivo do estudo é descrever o perfil epidemiológico de pacientes submetidos a tireoidectomia, e devido a complicações após a cirurgia, como a hipocalcemia, avaliar a demanda do acompanhamento farmacoterapêutico, produzindo dados que possam direcionar estratégias de melhoria no atendimento ao paciente.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de pacientes atendidos pela equipe assistencial do setor da cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital de Base do Distrito Federal. Foram analisados prontuários e prescrições de pacientes internados no primeiro semestre de 2020 com diagnóstico de neoplasias na tireóide que realizaram tireoidectomia. Foram excluídos pacientes com a ausência da confirmação de doença neoplásica e pacientes que não realizaram a cirurgia no referido hospital, mesmo tendo algum tipo de acompanhamento posterior à cirurgia. As informações foram coletadas através do sistema operacional MV e envolveram variáveis relacionadas aos pacientes (idade, sexo, comorbidades, dosagem de cálcio nas primeiras 24 horas após a cirurgia, uso de medicamentos e seguimento ambulatorial no pós-operatório) e ao diagnóstico (de acordo com a Classificação Internacional de Doenças). Os dados foram compilados em um banco de dados estruturado no programa Excel® para armazenamento e análise de dados.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal - IGES/DF, com a numeração do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 58092022.30000.8153. O estudo teve a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por não ter sido possível a sua aplicação por englobar pacientes que não estavam mais sendo acompanhados pelo serviço hospitalar, e não ter em prontuários os meios para o contato dos pacientes.

Abordagem estatística:

A análise estatística utilizou o teste de Shapiro-Wilk utilizado para testar a normalidade dos dados. Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana (incluindo o intervalo interquartil) ou porcentagem. A análise dos dados foi realizada no STATA/SE® versão 15.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

3. Resultados e Discussão

Um total de 35 pacientes foram submetidos a tireoidectomia total durante o período do estudo e atenderam aos critérios de inclusão. Desses 35 pacientes, como demonstrado na Tabela 1, houve prevalência no sexo feminino de 88,6%. A média de idade dos pacientes foi de 49,8 anos (intervalo entre 26 a 75 anos). Um total de 28 pacientes (80%) foram submetidos a cirurgia para tumores malignos, enquanto os 7 restantes (20%) foram submetidos a cirurgia para neoplasias benignas. A taxa de pacientes que apresentaram comorbidades foi de 60%, sendo a principal a hipertensão arterial sistêmica. Apenas alguns estudos abordaram o papel das comorbidades no câncer de tireoide até o momento, em um deles foi avaliado que as comorbidades basais diminuem a sobrevida geral, independentemente da classificação TNM do câncer de tireoide (Lee et al, 2019), sendo também relacionado com o relato de que a gravidade das comorbidades teve papel preditivo para a sobrevida global de pacientes com câncer de tireoide diferenciado (Karadaghy et al, 2017).

A mortalidade geral em pacientes em estágio I/II foi amplamente dependente do número de comorbidades, não tendo relação com o câncer de tireoide diferenciado. Esses resultados sugerem que atenção especial deve ser dada às comorbidades de pacientes em estágio inicial, que representam a maioria dos casos (Lee et al, 2019).

Tabela 1 - Caracterização da amostra (n=35).

Variáveis	n (%)
Dados sociodemográficos	
Idade (anos)	49,8 \pm 13,8
Idosos, >60 anos	9 (25,7%)
Sexo feminino	31 (88,6%)
Sexo masculino	4 (11,4%)
Comorbidades	
HAS	15 (42,8%)
Diabetes <i>mellitus</i>	3 (8,6%)
Dislipidemia	4 (11,4%)
Outras	9 (25,7%)
Negam comorbidades	14 (40,0%)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica. Dados apresentados em média \pm desvio padrão ou número absoluto (porcentagem). Fonte: autoria própria.

Neste estudo, o diagnóstico mais prevalente foi o carcinoma papilífero (Tabela 2). É importante ressaltar que há estudos que documentaram aumentos de carcinoma papilíferos de todos os tamanhos e estágios, incluindo tumores pequenos e localizados (aumento na incidência de 4,6% ao ano), bem como tumores maiores (tumores >4 cm aumentados em 6,1% ao ano) (Lim et al, 2017). Além disso, os carcinomas papilíferos com disseminação regional e distante aumentaram significativamente ao longo do período, em 4,3% ao ano e 2,4% ao ano, respectivamente. As mortalidades baseadas na incidência aumentaram 1,1% ao ano no geral, com um aumento de 2,9% ao ano para PTCs de estágio distante (Seib & Sosa, 2019).

Tabela 2 - Estratificação da amostra de acordo com o diagnóstico (n=29).

Diagnósticos	n (%)
Carcinoma Papilífero de Tireoide	18 (62,1%)
Carcinoma folicular de tireoide	7 (24,1%)
Carcinoma Medular da Tireoide	1 (3,4%)
Outros*	3 (10,3%)

*Foram considerados diagnósticos de neoplasias benignas. Seis pacientes foram excluídos da análise por não terem o tipo histopatológico e por não terem a biópsia em prontuário. Fonte: autoria própria.

A análise de outros estudos, com um número crescente de tireoidectomias totais devido a um aumento significativo do PTCs, revelou a importância de manter o cálcio sérico na faixa normal durante os primeiros dias/semanas pós-operatórios de terapia de reposição, para aumentar a probabilidade de recuperação da função da paratireóide (Sitges Serra et al 2017; Villarroya Marquina et al., 2018). Foi encontrada uma taxa elevada da falta de registro da dosagem de cálcio nas primeiras 24 horas de 48,5%. Os que fizeram a dosagem sérica de cálcio tiveram uma baixa representatividade de deficiência de cálcio com 11,1%; e foi utilizado a nota de corte de 8,5mg/dl para avaliação da hipocalcemia pós-cirúrgica, de acordo com a Associação Americana de Endocrinologista Clínico (AACE) e do Colégio Americano de Endocrinologia.

A hipocalcemia e a tetania que acompanha o pós cirúrgico continuam a impedir a busca do cirurgião por uma internação hospitalar mais curta. Os sintomas de hipocalcemia pós-tireoidectomia total geralmente evoluem nas primeiras 24 a 48 horas. A identificação de fatores de risco pré-operatórios associados ao alto risco de hipocalcemia sintomática pós-operatória é, portanto, importante na seleção de pacientes para alta precoce e segura (Verma et al., 2020).

Baixas concentrações pós-operatórias de cálcio sérico nas primeiras 24 horas é um dos marcadores preferidos para iniciar a terapia de reposição de cálcio e calcitriol no momento da alta hospitalar. No presente estudo, apenas foi avaliada a dosagem de cálcio sérico nas primeiras 24 horas após a cirurgia, com uma taxa alta de 48.5% sem registro em prontuários ou exames solicitados no sistema e, mesmo sem o registro da dosagem de cálcio, a maioria dos pacientes teve alta com a prescrição de cálcio 94% e calcitriol 68% para a reposição de cálcio no momento da alta hospitalar. Para tratamento com carbonato de cálcio, deve-se observar que este não é solúvel em meio neutro e, portanto, não deve ser usado em combinação com um inibidor da bomba de prótons, por exemplo (Allemeyer et al., 2019). A reposição de cálcio de rotina, que ainda é usada em alguns centros, provavelmente diminuirá à medida que mais unidades orientarem a terapia com base nas medições de PTH pós-operatórias, não sendo encontrado as medições do PTH no nosso estudo. Embora os íons séricos não sejam suficientes para substituir o PTH, o efeito preditivo dos indicadores bioquímicos rápidos na função da paratireóide será útil para os médicos diagnosticarem e administrarem melhor a dosagem de comprimidos de cálcio e calcitriol em pacientes (Su et al 2021). Depois que o relatório da patologia estiver disponível, juntamente com medições tardias (cerca de um mês) de cálcio sérico, pode-se orientar sobre a probabilidade e o momento da recuperação da paratireóide (Sitges Serra,2021). Por isso, a importância do acompanhamento ambulatorial do paciente para a avaliação da dosagem correta do cálcio e calcitriol. Para que um medicamento seja útil, não apenas o ingrediente ativo deve ser eficaz e sua entrega deve ser ótima, mas também a adesão do paciente aos seus medicamentos é um fator essencial para o sucesso da terapia. (Abdulsalim et al., 2018).

Fornecer informações adequadas sobre medicamentos aos pacientes (por exemplo, indicação e instruções claras sobre o uso) melhora a adesão ao tratamento. Além disso, o aconselhamento educacional personalizado aumenta o nível de confiança do paciente, auto-eficácia e melhora sua compreensão sobre como tomar seus medicamentos (Abdulsalim et al., 2018). Neste contexto, os farmacêuticos têm um papel importante na otimização das prescrições de medicamentos. Esse papel é necessário, pois aproximadamente 75% dos problemas relacionados a medicamentos (PRMs) parecem estar ligados à má coordenação dos

cuidados, prescrição inadequada e monitoramento inconsistente no ambiente de atendimento ambulatorial (Kallio et al., 2018; Renfro et al, 2018).

Neste estudo, foi possível verificar apenas a cobertura do acompanhamento médico (Tabela 3). Os pacientes não obtiveram acompanhamento médico, o que pode ser justificado pelo período pandêmico, onde a locomoção e a marcação de consultas estavam restritivas nesse período.

Tabela 3 - Estratificação da amostra do acompanhamento ambulatorial.

Acompanhamento ambulatorial	n (%)
Presença de acompanhamento médico ambulatorial	24 (68,5%)
Ausência de acompanhamento médico	11 (31,4%)
Especialidade médica que realizou o acompanhamento	
Endocrinologista	15 (62,5%)
Cabeça e pescoço	8 (33,3%)
Geriatra	1 (4,2%)

Fonte: Autoria própria.

4. Considerações Finais

Avaliar e considerar o perfil epidemiológico com um olhar atento ao paciente com câncer de tireoide ajudará a entender melhor o estado geral de saúde do paciente e a orientar as decisões clínicas em relação ao planejamento de acompanhamento para eles após a tireoidectomia, sendo primordial a continuação do acompanhamento ambulatorial para a avaliação de uma das complicações mais comuns após a cirurgia, que é a hipocalcemia, o que deve ser trabalhado juntamente com a equipe multidisciplinar para minimizar a chance de complicações. Apesar da dosagem sérica de cálcio não ter sido realizada em um número expressivo de pacientes, a prescrição à alta hospitalar de cálcio e calcitriol foi feita de maneira significativa. A participação do farmacêutico na equipe multidisciplinar no acompanhamento ambulatorial é importante para que a farmacoterapia seja avaliada de perto, além de realizar a avaliação da adesão do paciente ao tratamento da reposição, da orientação do uso correto dos medicamentos e da análise das principais interações medicamentosas para orientação do paciente, o que não foi possível identificar através dos prontuários analisados, sendo uma sugestão ao serviço o acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes para avaliar a adesão do tratamento. Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes e analisar a farmacoterapêutica por um profissional capacitado como o farmacêutico é fundamental para o paciente, diminuindo riscos como reações adversas e falta de adesão e elaborando assim uma melhor estratégia de melhoria do serviço disponibilizado para o paciente. Estudos mais bem desenhados e rigorosos com medidas de resultados mais sensíveis e específicos precisam ser conduzidos para avaliar o efeito das contribuições do cuidado farmacêutico ambulatorial no pós cirúrgico, na revisão dos medicamentos e na melhoria da saúde.

Referências

- Abdulsalim, S., Unnikrishnan, M. K., Manu, M. K., Alrasheedy, A. A., Godman, B., & Morisky, D. E. (2018). Structured pharmacist-led intervention programme to improve medication adherence in COPD patients: a randomized controlled study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 14(10), 909-914.
- Allemeyer, E. H., Kossow, M. S., Riemann, B., & Hoffmann, M. W. (2019). Ambulante Versorgungsqualität für den permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 144 (21), e130-e137.

- Bumber, B., Potroško, V., Vugrinec, O., Ferenčaković, M., & Gršić, K. (2020). Hypocalcemia After Completion Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Acta Clínica Croatica*, 59 (Supplement 1), 136-144.
- Carvalho, M., & Almeida, I. F. (2022). The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1091.
- Chadwick, D., Kinsman, R., & Walton, P. K. H. (2017). *The British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons: Fourth National Audit Report. 1-184*.
- Falch, C., Hornig, J., Senne, M., Braun, M., Konigsrainer, A., Kirschniak, A., & Muller, S. (2018). Factors predicting hypocalcemia after total thyroidectomy - A retrospective cohort analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 55, 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.05.014>.
- Instituto Nacional de Câncer - INCA (2022). Câncer de tireoide. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide>.
- Kallio, S. E., Kiiski, A., Airaksinen, M. S., Mäntylä, A. T., Kumpusalo-Vauhkonen, A. E., Järvensivu, T. P., & Pohjanoksa-Mäntylä, M. K. (2018). Community pharmacists' contribution to medication reviews for older adults: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(8), 1613-1620.
- Karadaghy, O. A., Kallogjeri, D., & Piccirillo, J. F. (2017). Development of a new clinical severity staging system for patients with nonmetastatic papillary thyroid carcinoma. *JAMA otolaryngology-head & neck surgery*, 143 (12), 1173-1180.
- Kitahara, C. M, Sosa, J. A., & Shiels M. S. (2020) Influence of Nomenclature Changes on Trends in Papillary Thyroid Cancer Incidence in the United States, 2000 to 2017. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 1;105(12):e 4823–30. 10.1210/clinem/dgaa690.
- Kitahara, C. M., & Schneider, A. B. (2022). Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 31(7), 1284–1297. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440>.
- Kitahara, C. M., & Sosa, J. A. (2016). The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 12(11), 646–653. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>.
- Lee, M., Powers, A. E., Morris, L. G. T., & Marti, J. L. (2020) Reversal in Thyroid Cancer Incidence Trends in the United States, 2000–2017. *Thyroid*. 30(8), 1226–1227. 10.1089/thy.2020.0321.
- Lee, Y. K., Hong, N., Park, S. H., Shin, D. Y., Lee, C. R., Kang, S. W., Jeong J. J., Nam K. H., Chung W. Y., & Lee, E. J. (2019). The relationship of comorbidities to mortality and cause of death in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.
- Li, M., Dal Maso, L., & Vaccarella, S. (2020). Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Diabetes Endocrinol*. 8(6):468-470. 10.1016/S2213-8587(20)30115-7.
- Lim, H., Devesa, S. S., Sosa, J. A., Check, D., & Kitahara, C. M. (2017). Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 317(13):1338-1348. 10.1001/jama.2017.2719.
- Presley, B., Groot, W., & Pavlova, M. (2019). Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 15(9), 1057-1067.
- Porter, A., & Wong, D. J. (2021). Perspectives on the treatment of advanced thyroid cancer: approved therapies, resistance mechanisms, and future directions. *Frontiers in Oncology*, 10, 592202. 1-7.
- Pstrąg, N., Ziernicka, K., Bluysen, H., & Wesoly, J. (2018). Thyroid cancers of follicular origin in a genomic light: detailed overview of common and unique molecular marker candidates. *Molecular Cancer*, 17 (1), 1-17.
- Renfro, C. P., Ferreri, S., Barber, T. G., & Foley, S. (2018). Development of a communication strategy to increase interprofessional collaboration in the outpatient setting. *Pharmacy*, 6(1), 4.
- Seib, C. D., & Sosa, J. A. (2019). Evolução da compreensão da epidemiologia do câncer de tireoide. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 48 (1), 23-35.
- Sitges Serra A. (2021). Etiology and Diagnosis of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *Journal of clinical medicine*, 10(3), 543. <https://doi.org/10.3390/jcm10030543>.
- Sitges Serra A., Gómez, J., Barczynski, M., Lorente-Poch, L., Iacobone, M., & Sancho, J. (2017). A nomogram to predict the likelihood of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy based on delayed serum calcium and iPTH measurements. *Gland Surgery*, 6(Suppl 1), S11.
- Su, D., Xia, F., Huang, W., Zhang, Z., Bai, N., Wang, D., Liao, X., & Li, X. (2021). Short-term recovery in patients suffering hypoparathyroid after thyroidectomy: a case control study. *BMC surgery*, 21(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01173-8>.
- Verma, A. P., Sharan, R., Manikantan, K., & Jain, P. (2020). Risk of hypocalcemia and the need to augment calcium supplementation after total thyroidectomy. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 1-4.
- Villarroya Marquina, I., Sancho, J., Lorente Poch, L., Gallego Otaegui, L., & Sitges Serra, A. (2018). Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *European Journal of Endocrinology*, 178(1), 103-111.