

Thiely R. Ott

Celia Y. P. Quintana

# **CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE**

**Caracterização Citológica, Molecular e Achados Laboratoriais**



Pantanal Editora

2020

Thiely Rodrigues Ott  
Celia Yelimar Palmero Quintana

# **CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE**

**CARACTERIZAÇÃO CITOLÓGICA, MOLECULAR E  
ACHADOS LABORATORIAIS**



Pantanal Editora

2020

Copyright© Pantanal Editora  
Copyright do Texto© 2020 Os Autores  
Copyright da Edição© 2020 Pantanal Editora  
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo  
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera  
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora  
Edição de Arte: A editora e Canva.com  
Revisão: Os autor(es), organizador(es) e a editora

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris ArgenteL-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI
- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI

- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

#### Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

#### Ficha Catalográfica

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
O89c	<p>Ott, Thiely Rodrigues. Carcinoma medular da tireoide: caracterização citológica, molecular e achados laboratoriais / Thiely Rodrigues Ott, Celia Yelimar Palmero Quintana. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 50p.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-88319-06-2 DOI <a href="https://doi.org/10.46420/9786588319062">https://doi.org/10.46420/9786588319062</a></p> <p>1. Glândula tireoide – Câncer. 2. Endocrinologia. I. Ott, Thiely Rodrigues. II. Quintana, Celia Yelimar Palmero.</p> <p style="text-align: right;">CDD 616.4</p>
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

O conteúdo dos livros e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es). O download da obra é permitido e o compartilhamento desde que sejam citadas as referências dos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

#### **Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

## APRESENTAÇÃO

Este texto foi primeiramente apresentado como uma monografia no Curso de Especialização em Citopatologia da Universidade Católica de Petrópolis sob orientação da Professora Dra. Celia Yelimar Palmero Quintana no ano de 2018.

O Carcinoma Medular da Tireoide (CMT), é um carcinoma indiferenciado (anaplásico), raro com origem nas células C, ou parafoliculares, da glândula tireoide, representando de 3 a 10% de todos os tumores tireoidianos, é responsável por muitas mortes em pacientes portadores de câncer de tireoide. O CMT pode ocorrer de 2 formas: a forma esporádica e a familiar.

O prognóstico do CMT depende da extensão da doença, da presença ou ausência de linfonodos metastáticos, e da totalidade da ressecção cirúrgica. A sobrevida de 05 (cinco) anos varia de 40% a 95%, sendo melhor nos pacientes da forma esporádica do que nos portadores da forma familiar. A confirmação diagnóstica se dá por uma série de exames associados como a ultrassonografia da glândula tireoide, dosagem sérica de calcitonina, imuno-histoquímica e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para exame citológico, além de triagens moleculares. Sendo uma doença de incidência baixa, cada vez mais torna-se mais complexo um diagnóstico sensível e específico desse tipo de carcinoma.

O diagnóstico específico de CMT é fundamental nos casos de métodos invasivos como os cirúrgicos. O objetivo do presente trabalho foi de realizar uma revisão da literatura para auxiliar na compreensão do manejo do CMT abordando aspectos citológico, moleculares e achados laboratoriais. A revisão da literatura foi realizada através da busca de artigos científicos nacionais e internacionais dos últimos 10 anos, nos idiomas: português, inglês e espanhol nos bancos de dados: Pubmed e Scielo, utilizando como descritores para busca: “tireoide”, “carcinoma indiferenciado”, “carcinoma medular da tireoide”, sendo selecionados 32 artigos. Através da revisão pode-se concluir que o CMT possui uma

baixa incidência na população, mas um alto risco de mortalidade. Sendo poucos, os casos de CMT, torna-se difícil a caracterização e diagnóstico do carcinoma.

Por essa razão, há uma preocupação pelo achado de novos marcadores de diagnóstico para o CMT, a fim de adotar um protocolo de tratamento rápido e eficaz, para aumentar a sobrevida do paciente.

Da mesma maneira, pode-se concluir que a compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes à neoplasia, é de caráter fundamental para a produção de novos alvos terapêuticos que sejam personalizados e altamente eficazes para a redução da taxa de mortalidade dos pacientes portadores deste tipo de câncer da tireoide.

**Thiely Rodrigues Ott**

## SUMÁRIO

<b>Apresentação</b> .....	5
<b>Objetivos</b> .....	11
Objetivo Geral.....	11
Objetivos específicos.....	11
<b>Metodologia</b> .....	12
Localização anatômica da glândula tireoide .....	12
Estrutura histológica da glândula tireoide .....	12
Biossíntese hormonal .....	14
Regulação da produção dos hormônios Tireoidianos: eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoideo ...	17
Carcinoma Medular da Tireoide: dados epidemiológicos .....	18
Características histopatológicas do CMT .....	20
Características citológicas do CMT .....	23
Alterações genéticas do CMT .....	25
Abordagens diagnósticas do CMT .....	26
Achados na imagenologia .....	26
Ecografia .....	26
Exames complementares: Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética nuclear (RMN) e tomografia com emissão de positrões (PET) .....	29
Cintilografia com radioisótopos .....	29
Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) .....	30
Análise laboratorial .....	34
Dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH) .....	34
Dosagem de T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) livres .....	34
Calcitonina Sérica .....	35
Tireoglobulina .....	35

Aspectos Terapêuticos do Carcinoma Medular de Tireoide .....	37
<b>Anexo</b> .....	43
<b>Índice Remissivo</b> .....	48
<b>Índice de Tabelas</b> .....	49
<b>Sobre as Autoras</b> .....	50





# INTRODUÇÃO

O câncer da glândula tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, afetando mais frequentemente pessoas do sexo feminino do que masculino, sendo a grande maioria dos casos diagnosticados entre os 25 a 65 anos de idade (Puñales et al., 2004). As neoplasias da tireoide são classificadas de acordo com o tipo histológico, em adenocarcinomas diferenciados onde incluímos o adenoma folicular, o carcinoma papilar, e o carcinoma folicular, e, os carcinomas anaplásicos ou indiferenciados (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 2010).

Durante a anamnese, deve ser dada atenção para o desenvolvimento biológico, irradiação prévia e história familiar de câncer da tireoide. O prognóstico quase sempre é favorável, sendo melhor nos casos de adenocarcinomas diferenciados, em que os fatores de risco têm papel importante na conduta terapêutica (INCA/MS Procedures, 2002).

Geralmente, os casos de carcinomas diferenciados são de baixo risco, como nos carcinomas papilíferos da tireoide (CPT) e folicular da tireoide (CFT), os quais têm excelente resultado com o tratamento conservador, sendo que durante o acompanhamento clínico apenas 10% dos pacientes apresenta recidiva tumoral, e somente 2% pode vir a falecer por causa do tumor. Já nos carcinomas indiferenciados ou anaplásicos que são de alto risco, observa-se uma sobrevida de 10 anos, variando de 0% a 60% dos relatos, sendo de grande importância a avaliação dos fatores de risco presentes em cada caso (INCA/MS Procedures, 2002). Por sua vez, os carcinomas indiferenciados (anaplásicos) têm um prognóstico ruim, sendo que a morte geralmente é em consequência da progressão da invasão tecidual de forma descontrolada na região do pescoço, ocorrendo frequentemente pouco tempo após o diagnóstico (Wells et al., 2015).

O Carcinoma Medular da tireoide (CMT), é um carcinoma indiferenciado (anaplásico), raro com origem nas células C ou parafoliculares da glândula tireoide, e que

representa 3 a 10% de todos os tumores tireoidianos, sendo responsável por um grande número de mortes em pacientes portadores de câncer de tireoide (Jayakody et al., 2018).

O CMT pode ocorrer de 2 formas: a forma esporádica e a familiar. A forma esporádica é quase sempre unilateral, e sem outras manifestações endócrinas. Já a forma familiar frequentemente é bilateral, e pode estar associada a outros tumores malignos e benignos do sistema endócrino, situação referida como Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN, tipo II), onde dentre outras, as alterações mais frequentes incluem o feocromocitoma e hiperplasia das paratireoides (INCA/MS Procedures, 2002).

A capacidade do CMT de secretar calcitonina pode facilitar a sua detecção, funcionando esta como um marcador biológico. É recomendada a investigação dos familiares dos pacientes como forma de detectar-se outros casos da forma familiar. Metástases cervicais podem ser encontradas em aproximadamente 50% dos casos (Puñales et al., 2004).

O prognóstico do CMT depende da extensão da doença, da presença ou ausência de linfonodos metastáticos, e da totalidade da ressecção cirúrgica. A sobrevivência de 05 (cinco) anos varia de 40% a 95%, sendo melhor nos pacientes da forma esporádica do que nos portadores da forma familiar (INCA/MS Procedures, 2002). A confirmação diagnóstica se dá por ultrassonografia da glândula tireoide, dosagem sérica de calcitonina (quando suspeita de carcinoma medular), imuno-histoquímica e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para exame citológico (Lebuolleux et al., 2004).

O CMT representa apenas 2,2% dos cânceres de tireoide, mas é responsável por até 13,5% da mortalidade por câncer da tireoide (Angelucci; Andrade, 2004).

Sendo uma doença de incidência baixa, cada vez mais torna-se mais complexo um diagnóstico sensível e específico desse tipo de carcinoma, para enfrentar o desafio na

interpretação de resultados duvidosos. Um diagnóstico específico de CMT é fundamental nos casos de métodos invasivos como os cirúrgicos. Com isso, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão da literatura atual para auxiliar na compreensão do manejo do CMT abordando aspectos citológico, moleculares e achados laboratoriais.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Fornecer uma pesquisa bibliográfica atualizada, concisa, e detalhada para a comunidade científica sobre o CMT, a fim de elucidar os aspectos clínicos, diagnósticos, citológicos e moleculares, bem como os achados laboratoriais relacionados a esta patologia neoplásica.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Demonstrar por meio de dados da literatura as limitações do diagnóstico preciso do CMT, diante da raridade da doença.

Caracterizar, através de dados da literatura, as abordagens diagnósticas utilizadas no cenário do CMT.

Caracterizar, mediante pesquisa bibliográfica especializada, diferentes aspectos citológicos, moleculares e laboratoriais do CMT.

## **METODOLOGIA**

A metodologia do trabalho consistiu, basicamente, na revisão da literatura nacional e internacional, utilizando os bancos de dados SCIELO e PUBMED, utilizando os descritores para busca: “tireoide”, “carcinoma indiferenciado”, “carcinoma medular da tireoide”, sendo selecionados, na medida do possível, artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, incluindo artigos originais, artigos de revisão, bem como livros e editoriais escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola.



REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA

### LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DA GLÂNDULA TIREOIDE

A tireoide é uma glândula endócrina que se desenvolve a partir do endoderma da porção cefálica do tubo digestivo. Sua função é sintetizar os hormônios tiroxina (T<sub>4</sub>) e triiodotironina (T<sub>3</sub>), que regulam a taxa de metabolismo do corpo. A glândula encontra-se situada na região cervical, logo abaixo da laringe, ocupando o espaço compreendido entre o segundo e terceiro anel traqueal. Do ponto de vista anatômico, a glândula tireoide é constituída de dois lobos unidos por um istmo de tecido tireoidiano (Vaisman; Rosenthal, Carvalho 2004).

### ESTRUTURA HISTOLÓGICA DA GLÂNDULA TIREOIDE

Cada lobo tireoideo é revestido por uma cápsula espessa de tecido conjuntivo denso não modelado, a partir da qual surgem septos ou trabéculas de tecido conjuntivo que dividem cada lobo em lóbulos incompletos. Cada lóbulo tireoideo é composto de centos de estruturas mais ou menos esféricas conhecidas como folículos tireoideos. Os folículos tireoideos medem em torno de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro (Kloos et al., 2016). A parede de cada folículo encontra-se revestida pelo epitélio folicular apoiado sobre uma membrana basal. O epitélio folicular, pode variar de cúbico a plano simples (Figura 2), segundo o grau de atividade secretora (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017). Esse epitélio delimita uma cavidade central, ocupada por uma substância gelatinosa, eosinofílica, chamada coloide. Os septos provenientes da cápsula tornam-se gradualmente mais delgados ao alcançar os folículos, que são separados entre si principalmente por fibras reticulares (Jason et al., 2012).

A tireoide é um órgão extremamente vascularizado por uma extensa rede de capilares sanguíneos e linfáticos que envolvem os folículos. As células endoteliais dos capilares sanguíneos são fenestradas, como é comum também em outras glândulas endócrinas. Esta

característica facilita a troca de substâncias entre as células endócrinas e o sangue (Misiakos, 2016). Nas preparações histológicas, o aspecto dos folículos tireoideos é muito variado, como uma consequência, primeiramente dos diferentes planos em que os folículos foram seccionados, e em segundo lugar, devido a diferenças nos níveis de atividade funcional exercida pelos folículos (Malloy; Cunnane, 2008). Em virtude dessa heterogeneidade funcional, alguns folículos são grandes e cheios de coloide, revestidos por epitélio cúbico ou pavimentoso, e outros são menores, com epitélio colunar (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017). Observa-se de maneira geral, que quando a altura média do epitélio de um número grande de folículos é baixa, a glândula é considerada hipoativa. No entanto, quando acompanhado por diminuição de quantidade de coloide e do diâmetro dos folículos costuma indicar hiperatividade glandular (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017).

O epitélio folicular é formado por dois tipos celulares: a célula folicular, chamada também de tireócito, e a célula parafolicular, célula clara ou célula C (Jason et al., 2012). A célula folicular representa o principal tipo celular do epitélio folicular, e é caracterizada por ser altamente polarizada, com uma região basolateral ancorada à membrana basal, e um domínio apical voltado para o lúmen folicular. A célula possui um núcleo esférico, com cromatina mais ou menos dispersa. No citoplasma possui mitocôndrias, um retículo endoplasmático rugoso extenso e um aparelho de Golgi bem desenvolvido, de posição supranuclear (Jason et al., 2012). É comum observar no domínio apical vesículas endocitóticas e abundantes lisossomos. Complexos juncionais estão presentes no domínio lateral-apical da célula mantendo assim a adesão intercelular, dando prioridade ao transporte transcelular sobre o transporte paracelular. A célula folicular está envolvida na síntese e secreção da triiodotironina (T<sub>3</sub>) e da tetraiodotironina (T<sub>4</sub>) (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-



Milosevic, 2017). A célula C pode fazer parte do epitélio folicular ou mais comumente, formar pequenos agrupamentos entre os folículos tireoidianos (Caro, 1983).

Como seu nome sugere, nas colorações com hematoxilina-eosina (H-E), a célula clara exibe um citoplasma pálido, pouco corado. Essas células localizam-se entre as células foliculares e a membrana basal do folículo, sem chegar a contatar a luz folicular. Nas imagens de microscopia eletrônica, a célula parafolicular exibe numerosos grânulos secretórios eletrodensos, em cujo interior é armazenada a calcitonina, hormônio cujo efeito principal é inibir a reabsorção da matriz óssea e, em consequência, diminuir o nível de cálcio no plasma (Magalhães et al., 2003). Assim, a produção e secreção da calcitonina são ativadas por aumento nos níveis séricos do cálcio (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015).

### **BIOSSÍNTESE HORMONAL**

A tireoide é a única glândula endócrina que acumula seu produto de secreção em grandes quantidades. O armazenamento é feito no coloide, e calcula-se que na espécie humana haja quantidade suficiente de hormônio dentro dos folículos para suprir o organismo por cerca de 3 meses (de Sousa et al., 2017). O coloide tireoideo é constituído principalmente por uma glicoproteína de alto peso molecular (660 kDa), denominada tireoglobulina, a qual contém os hormônios da tireoide T3 e T4. A coloração do coloide varia muito, podendo ser acidófila ou basófila e é PAS- positiva devido ao seu alto conteúdo de hidratos de carbono (Vaisman; Rosenthal, Carvalho 2004). A síntese e o acúmulo de hormônios tireoidianos ocorrem em quatro etapas, envolvendo a síntese de tireoglobulina, captação de iodeto do sangue, oxidação de iodeto e iodação dos resíduos tirosila, na tireoglobulina (Vaisman; Rosenthal, Carvalho 2004).

O processo de biossíntese hormonal inicia com a captação do iodeto circulante, mediada por um cotransportador localizado na membrana basolateral das células foliculares que transporta dois íons (sódio/iodeto) simultaneamente, na mesma direção. Esse transportador é chamado de cotransportador de sódio/iodeto (simporter sódio/iodeto ou NIS, por *natrium iodide symporter*) e leva para o interior da célula um íon iodeto ao mesmo tempo que transporta dois íons sódio. Esse mecanismo torna possível que a tireoide tenha uma concentração de iodo de 20 a 50 vezes maior do que a do plasma (Kingdom et al., 2017). Paralelamente ao transporte de iodeto para o interior da célula folicular, acontece a síntese e secreção da tireoglobulina, o precursor dos hormônios tireoideos. A síntese de tireoglobulina ocorre no retículo endoplasmático granuloso, e uma cadeia de carboidrato é adicionada à proteína no interior das cisternas do retículo e no complexo de Golgi. Posteriormente, a tireoglobulina, deixa o complexo de Golgi no interior de vesículas que se dirigem para a porção apical da célula, a partir das quais a tireoglobulina é liberada para o lúmen do folículo. Em seguida que o iodo é captado, este é transportado através da membrana apical da célula folicular pela pendrina, uma proteína que se encontra mutada em pacientes com síndrome de Pendred (PDS), os quais apresentam bócio por defeito da biossíntese hormonal e surdez devido à malformação coclear. Posteriormente, muito próximo da membrana apical da célula folicular, o iodo é oxidado na presença de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), em um processo que depende da tireoperoxidase (TPO) e do sistema DUOX, gerador de  $H_2O_2$  (Vaisman; Rosenthal; Carvalho, 2004; Godlewska et al., 2017; Maciel, 2002).

A TPO é uma hemoglicoproteína com 933 aminoácidos e peso molecular de 103 kDa, que se encontra na membrana plasmática apical da célula folicular com o seu domínio catalítico voltado para o coloide (Vaisman; Rosenthal; Carvalho, 2004). Atualmente, acredita-se que a TPO seja responsável pela catálise de 3 reações da biossíntese hormonal: a oxidação

de íons I, a iodação da tireoglobulina e o acoplamento de iodotirosinas, formando iodotironinas (Godlewska et al., 2017). No interior do coloide, próximo à membrana plasmática apical da célula folicular, ocorre a iodação das moléculas de tirosina presentes na tireoglobulina (Vaisman; Rosenthal; Carvalho, 2004). Posteriormente, as células foliculares captam coloide por endocitose. O coloide é então digerido por enzimas lisossômicas e as ligações entre as porções iodinadas e o restante da molécula de tireoglobulina são quebradas por proteases (Godlewska et al., 2017).

Dessa forma, T3 e T4, di-iodotirosina (DIT) e monoiodotirosina (MIT) são liberados no citoplasma. T4 e T3 cruzam livremente a membrana basolateral da célula e se difundem até os capilares sanguíneos (Vaisman; Rosenthal; Carvalho, 2004). T4 (tiroxina) é o mais abundante, constituindo cerca de 90% do hormônio circulante da tireoide, porém T3 é três a quatro vezes mais potente (Maia et al., 2014). MIT e DIT não são secretadas, o seu iodo é removido enzimaticamente no citoplasma e os produtos desta reação enzimática – iodo e tirosina – são usados de novo pelas células foliculares (Vaisman; Rosenthal, Carvalho, 2004). Os hormônios tireoidianos estimulam a síntese proteica e o consumo de oxigênio no organismo. Agem nas mitocôndrias aumentando o número dessas organelas e de suas cristas bem como a oxidação fosforilativa. Além disso, aumentam a absorção de carboidratos no intestino e regulam o metabolismo de lipídios. Os hormônios tireoidianos também influenciam no crescimento do corpo e no desenvolvimento do sistema nervoso durante a vida fetal (Magalhães et al., 2003).

## REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS: EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TIREOIDEO

A biossíntese e a secreção dos hormônios tireoidianos são reguladas pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, no nível do hipotálamo e da glândula pituitária (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017). Ou seja, a atividade da glândula tireoide é regulada positivamente pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) sintetizado e secretado pelos tireotrofos hipofisários, atividade que, por sua vez, é controlada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hipotalâmico (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017). Em condições fisiológicas, os hormônios tireoidianos circulantes suprimem a liberação do TRH e do TSH, hipotalâmico e hipofisário, respectivamente, suprimindo assim a estimulação sobre a glândula tireoide, através de um mecanismo de retroalimentação - ou *feedback* - negativo longo, regulando a função da tireoide (Kingdom et al., 2017). Uma falha em qualquer etapa deste mecanismo regulador complexo leva à desregulação da função tireoidiana, que se manifesta como uma hiper ou hipoprodução de hormônios e pode causar sérios problemas de saúde em humanos e em animais de companhia. A produção normal dos hormônios tireoidianos também depende de um suprimento adequado de iodo (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017).

Como foi visto na seção anterior, a tireoide é uma glândula de tipo folicular, com duas populações distintas de células, cada uma produzindo hormônios diferentes. Neoplasias surgem de ambos os tipos de células: esses tumores diferem em morfologia, epidemiologia e prognóstico. Os tumores derivados das células foliculares são mais comuns e compreendem 95% das neoplasias da tireoide (Malloy; Cunnane, 2008). Felizmente, a maioria desses tumores é bem diferenciada e incluem os carcinomas papilíferos, foliculares e suas variantes. Os poucos casos de carcinoma pouco diferenciado ou anaplásico são responsáveis pela

maioria das mortes atribuídas a essa neoplasia (Magalhães et al., 2003). Os tumores das células C são responsáveis por aproximadamente 5% dos tumores da tireoide. A maioria destes é esporádica, mas aproximadamente 20% a 25% ocorrem como parte da síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas. Os tumores de células C são mais agressivos que os tumores de células foliculares e são responsáveis por uma fração substancial da mortalidade por câncer de tireoide (Puñales et al., 2004).

### **CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS**

O CMT é uma neoplasia maligna derivada das células parafoliculares [células claras ou células C, da tireoide, secretoras de calcitonina (Malloy; Cunnane, 2008)]. O CMT é responsável por 5 a 8% das neoplasias malignas da tireoide, e pode ocorrer em qualquer faixa etária, incluindo a infância. Pacientes com CMT familiar e tumores esporádicos, são comumente indivíduos idosos, com uma idade média de 50 anos. O CMT é um tumor agressivo que se espalha pelas vias hematogênica e linfática (Misiakos, 2016). Os locais preferenciais de metástases incluem linfonodos cervicais, pulmão, fígado, osso, e glândulas adrenais (Misiakos, 2016). Existem duas formas de apresentação do tumor: a forma esporádica (responsável por 75-80% dos casos) e a hereditária ou familiar (20-25%) (Puñales et al., 2004).

Na forma hereditária, o tumor se apresenta como uma característica clínica que acomete os pacientes portadores das síndromes clínicas de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2), sub-classificada como NEM Tipo 2A, NEM 2B, CMT familiar (CMTF) e outras formas hereditárias (Magalhães et al., 2003).

Na forma esporádica, o CMT se apresenta como um tumor unifocal e unilateral, cujo diagnóstico ocorre na quinta ou sexta década de vida. Clinicamente, o tumor é caracterizado

como um nódulo único ou uma massa tireoidiana associada à linfadenopatia cervical ou a outros sintomas locais (Puñales et al., 2004).

Já o Carcinoma Medular Hereditário, manifesta-se clinicamente como um nódulo ou massa cervical e, frequentemente, os pacientes já apresentam comprometimento dos linfonodos cervicais, ao momento do diagnóstico. Pode existir também a presença de metástases à distância e sintomas paraneoplásicos, tratando-se de eventos mais tardios da doença (Magalhães et al., 2003). O CMT hereditário é usualmente precedido por hiperplasia celular, e apresenta, com maior frequência, uma distribuição multifocal e multicêntrica. O pico de incidência ocorre na terceira e quarta década de vida nas formas de NEM 2A e CMTF, e, mais precocemente, na NEM 2B, sendo diagnosticado na infância (Maia et al., 2014).

O NEM2A é responsável por 95% dos casos e tem quatro variantes: NEM2A clássica, NEM2A relacionado à doença de Hirschsprung (DH), NEM2A com amiloidose e carcinoma medular tireoidiano familiar isolado (Puñales et al., 2004).

NEM2B é caracterizado por uma aparência física típica e anormalidades associadas. Geneticamente, RET o gene que codifica um receptor de tirosina quinase, é o oncogene dominante no carcinoma medular da tireoide. Mais de 100 mutações em RET foram identificadas e associadas ao carcinoma medular da tireoide, incluindo mutações germinais em doentes com doença hereditária e mutações somáticas em pacientes com doença esporádica (Krampitz; Norton, 2014).

A agressividade do carcinoma medular de tireoide hereditário ou esporádico está relacionada ao tipo de mutação. As triagens para mutações germinativas do RET são realizadas por análise direta de DNA, sendo importante que todos os membros de famílias com risco de carcinoma medular da tireoide hereditário se pratiquem esse tipo de teste. Essa

triagem também é importante em pacientes com carcinoma medular de tireoide esporádico presumido, porque aproximadamente 7% deles terão NEM2A (Wells et al., 2013).

No carcinoma medular da tireoide, as células secretam calcitonina e antígeno carcinoembrionário (CEA). Níveis séricos desses marcadores estão diretamente relacionados à massa parafolicular ou de células C e são úteis na triagem de membros com risco de CMT, na detecção de lesões persistentes ou no CMT recorrente após tireoidectomia e no monitoramento da resposta à terapia local ou sistêmica (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015).

### CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO CMT

O CMT origina-se principalmente da face superior, posterior, e no meio da tireoide, devido à localização das células C, que se encontram mais concentradas nessa região (Malloy; Cunnane, 2008). De um modo geral, as lesões apresentam-se como tumores sólidos não encapsulados, e com bordas circunscritas. Quando seccionado, a consistência do tumor varia de macia a firme, e fibrótica, podendo exibir uma coloração esbranquiçada, marrom ou rosa em contraste com o parênquima tireoidiano circunvizinho (Malloy; Cunnane, 2008). Lesões avançadas podem substituir um lobo tireoideo e invadir localmente os tecidos moles, como os músculos do pescoço, e da traqueia (Angelucci; Andrade, 2004).

Do ponto de vista histopatológico, o CMT é formado por folhas (sheets) de células redondas, poligonais ou fusiformes que crescem em um padrão sólido. Os núcleos são redondos, ovais ou alongados. O citoplasma é eosinófilo com grânulos finos, mas pode ser claro (Malloy; Cunnane, 2008). Figuras mitóticas são infrequentes na maioria dos espécimes. Necrose, hemorragia, e alta taxa mitótica são incomuns no CMT, particularmente em tumores menores (menos de 1,5 cm) (Malloy; Cunnane, 2008). Além dessas características, Malloy e Cunnane (2008) mencionam também que os ninhos de células tumorais geralmente

são separados por um estroma vascular, que contém abundante colágeno e material amiloide, e embora os tumores apareçam grosseiramente bem circunscritos, eles demonstram invasão microscópica no parênquima tireoidiano normal, nas margens das lesões.

Em um estudo de caso, a partir de um paciente de 70 anos de idade, Schreiner e Yang (2009) descreveram um CMT de aproximadamente 1 cm, sendo formado por ninhos e trabéculas de células retangulares separados por septos fibrovasculares. Nesse mesmo estudo, foi observado que as células neoplásicas exibiram um citoplasma eosinófilo moderadamente abundante, com núcleos arredondados ligeiramente excêntricos, e cromatina em sal e pimenta.

A imuno-histoquímica torna-se uma ferramenta de grande utilidade para o diagnóstico do tumor, e tem sido visto que uma marcação para calcitonina está presente em 80% dos casos de CMT (Malloy; Cunnane, 2008).

A reatividade das células tumorais a outros marcadores importantes como o peptídeo relacionado à calcitonina, o antígeno carcinoembrionário (CEA), a cromogranina, a histaminase, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e a serotonina também pode ser vista com certa frequência (Malloy; Cunnane, 2008). Cabe mencionar que pacientes com CMT possuem níveis elevados de calcitonina sérica e de CEA, razão pela qual estes marcadores são utilizados no seguimento pós-operatório do paciente (Malloy; Cunnane, 2008). Por essa razão, a dosagem dos níveis séricos do CEA em pacientes com a doença avançada, é muito importante devido a que o tumor pode perder a capacidade para produzir calcitonina, mas continua a secretar CEA (Malloy; Cunnane, 2008).

Além do CMT clássico, existem algumas variantes do CMT que têm sido pouco descritas na literatura, sendo importante mencionar o trabalho de Kaushal et al. (2010), que revisaram um total de 78 casos de CMT diagnosticados em um período de 10 anos, dos quais tiveram acesso aos registros de histopatologia de somente 36 casos. Os autores relatam que



destes casos, 29 foram diagnosticados como CMT clássico, os sete restantes foram classificados como subtipos específicos, descritos a seguir:

- **Variante folicular:** do ponto de vista histológico, esta variante estava formada por trabéculas amplas e ninhos celulares com um arranjo folicular, em torno de um material proteíceo, com uma coloração rosa na hematoxilina-eosina (H-E). Este material não exibia as características tintoriais de amiloide. No entanto, em outras áreas pôde ser visto a deposição de material amiloide (Kaushal et al., 2011).

- **Carcinoma misto medular e folicular:** histologicamente este caso mostrou grandes áreas de arquitetura trabecular com septos fibrovasculares. Os autores relatam amiloide focal, e uma reação para calcitonina nessas áreas, enquanto a tireoglobulina foi negativa. Áreas adjacentes exibiram um padrão folicular, com células de revestimento exibindo abundante citoplasma granular. Um coloide denso foi visto dentro desses folículos, que foram observados infiltrando a glândula tireoide normal e fazendo metástases para os linfonodos. A tireoglobulina foi positiva nessas áreas, enquanto a calcitonina foi negativa (Kaushal et al., 2011).

- **Variante papilar:** neste caso, o tumor exibe uma arquitetura pseudopapilar proeminente, resultante das células se soltando em grupos. O amiloide estava presente, bem como mórulas escamosas (Kaushal et al., 2011).

- **Variante de células pequenas:** os autores descrevem a histologia desta variante como exibindo grandes áreas compostas de células pequenas, com citoplasma escasso. Os núcleos foram redondos com cromatina granular. Grandes áreas de deposição amiloide estiveram presentes no tumor. As mitoses foram pouco frequentes, e o modelamento nuclear, ausente (Kaushal et al., 2011).

- **Variante de células gigantes:** esta variante estava composta por células poligonais com grandes núcleos pleomórficos e hipercromáticos, acompanhadas por numerosas células tumorais gigantes (Kaushal et al., 2011).

- **Variante oncocítica:** na histologia mostrou-se formado por amplas trabéculas de células tumorais com abundante citoplasma granular. Os núcleos foram redondos, com abundante cromatina granular. A substância amiloide esteve presente (Kaushal et al., 2011).

- **Variante semelhante ao paraganglioma:** Kaushal et al., 2010 relatam que um padrão de ninho sem encapsulação foi encontrado focalmente em muitos casos de CMT clássico na histologia; mas um caso na histologia foi encapsulado, e tinha um proeminente padrão em ninho, sendo classificado como um CMT semelhante a um paraganglioma (*paraganglioma-like*). A marcação para calcitonina esteve presente.

- **Variante pigmentada:** um pigmento escuro estava presente no centro e ao redor das bordas de grandes fragmentos do tecido. Em áreas bem espalhadas o pigmento negro estava presente no interior das células tumorais, bem como dentro dos histiócitos (Kaushal et al., 2011).

## CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DO CMT

Dados da literatura mostram que o citodiagnóstico do CMT é um dos mais confiáveis entre os tumores tireoideos, sendo feito corretamente em 89% dos aspirados (Kaushal et al., 2011). Isto deve-se a que a maioria dos aspirados tem características uniformes consideradas típicas para CMT na PAAF, com células poligonais e plasmocitoides, predominando em um arranjo disperso, e as células fusiformes sendo menos frequentes (Kaushal et al., 2011). Variações no formato celular também são mencionadas por Pitman et al. (2010).

Nas células plasmocitoides, os núcleos são de localização excêntrica, e a maioria deles são arredondados e apresenta uma cromatina granular (grosseira), tipicamente do tipo sal e pimenta, onde os nucléolos não são proeminentes (Tuluc; Solomides, 2014; Kaushal et al., 2010).

Pitman et al. (2010) fazem uma descrição detalhada das alterações citológicas presentes nos esfregaços do CMT relatando que as variações no tamanho e na forma nuclear, típicos de tumores neuroendócrinos em geral, é um traço comum ao CMT. Os autores mencionam também que as pseudoinclusões nucleares podem estar presentes, com células podendo ser binucleadas e multinucleadas. Embora os nucléolos sejam comumente inconspícuos, podem ser proeminentes em algumas células tumorais. Ainda, segundo Pitman et al. (2010), o citoplasma é granular e variável em quantidade, de maneira que pequenos grânulos vermelhos podem ser observados com colorações de Romanowsky. Alguns casos raros mostram pigmento de melanina no citoplasma.

O amiloide é frequente e pode ser observado como um material denso, amorfo que se assemelha com um coloide espesso. Pitman et al. finalizam dizendo que as células tumorais são tipicamente fortemente reativas para calcitonina, CEA, cromogranina, e sinaptofisina, e são negativas para tireoglobulina.

Quando há predomínio das células fusiformes, o CMT pode ser confundido com tumores mesenquimais, processos regenerativos/degenerativos e com carcinoma tireoideo anaplásico (Misiakos, 2016). As células fusiformes são alongadas, com abundante citoplasma granular e longos prolongamentos citoplasmáticos (Misiakos, 2016).

Em alguns casos, células tumorais gigantes podem ser vistas, podendo chegar a ser predominantes na variante de células gigantes do CMT, nesse caso, o principal diagnóstico diferencial deve ser o carcinoma tireoideo anaplásico. O diagnóstico diferencial também

inclui tumores neuroendócrinos metastáticos e paraganglioma (Tuluc; Solomides,2014). Apesar das alterações citológicas que caracterizam o CMT, o tumor exibe um grande número de variantes, incluindo a papilar (ou pseudopapilar), glandular, de células gigantes, de células fusiformes, de células pequenas, neuroblastoma-like, paraganglioma-like, oncocítica, células claras, angiosarcoma-like, células escamosas, de células produtoras de melanina e anficrina (Misiakos, 2016).

Tal heterogeneidade torna-se um desafio na avaliação citológica e histológica da lesão (Misiakos, 2016).

### ALTERAÇÕES GENÉTICAS DO CMT

Conhecer a base genética do CMT tem se tornado um alvo fundamental na biologia molecular, com o intuito de obter novos alvos terapêuticos para o tratamento do tumor (Puñales et al., 2004). No entanto, as pesquisas das alterações genéticas subjacentes ao CMT são de longa data. Sendo na década de 1970, o início dos primeiros estudos para a identificação da mutação genética resultante do CMT (Karin, 2017).

Essa neoplasia é herdada como um traço autossômico dominante em 25% dos pacientes. Nestes casos, outros órgãos além da tireoide (por exemplo, glândula paratireoide e glândulas suprarrenais) podem estar envolvidos, dando origem às síndromes múltiplas de neoplasia endócrina tipo 2 (NEM 2), que são categorizadas em três subtipos diferentes (por exemplo, NEM 2A , NEM 2B e carcinoma medular familiar da tireoide ou CMTF) de acordo com o seu fenótipo (Maia et al., 2014). A ativação de mutações pontuais germinativas no proto-oncogene RET mostrou causar cerca de 95-98% dos casos de NEM 2 (Kouvarakiet al., 2005). Nos outros 75% dos casos, o CMT é um tumor esporádico, e, mutações somáticas no proto-oncogene RET parecem ser as mais comuns (Lebuolleux et al., 2004). As alterações

mais comuns no proto-oncogene RET são o ganho missense de mutações de função e são localizadas principalmente no domínio extracelular de RET (exons 10 ou 11), no domínio RET de tirosina quinase (exons 13, 14, 15 e 16) (Cristina Romei et al., 2018). Dados da literatura, demonstram que mutações no RET provocam aumento no tamanho tumoral, alcançando uma prevalência de aproximadamente 90% em casos avançados (Kloos et al., 2016).

Recentemente, estudos realizados com tecnologias de avançadas de biologia molecular, mostraram que, RET é o único oncogene alterado no CMT (Kouvarakiet al., 2005). No que diz respeito à heterogeneidade genética do câncer de tireoide, pouco se sabe sobre a frequência de diferentes mutações nas metástases dos histótipos papilares da tireoide. Ainda menos evidências estão disponíveis sobre a heterogeneidade genética do CMT (Kouvarakiet al., 2005). Um único estudo realizado em 28 casos de CMT esporádicos mostrou um perfil de mutação em RET heterogênea intratumoral em 50% dos casos (Cristina Romei et al., 2018).

Objetiva-se em breve que seja possível tornar-se rotina o sequenciamento da região codificante RET, como primeira opção para triagem diagnóstica desses pacientes.

## **ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS DO CMT**

### **ACHADOS NA IMAGENOLOGIA**

#### **ECOGRAFIA**

A ecografia é uma técnica de imagem primordial na análise de patologias referentes à tireoide, a técnica torna-se atrativa por não ser invasiva e possuir uma elevada sensibilidade. Como vantagens podemos destacar: custo relativamente baixo, procedimento rápido, obtenção de imagens com alta performance, ajuda na execução de procedimentos

como biópsias guiadas e não possui natureza ionizante (de Sousa et al., 2017). A elevada ecogenicidade do tecido da glândula tireoide, e a sua localização superficial permitem o uso da técnica com eficiência (de Sousa et al., 2017).

A ecografia permite uma análise rápida da parte estrutural da glândula, além da identificação de nódulos não palpáveis clinicamente, auxiliando assim na diferenciação entre nódulos únicos e multinodulares. A sensibilidade da técnica para detecção de nódulos tireoideos (NT) é em torno de 95%, sendo superior a outras técnicas como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética nuclear (RMN) (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015) (de Sousa et al., 2017).

Normalmente observa-se que o tamanho do nódulo não é indicativo de malignidade. Entretanto, nódulos com tamanho superior a 4 cm, e diâmetro antero-posterior maior do que o transversal têm maior probabilidade de ser um carcinoma (de Sousa et al., 2017). A composição do nódulo também pode nos indicar o grau de malignidade, um nódulo de massa sólida possui uma maior probabilidade de malignidade, mas somente a utilização exclusiva deste critério ainda é insuficiente (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015). Pois observa-se em alguns casos, que a diminuição da ecogenicidade também pode estar associada a um maior risco de malignidade, sendo a maioria dos nódulos hiperecóticos e benignos. Nódulos com diagnóstico histológico de linfoma ou carcinoma da tireoide são habitualmente sólidos e hipoeecóticos quando comparados com o parênquima circundante da tireoide, normal (Rosário et al., 2013).

Os nódulos puramente císticos são geralmente nódulos benignos, estes nódulos podem ter sofrido uma degeneração cística ou hemorrágica e nunca desenvolverá malignidade (de Sousa et al., 2017). No entanto, pode-se observar estruturas císticas em 13-26% dos cânceres da tireoide e destes, 6% dos carcinomas papilares podem ser

predominantemente císticos. Ainda observando a aparência do nódulo, percebe-se que nódulos com estruturas espongiiformes em mais de 50% do volume total do nódulo têm 99,7% de especificidade para benignidade (de Sousa et al., 2017). Outro detalhe importante a ser considerado é com relação a presença de calcificação nos nódulos. A presença de microcalcificações num nódulo altamente sólido aumenta o risco de câncer em torno de três vezes, enquanto a presença de macrocalcificações grosseiras está relacionado com um aumento de câncer em torno de uma a duas vezes (Rosário et al., 2013).

Outro ponto fundamental do exame é a análise da aparência das margens do tumor, que pode ser de valor preditivo positivo, uma vez que a observação de margens espiculadas, irregulares ou microlobuladas dos nódulos são indicações sugestivas de malignidade, mas é preciso ser minucioso, pois margens mal definidas podem ser observadas em nódulos benignos ou malignos (de Sousa et al., 2017).

O padrão de vascularização também pode ser analisado por ecografia, e é uma característica de suma importância a ser observada. Percebe-se que nódulos sólidos hipervascularizados têm maior probabilidade de malignidade, em torno de 42% (de Sousa et al., 2017). A ecografia permite ainda analisar gânglios suspeitos na região cervical e detecta compressão ou invasão de estruturas adjacentes à tireoide. A extensão extra-tiroideia para órgãos próximos e a presença de metástases ganglionares são sinais altamente específicos de malignidade da tireoide (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015).

A utilização da ecografia isolada, não permite uma diferenciação total entre lesões benignas e malignas. No entanto, a presença simultânea de duas ou mais alterações ecográficas que sejam suspeitas aumenta o risco de malignidade do nódulo. Sendo a técnica auxiliar para procedimentos diagnósticos como: citologia através da punção aspirativa de agulha fina (PAAF), aspiração de cistos, terapia com laser e monitoramento do crescimento

do nódulo (Maia et al., 2014). Preconiza-se que a ecografia cervical constitui um meio auxiliar de diagnóstico e que deve ser realizado em todos os pacientes com nódulo de tireoide (Angelucci; Andrade, 2004).

### **EXAMES COMPLEMENTARES: TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC), RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) E TOMOGRAFIA COM EMISSÃO DE POSITRÕES (PET)**

Técnicas menos sensíveis como TC ou a RMN, são mais limitadas que a ecografia, pois não permitem diferenciar lesões benignas de malignas e raramente são indicadas como primeira opção de diagnóstico para o NT (Maia et al., 2014). Observa-se a utilização destas técnicas no estudo de tumores comprovadamente malignos, permitindo a avaliação da extensão local e regional da doença, a eficácia do tratamento e a ressecabilidade da lesão (de Sousa et al., 2017). Além disso, estes métodos diagnósticos podem auxiliar na avaliação da extensão subesternal do bócio, compressão ou invasão de estruturas próximas e a identificação de adenopatias cervicais ou mediastínicas (de Sousa et al., 2017).

A RMN tem maior acurácia diagnóstica que a TC na identificação de recorrência ou persistência de doença maligna após tratamento cirúrgico (de Sousa et al., 2017). Outra variação da técnica de TC, chama-se de *fluoro glucose-positron emission tomography* (FDG-PET) ou em português “tomografia com emissão de positrões. Nesta variação existe a possibilidade de diferenciação entre lesões benignas e malignas, contudo é um método de custo alto e que não dispensa a execução da PAAF, permanecendo com interesse limitado (Kingdom et al., 2017).

### **CINTILOGRAFIA COM RADIOISÓTOPOS**

A cintilografia com radioisótopos, utiliza elementos que emitem radiação, geralmente o iodo ( $^{123}\text{I}$ ) ou tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Este método fornece dados de caráter funcional,



diferentemente da ecografia que analisa as glândulas e nódulos anatomicamente (Angelucci; Andrade, 2004). A sua utilização é recomendada para a diferenciação de nódulos hipercaptantes ou hipocaptantes (INCA/MS Procedures, 2002). De acordo com o grau de captação, um nódulo pode ser considerado funcionante ou hipercaptante ou não funcionante – hipocaptante. A técnica foi recomendada após a observação de que a grande maioria dos cânceres da tireoide, quando comparados ao tecido normal, não tem a mesma capacidade de acumular e manter em sua estrutura o iodo ou tecnécio, os nódulos que captam mais iodo/tecnécio, são chamados de nódulos “quentes” ou hipercaptantes e os nódulos que possuem uma baixa capacidade de captação de iodo/tecnécio são chamados de nódulos “frios” ou hipocaptantes (Rosário et al., 2013).

Em torno de 80 a 95% dos nódulos tireoidianos são cintilograficamente inativos ou hipocaptante (de Sousa et al., 2017). É importante esta diferenciação, porque observa-se que o risco de malignidade é comprovadamente maior nos nódulos hipocaptante (8-25%) do que nos nódulos hipercaptantes (<5%) (Maciel,2002). A técnica de cintilografia não é recomendada na avaliação de rotina de todos os pacientes, entretanto é um meio complementar diagnóstico importante no estudo do NT (Maia et al., 2014).

### **PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF)**

A aspiração por agulha fina (PAAF) é um procedimento comumente realizado quando o clínico suspeita de patologias da tireoide, por este motivo é amplamente aceito na avaliação dos nódulos tireoidianos para possível excisão cirúrgica. Existem, no entanto, limitações inerentes à interpretação da técnica, por causa da sobreposição nos padrões citológicos e características que não estão bem distintas entre nódulos não neoplásicos e

neoplásicos, e uma variedade de características comuns que podem coexistir em múltiplos processos patológicos (Puñales et al., 2004).

É uma técnica de manuseio fácil, possui baixo custo e normalmente é realizada em ambulatório. Sua utilização na clínica é significativa, pois pode acompanhar as diferentes evoluções dos nódulos tireoidianos, auxiliando assim na conduta terapêutica adequada (Rosário et al., 2013).

Mas ainda assim, os resultados da PAAF podem ser inconsistentes e pode ser a causa de resultados errôneos. O motivo é que em aproximadamente 10% -30% dos casos, apresentam-se com resultados citológicos indeterminado e não-diagnóstico (Maia et al., 2014).

Até recentemente não havia critérios uniformes para as várias categorias de diagnóstico na citopatologia da tireoide. Isso resultou em diagnósticos inconsistentes entre diferentes laboratórios. Para estabelecer uma terminologia diagnóstica padronizada foi criado o sistema de Bethesda. O Sistema Bethesda é a classificação mais consensual para caracterizar os achados citológicos, a partir da PAAF. O sistema foi estabelecido em 2007, a partir de uma conferência multidisciplinar promovida pelo “National Cancer Institute” na cidade de Bethesda, Maryland, USA. O propósito das diferentes discussões realizadas durante a reunião foi o de unificar os critérios e parâmetros morfológicos que permitissem identificar de uma forma mais precisa e concisa as diferentes lesões nodulares da tireoide, adotando uma padronização para a análise desta patologia e conseqüentemente, melhorando assim a comunicação entre os diferentes laboratórios, bem como entre patologistas, endocrinologistas e cirurgiões (Rusinek et al., 2017).

**Tabela 1.** Adaptado de Sistema Bethesda para resultados citopatológicos da tireoide. Fonte: Adaptado e Retirado de Kloos et., al. 2016.

<b>Categoria diagnóstica</b>	<b>Lesões Nodulares</b>	<b>Risco de Malignidade</b>	<b>Manejo Clínico</b>
Não diagnóstica/insatisfatória (I)	O aspirado não reúne os requisitos como adequação celular, presença de hemorragia que mascara as lesões	1- 4%	Repetir PAAF em um período de 3-6 meses
Benigna (II)	Bócio Multinodular, tireoidites	0 – 3%	Acompanhamento Clínico
Atípia / Lesão Folicular de significado indeterminado (III)	Nódulo coloidal, hiperplásico e Folicular	5 – 15%	Repetir PAAF
Suspeito para neoplasia folicular/ neoplasia folicular (IV)	Categoria inclui nódulos em que as características citológicas sugerem fortemente neoplasia com uma arquitetura folicular. Nódulo celular hiperplásico, adenoma folicular, carcinoma folicular, neoplasia de células de Hürthle e variante folicular do	15 – 30%	Cirurgia Lobectomia

	carcinoma papilar da tireóide		
Suspeita de neoplasia maligna (V)	Lesões suspeitas de malignidade	60 – 75%	Cirurgia Lobectomia ou Tireoidectomia
Maligno (VI)	Nódulo maligno	97 – 99%	Cirurgia Tireoidectomia

Atualmente, o sistema Bethesda, é o sistema de classificação mais adotado por diferentes laboratórios a nível mundial, incluindo o Brasil. O sistema inclui seis categorias diagnósticas: a categoria I (insatisfatória/insuficiente), a categoria II (benigna), a categoria III (lesão folicular de significado indeterminado/atipia de significado indeterminado), a categoria IV (suspeito de neoplasia folicular/neoplasia folicular), a categoria V (suspeito de malignidade), categoria VI (maligna), conforme tabela 1 (Kloos et al., 2016).

Normalmente observa-se que 15 % das análises citológicas não são suficientes para o diagnóstico conclusivo do CMT, quando os nódulos possuem característica interna cística, hemorrágica ou colóide e hipocelular (INCA/MS Procedures, 2002).

Quando o resultado não é conclusivo orienta-se que a PAAF seja repetida, caso a amostra tenha característica inadequada ou insatisfatória para análise citológica (categoria I de Bethesda). A nova amostra da PAAF deve ser colhida num intervalo de 3 a 6 meses, sendo guiada por exames complementares de imagem (Misiakos, 2016).

Persistindo o resultado, é sugerido uma intervenção cirúrgica em pacientes com elevada suspeita clínica ou ecográfica de malignidade ou com nódulo > 2 cm. Pacientes com nódulo ≤ 2 cm e com baixa suspeita clínica e ecográfica para malignidade, devem ser monitorados, caso a citologia revele atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (categoria III de Bethesda) orienta-se novamente a repetição da PAAF com intervalo de 3 a

6 meses. Apesar da técnica ter uma alta sensibilidade e especificidade, as neoplasias foliculares não podem ser classificadas apenas por PAAF, exige-se, portanto, o estudo do histórico do paciente e inclusão de outros métodos de diagnóstico (Rosário et al., 2013).

Identificando a neoplasia folicular (categoria IV de Bethesda), a cintilografia torna-se útil. Caso o nódulo seja hipercaptante, a cirurgia pode ser evitada, enquanto nódulos hipocaptantes devem ser removidos (Kloos et al., 2016).

## **ANÁLISE LABORATORIAL**

### **DOSAGEM DO HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE (TSH)**

A dosagem sérica do TSH permite quantificar o hormônio produzido pela hipófise, sendo primordial a solicitação na avaliação inicial do nódulo tireoideo. No estudo de Al Dawish et al. (2018), foi demonstrado que o TSH tem um possível potencial como preditor de malignidade do câncer de tireoide, sendo relacionado com a disseminação extratireoidiana da doença, havendo uma correlação positiva entre o tamanho do nódulo e os níveis séricos do TSH (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017).

### **DOSAGEM DE T3 (TRIIODOTIRONINA) E T4 (TIROXINA) LIVRES**

A investigação inicial de inúmeros tipos de patologia que acometem a tireoide, pode ser realizada pela dosagem sérica dos hormônios T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina) (Ali Rajab; Ukropina; Cakic-Milosevic, 2017). A dosagem desses hormônios pode auxiliar no diagnóstico de hipertireoidismo clínico (T3 e T4 livres altos e TSH baixo), hipertireoidismo subclínico (T3 e T4 livres em níveis normais e TSH baixo), hipotireoidismo clínico (T3 e T4 livre baixos e TSH alto) e o hipotireoidismo subclínico (T3 e T4 livre normais com TSH

discretamente elevado) (INCA/MS Procedures, 2002)(Angelucci; Andrade, 2004)(Ali Rajab; Ukropina; Cacic-Milosevic, 2017).

### **CALCITONINA SÉRICA**

A calcitonina é um pequeno peptídeo que contém 32 aminoácidos. Níveis elevados de calcitonina são normalmente encontrados em recém-nascidos, seguido por um declínio associado com o tempo de vida (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015). Elevadas concentrações basais de calcitonina são encontradas em indivíduos com CMT e hiperplasia das células C. Além disso, podemos encontrar concentrações elevadas em pacientes com insuficiência renal, durante a lactação e em 15% dos pacientes com tumores endócrinos derivados de intestinos, principalmente quando metastáticos (Magalhães et al., 2003). A dosagem de calcitonina não é sugerida como marcador de diagnóstico no início da doença, sendo interessante sua quantificação em pacientes com suspeita clínica, histórico familiar da doença ou positivo para PAAF (Jayakody et al., 2018).

### **TIREOGLOBULINA**

A tiroglobulina está elevada em diversas patologias da tireoide como: tireoidite subaguda, doença de Graves, e em alguns carcinomas diferenciados da tireoide. Embora, muito utilizado como rotina, a dosagem de tiroglobulina sérica possui a sensibilidade e especificidade moderadamente baixa para diagnóstico de malignidade. Esse tipo de exame não é indicado para a definição da origem benigna ou maligna do nódulo tireoideo (Rosário et al., 2013). A dosagem de tiroglobulina torna-se interessante na avaliação de persistência ou recorrência de doença após tireoidectomia total (Angelucci; Andrade, 2004).



## ASPECTOS TERAPÊUTICOS DO CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE

O manejo do CMT envolve basicamente a cirurgia e a radioterapia. A excisão cirúrgica completa é o tratamento de escolha para o CMT, chamada de tireoidectomia total com dissecação cervical central. 81% dos pacientes com doença palpável tem metástases para os linfonodos do pescoço, e a dissecação central do pescoço melhora as taxas de cura, sobre tireoidectomia total isolada em pacientes com doença clinicamente evidente, na apresentação (Magalhães; Vinha; Carvalho, 2015; Puñales et al., 2014). Em caso de reincidência da doença, pode haver elevação nos níveis séricos da calcitonina, sendo esse um achado frequente nos pacientes com esta patologia.

Nesse sentido, Puñales et al. (2014) pontuam que para um diagnóstico conclusivo, é necessário levar em consideração o quadro clínico do paciente, junto com a análise dos exames laboratoriais, e de imagens. A partir desses dados, é possível estabelecer protocolos de conduta terapêutica como: (1) pacientes sintomáticos ou com doença cervical progressiva, mas sem a presença de metástases à distância são potenciais candidatos para um novo procedimento cirúrgico; (2) para pacientes sem sinais clínicos da doença, com exames de imagem negativos, é sugerido tratamento cirúrgico inicial, podendo ser acompanhados de maneira flexível (Puñales et al., 2004).

Em relação aos familiares de pacientes com nem 2 e carreadores da mutação, Puñales et al. (2004) recomendam realizar a tireoidectomia total, com exploração da região cervical, e acrescentam que o protocolo da conduta terapêutica recomenda que os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados o mais rápido possível na nem 2b, sendo recomendado antes dos 6 meses de vida. Já nos pacientes com nem 2a, a indicação da tireoidectomia depende do tipo de mutação (códon/nucleotídeo), de forma que os indivíduos carreadores de mutações nos códons 634 e 618, são considerados fenótipos mais agressivos e diagnosticados mais



precocemente, devendo ser tireoidectomizados entre 5-7 anos (Puñales et al., 2004). No que concerne às mutações de risco intermediário (códon 611, 620 e 790), Rusinek et al. (2017) sinalizam que a tireoidectomia é indicada antes dos 14 anos, enquanto para as mutações com níveis baixos de risco (códon 768 e 804), antes dos 20 anos de idade.

Quando se fala de radioterapia, Puñales et al. (2004) mencionam que o tratamento com radioterapia em pacientes com CMT é considerado ineficaz, resultando em possíveis complicações para os pacientes expostos como: fibrose cervical, traqueíte actínica, disfagia crônica e paraplegia.




CONCLUSÃO

O CMT é um carcinoma de baixa incidência na população, e de alto risco de mortalidade. Por ser de baixa incidência, torna-se difícil o estudo e caracterização do CMT, apresentando aspectos citológicos variados, e uma relativa agressividade. Uma série de exames complementares como: imagem, citologia (PAAF), imunohistoquímico, genético e laboratoriais são necessários para um diagnóstico mais preciso. A baixa incidência e o alto risco de mortalidade, faz com que cada vez mais os pesquisadores procurem novos marcadores de diagnóstico para o CMT, a fim de assumir um plano terapêutico à brevidade possível, diminuindo assim a possibilidade de metástase. Da mesma maneira, a compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes à neoplasia, será de carácter fundamental para a produção de novos alvos terapêuticos que sejam personalizados e altamente eficazes para a redução da taxa de mortalidade dos pacientes portadores deste tipo de câncer da tireoide.

**ANEXO**

**Tabela 2.** Resumo dos principais Achados Laboratoriais presentes no diagnóstico do Carcinoma Medular da Tireoide. Fonte: Ott e Palmero, 2018.

		<b>Sistema Bethesda</b>	<b>Características séricas</b>	<b>Características Histopalógicas</b>	<b>Características Citológicas - PAAF</b>	<b>Características Imuno-histoquímicas</b>	<b>Característica Genética</b>
<b>Carcinoma Medular da Tireoide (CMT)</b>		Categoria Diagnóstica V	Calcitonina (+) Tiroglobulina (-) TSH T4 T3 anti-tireoperoxidase (anti – TPO)	Células Parafoliculares (C) Presença de Amiloide	Células poligonais cromatina granular (grosseira), tipicamente do tipo sal e pimenta e plasmocitoides, pseudoinclusões nucleares podem estar presentes, com células podendo ser binucleadas e multinucleadas	Calcitonina (+) CEA (+) Cromogranina (+) histaminase (+) hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (+), serotonina (+)	Proto oncogene RET (+)



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali Rajab NM, Ukropina M, Cacic-Milosevic M (2017). Histological and ultrastructural alterations of rat thyroid gland after short-term treatment with high doses of thyroid hormones. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(6): 1117–1125.
- Angelucci DE, Andrade M (2004). *Revista portuguesa* 7.
- Caro I (1983). Scar sarcoidosis. *Cutis*, 32(6): 531–533.
- Romei C, Ciampi R, Casella F, Tacito A, Torregrossa L, Ugolini C, Basolo F, Materazzi G, Vitti PRE (2018). RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget*, 11: 9875–9884.
- Godlewska M, Arczewska KD, Rudzińska M, Łyczkowska A, Krasuska W, Hanusek K, Ruf J, Kiedrowski M, Czarnocka B (2017). Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS one*, 12(6): e0179066..
- de Sousa PC, Gambôa I, Duarte D, Trigueiros-Cunha N (2017). Caso clínico Síndrome vertiginosa como primera apresentação de schwannoma vestibular: dois casos clínicos do hospital Pedro Hispano. *Acta Otorrinolaringológica Gallega*, 10(1): 57–62.
- INCA/MS Procedures (2002). Thyroid cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 48(2): 181–185.
- Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M (2012). Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Evaluation & the health professions*, 35(3): 280–304.
- Jayakody S, Reagh J, Bullock M, Aniss A, Clifton-Bligh R, Learoyd D, Robinson B, Delbridge L, Sidhu S, Gill AJ, Sywak M (2018). Medullary Thyroid Carcinoma: Survival Analysis and Evaluation of Mutation-Specific Immunohistochemistry in Detection of Sporadic Disease. *World journal of surgery*, 42(5): 1432–1439.
- Kapur U, Wojcik EM (2007). Follicular neoplasm of the thyroid--vanishing cytologic diagnosis? *Diagnostic cytopathology*, 35(8): 525–528.
- Karin A (2017). No Title.
- Kaushal S, Iyer VK, Mathur SR, Ray R (2011). Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants: a review of 78 cases. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 22(2): 95–105..
- Kingdom U et al. (2017). *HHS Public Access*. 21(2): 129–139.
- Kloos RT, Monroe RJ, Traweck ST, Lanman RB, Kennedy GC (2016). A Genomic Alternative to Identify Medullary Thyroid Cancer Preoperatively in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(6): 785–793.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, Sherman SI, Lee JE, Evans DB (2005). RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in

- hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 15(6): 531–544.
- Krampitz GW, Norton JA (2014). RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*, 120(13): 1920–1931.
- Lebuolleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M (2004). Medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 61(3): 299–310.
- Maciel RMB (2002). O Laboratório no Diagnóstico e Seguimento de Doenças Auto-Imunes e Neoplásicas de Tiróide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(1): 65–71.
- Magalhães D, Vinha E, Carvalho D (2015). Uma perspectiva Clínica Sobre a utilidade da calcitonina e do antígeno carcinoembrionário na abordagem do carcinoma medular da tireoide-revisão da literatura. *Arquivos de Medicina*, 29(5): 123–131.
- Magalhães PKR, Castro M, Elias LLK, Maciel LMZ (2003). Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 47( 5 ): 515-528.
- Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, Tincani AJ, Mazeto GMFS, Maciel LMZ (2014). Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 58(7): 667-700.
- Malloy KM, Cunnane MF (2008). Pathology and Cytologic Features of Thyroid Neoplasms. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 17(1): 57–70.
- Misiakos EP (2016). Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules. *World Journal of Clinical Cases*, 4(2): 38.
- Puñales MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL (2004). Carcinoma medular de tireóide: aspectos moleculares, clínico-oncológicos e terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 48(1): 137-146.
- Rosário PW, Laura SW, Gisah AC, Hans G, Maciel RMB, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M (2013). Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 57(4): 240-264..
- Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, Jarzab M, Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Jarzab B (2017). Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses?. *International journal of molecular sciences*, 18(8): 1817.
- The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. [s.l: s.n.].
- Tuluc M, Solomides C (2014). Thyroid Cytology. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 47(4): 475–489.
- Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP (2004). Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 48(1): 7–13.

- Wells SAJr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M (2013). Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(8): 3149–3164.
- Wells SAJ, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma (2015). Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 25(6): 567–610.



## ÍNDICE REMISSIVO

- A**
- adenohipófise, 16
  - amiloide, 19, 21, 22, 24, 25, 26
  - amiloidose, 18
  - amorfa, 25
  - aspiração por agulha fina, 31
- C**
- calcitonina, 7, 12, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 34, 35, 36, 37, 41
  - carcinoembrionário, 18, 20, 41
  - Carcinoma
    - medular da tireoide 2, 16, 17, 19, 20, 24, 27, 39
    - misto medular e folicular, 21
  - células parafoliculares, 13, 39
  - citodiagnóstico, 22
  - cromogranina, 20, 25
- E**
- ecogenicidade, 29
  - ecografia, 28
  - epitélio folicular, 11, 12, 21
- F**
- fusiforme, 25
- H**
- hipercaptantes, 31
  - hipocaptantes, 31, 34
  - hipoecóicos, 29
  - hormônio estimulante da tireoide, 15, 34
  - hormônios tiroxina, 9
- L**
- linfadenopatia, 17
- M**
- macrocalcificações, 29
  - maligno, 33
  - metástases, 7
  - missense, 28
- P**
- paraganglioma, 22, 27
  - paraneoplásicos, 17
  - parênquima, 18, 19, 29
  - pars distalis, 16
  - pseudoinclusões, 24, 39
- R**
- radioisótopos, 31
- S**
- Sistema Bethesda, 32, 33, 39
- T**
- tecnécio, 31
  - tireoglobulina, 13, 14, 21, 25
  - tireoidectomia total, 35, 36
  - tireotrofina, 15, 16
  - tumor unifocal, 17
- V**
- variante de células pequenas, 22
  - variante folicular, 21
  - variante oncocítica, 22
  - variante papilar, 21

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> ADAPTADO DE SISTEMA BETHESDA PARA RESULTADOS CITOPATOLÓGICOS DA TIREOIDE. FONTE: ADAPTADO E RETIRADO DE KLOOS ET., AL 2016. ....	32
<b>TABELA 2.</b> RESUMO DOS PRINCIPAIS ACHADOS LABORATORIAIS PRESENTES NO DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE. ....	43

## SOBRE AS AUTORAS

### Thiely Rodrigues Ott



É mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro–UERJ. Atualmente doutoranda do curso da pós graduação em Biotecnologia pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO. Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Metodista IPA, atuando na área de análises clínicas, com experiência em hospitais e clínicas,

docente ativa de curso de graduação e pós-graduação, docente revisora de periódicos e conteudista, possuindo experiência na área de saúde pública, epidemiologia, avaliações de tecnologias para a saúde e educação a distância. Contato: [thiely.ott@gmail.com](mailto:thiely.ott@gmail.com)

### Dra. Celia Yelimar Palmero Quintana



Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (Falcón, Venezuela) e Doutora em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do rio de Janeiro, possui especialização em Embriologia pela Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Atualmente docente da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Contato: [celiapalmero@gmail.com](mailto:celiapalmero@gmail.com)

ISBN 978-658831906-2



**Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000

Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil

Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)

<https://www.editorapantanal.com.br>

[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)