



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA**

Deborah Cristina Goulart Ferreira

*Análise das indicações de dosagem de calcitonina sérica realizada no Hospital
das Clínicas de Botucatu*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

**Botucatu
2019**

Deborah Cristina Goulart Ferreira

Análise das indicações de dosagem de calcitonina
sérica realizada no Hospital das Clínicas de Botucatu

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ferreira, Deborah Cristina Goulart.

Análise das indicações de dosagem de calcitonina sérica realizada no Hospital das Clínicas de Botucatu / Deborah Cristina Goulart Ferreira. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Capes: 40101061

1. Calcitonina. 2. Carcinoma medular. 3. Diagnóstico.
4. Neoplasias da glândula tireoide.

Palavras-chave: Calcitonina; Carcinoma Medular;
Diagnóstico; Neoplasias da Glândula Tireoide.

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra primeiramente à Deus força maior que me impulsiona e sustenta diariamente.

Aos meus amados pais, Tadeu e Filomena, meus pilares, exemplos de amor incondicional que sempre me apoiaram e incentivaram.

Aos meus irmãos Vinícius, Matheus e Romulo, exemplos de dedicação e sucesso, que sempre estiveram ao meu lado.

Ao Piero, presente em todos os momentos, paciente, companheiro e acima de tudo apoiando minhas escolhas e compreendendo meus momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Associada Glaucia M. F. S. Mazeto a quem tanto admiro e tenho como inspiração. Ampliou meu conhecimento durante a residência de Endocrinologia e Metabologia e me possibilitou desenvolver e concluir esta jornada. Obrigada pelos ensinamentos a mim dedicados. Foi uma honra ter sido sua orientada.

Ao Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e, em especial, à Profa. Titular Célia Regina Nogueira, à Profa. Dra. Adriana Lúcia Mendes e à Profa. Dra. Vânia dos Santos Nunes Nogueira. Tenho orgulho de tê-las como referência na minha formação como Endocrinologista.

Aos Endocrinologistas Fernanda Bolfi e Rodrigo Rosa Giampietro que sempre estiveram disponíveis a me ensinar. Seus ensinamentos foram valiosos além da minha formação acadêmica, mas em especial para minha vida.

As queridas amigas de residência Ana Bárbara Trizzotti de Macedo e Daniela Furuzawa Ribeiro que me presentearam com o seu convívio. Obrigada por todos os momentos em que tive o privilégio de tê-las ao meu lado.

Aos meus queridos professores Mariana Garcia da Freire Duarte, Rosemary Daniel e Tufik José Magalhães Geleilete que participaram de toda minha formação como médica e que sempre e continuamente me incentivaram com o seu apoio.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa, meu muito obrigada!

EPÍGRAFE

O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia sim e no outro dia também.
(Robert Collier)

RESUMO

Contexto: O carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tumor raro, cujo diagnóstico precoce é extremamente relevante uma vez que sua evolução pode ser bastante agressiva. A dosagem sérica de calcitonina pode indicar o diagnóstico do CMT e é utilizada como marcador da presença de doença durante o seguimento dos pacientes. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), a dosagem do hormônio passou a ser realizada em 2008, sendo sua solicitação de livre acesso. **Objetivos:** Avaliar as solicitações de dosagem de calcitonina sérica no HC-FMB, independentemente do diagnóstico ou procedimento terapêutico realizados. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliadas, retrospectivamente, todas as dosagens de calcitonina realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, no período de setembro de 2008 a junho de 2017. Foram então comparados os casos com calcitonina detectável ou não, aqueles com e sem CMT e os casos com solicitação de dosagem considerada adequada ou inadequada/não informada. Foi ainda quantificado o custo com as dosagens adequadas e inadequadas/não informadas. **Resultados:** Foram realizadas 1453 dosagens de calcitonina, em 915 pacientes, com concentrações detectáveis que variaram de 2,00 pg/mL a 527,00 pg/mL (mediana= 4,1 pg/mL). A mais frequente justificativa da coleta foi nódulo tireoidiano (73,9%). Dezenove pacientes (2,1%) apresentaram diagnóstico final de CMT. A maior parte dos casos apresentou calcitonina indetectável (82,7%). A maioria dos pacientes com CMT (73,7%) apresentou calcitonina detectável, sendo que 42,1% destes pacientes apresentaram concentrações superiores a 100 pg/mL. A indicação da coleta foi considerada adequada em 772 casos (84,4%) e inadequada/não informada em 143 casos (15,6%). Maiores percentuais de casos com solicitação de dosagem inadequada/não informada apresentaram o hormônio detectável (30,1%). **Conclusões:** A maior parte dos casos apresentou justificativa adequada para a coleta da calcitonina e a indicação mais frequente foi o nódulo tireoidiano. A maior parte dos casos apresentou o hormônio indetectável e não tinha CMT. Dos poucos casos com o tumor, a maior parte tinha calcitonina detectável. Maiores percentuais de casos com justificativa inadequada/não informada apresentaram calcitonina detectável. **Descritores:** Calcitonina; Carcinoma Medular; Diagnóstico; Neoplasias da Glândula Tireoide.

ABSTRACT

Context: Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare tumor, which early diagnosis is extremely relevant since its evolution can be quite aggressive. Serum calcitonin dosage may indicate the diagnosis of MTC and is used as a marker of the disease presence during the patients' follow-up. At the Clinics Hospital of the School of Medicine of Botucatu (HC-FMB), the dosage of the hormone was first carried out in 2008, being its request of free access. **Objectives:** To evaluate the serum calcitonin dosage requirements in the HC-FMB, regardless of the diagnostic or therapeutic procedure carried out. **Patients and Methods:** All calcitonin dosages carried out at the Clinical Analysis Laboratory of HC-FMB from September 2008 to June 2017 were retrospectively evaluated. The cases with or without detectable calcitonin, as well as the cases with or without MTC, and the cases with adequate or inadequate/not informed dosage request were then compared. Costs with appropriate and inadequate/not informed dosages were also quantified. **Results:** 1453 calcitonin dosages have been carried out in 915 patients with detectable concentrations ranging from 2.00 pg/mL to 527.00 pg/mL (median = 4.1 pg/mL). The most frequent justification for the collection was thyroid nodule (73.9%). Nineteen patients (2.1%) were eventually diagnosed with MTC. The majority of cases had undetectable calcitonin (82.7%). The majority of MTC patients (73.7%) had detectable calcitonin, and 42.1% of those patients had concentrations above 100 pg/mL. The indication of the collection was considered adequate in 772 cases (84.4%) and inadequate/not informed in 143 cases (15.6%). Higher percentages of cases with inadequate/not informed dosing showed the detectable hormone (30.1%). **Conclusions:** Most of the cases presented adequate justification for the collection of calcitonin and the most frequent indication was the thyroid nodule. In most cases, the hormone was undetectable and MTC was not diagnosed. Of the few tumor cases, most of them had detectable calcitonin. Higher percentages of cases with inadequate/not informed justification showed detectable calcitonin.

Keywords: Calcitonin; Medullary Cancer; Diagnosis; Thyroid Neoplasms.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
JUSTIFICATIVA	19
HIPÓTESE	21
OBJETIVOS	23
Objetivo geral.....	24
Objetivos específicos	24
FINALIDADE DA PESQUISA A SER APLICADA.....	25
PACIENTES E MÉTODOS.....	27
Casuística	28
Critérios de inclusão	29
Critérios de exclusão	29
Metodologia	29
Análise estatística.....	30
RESULTADOS	31
DISCUSSÃO	40
CONCLUSÕES	46
CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS.....	50
ANEXOS	56

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireoide (CMT), descrito pela primeira vez por Hazard *et al.* (Hazard *et al.*, 1959), é um tumor neuroendócrino raro, que se origina das células parafoliculares e representa de 3 a 4% das neoplasias malignas da glândula (Davies & Welch, 2006). Apresenta as formas genética, que resulta de mutação germinativa no proto-oncogene *RET* (*rearranged during transfection*), e esporádica, a mais frequente, correspondendo a cerca de 75% dos casos. Este foi um dos primeiros tumores humanos relatado em associação com outras neoplasias (Sipple, 1961), com a forma genética podendo estar associada a neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2A, NEM tipo 2B e CMT familiar isolado (Neto, 1996). O CMT hereditário costuma ocorrer em pacientes com idade mais jovem, em geral na 2ª e 3ª décadas, enquanto que o esporádico é encontrado em indivíduos mais velhos, com pico de incidência na 5ª ou 6ª décadas de vida (Kebenew *et al.* 2000). Nesses casos, ocasionalmente, pode ser encontrada mutação do *RET* em células somáticas, no tecido tumoral (Siqueira, *et al.*, 2010). A pesquisa de mutação no gene *RET* deve ser realizada em todo paciente com CMT, hiperplasia de células C (HCC) ou NEM2 e em todos os parentes de primeiro grau de pacientes com NEM2 ou CMT familiar. A HCC é reconhecida como estágio precursor do CMT (LiVolsi, 1997).

O diagnóstico precoce do CMT é extremamente relevante uma vez que sua evolução pode ser bastante agressiva. De fato, o tumor pode se manifestar inicialmente tanto como um nódulo detectado incidentalmente, como uma nodulação de crescimento rápido, ou até como uma verdadeira massa cervical, já com metástases linfonodais, as quais são encontradas em 50% dos portadores de doença clínica (Moley & DeBenedetti, 1999). Nesses pacientes com metástases regionais, a sobrevida específica em 10 anos é de cerca de 75,5% (Roman *et al.*, 2006). Dessa forma, o diagnóstico pré-operatório correto influenciará na abordagem cirúrgica do tumor que, idealmente, é a tireoidectomia total, associada a dissecação de compartimentos cervicais centrais, quando o CMT está restrito a glândula tireoide. Abordagens terapêuticas iniciais incompletas têm sido associadas a prognóstico menos favorável (Pelizzo *et al.*, 2007).

Apesar da relevância do diagnóstico precoce, devido à sua raridade, o CMT não é frequentemente considerado como uma possibilidade diagnóstica na prática clínica. Além disso, o principal exame utilizado na investigação dos nódulos tireoidianos, que é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), apresenta menor

sensibilidade para o CMT em comparação com os carcinomas diferenciados de tireoide (Essig *et al.*, 2013). Assim, o diagnóstico desses tumores pode ser bastante protelado e, como já citado, quando tardio ou associado a um tratamento inicial inadequado, pode resultar em prognóstico mais reservado.

Assim, formas de detecção mais precoce do CMT, bem como das eventuais recidivas tumorais, são altamente desejáveis. Nesse sentido, as células parafoliculares produzem proteínas, tais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e, particularmente, a calcitonina, cujas concentrações séricas podem ser utilizadas como marcadores, tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento dos pacientes acometidos (Vitale *et al.*, 2001).

A calcitonina foi descoberta em 1968 (Tashjian & Melvin, 1968) e se constitui em um peptídeo de 32 aminoácidos, que resulta da clivagem da pro-calcitonina. A sua principal função é inibir a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos e sua secreção encontra-se intrinsicamente relacionada à calcemia. Nesse sentido, as células parafoliculares utilizam os receptores sensores de cálcio para detectar alterações no cálcio ionizado plasmático, aumentando a secreção de calcitonina em resposta à hipercalcemia e interrompendo a secreção do hormônio durante a hipocalcemia. Além de seu papel no controle da calcemia e da reabsorção óssea, o qual é antagônico ao do hormônio da paratireoide (PTH), a calcitonina também apresenta efeitos renais, inibindo a reabsorção de fosfato. Apesar das ações descritas, entretanto, é improvável que a calcitonina desempenhe uma função fisiológica importante, tendo em vista que a remoção da tireoide não apresenta impacto clínico perceptível sobre o metabolismo osteometabólico. Além disso, os pacientes com CMT não parecem apresentar alterações significantes da homeostasia mineral. Assim, a calcitonina, em seres humanos, parece ser um hormônio à procura de uma função (Gardner & Shoback, 2013).

Atualmente, para a dosagem de calcitonina, a maioria dos laboratórios utiliza os ensaios imunoquimioluminométricos (ICMA), que parecem altamente específicos para o hormônio monomérico, sendo a atividade cruzada com a pro-calcitonina praticamente eliminada (Melmed *et al.*, 2016). Durante o seguimento dos pacientes em longo prazo, é muito importante que seja utilizado sempre o mesmo ensaio (Melmed *et al.*, 2016).

No contexto da dificuldade diagnóstica do CMT, a dosagem sérica de calcitonina é particularmente relevante e poderia ser indicada, por exemplo, presença de doença nodular tireoidiana (Trimboli *et al.*, 2012). Contudo, devido à baixa prevalência do CMT, aos resultados falsos positivos e aos riscos do tratamento cirúrgico após interpretação inadequada, bem como aos custos de sua determinação, ainda não existe um consenso mundial sobre a dosagem de calcitonina na avaliação dos nódulos tireoidianos. O *guideline* brasileiro não indica (Maia *et al.*, 2014), enquanto que o americano deixa a decisão quanto à dosagem por conta do médico assistente (Wells *et al.*, 2015). Por outro lado, a *European Thyroid Association* recomenda a dosagem rotineira na avaliação de pacientes com nódulo tireoidiano (Schlumberger *et al.*, 2012).

De fato, apesar da especificidade dos ensaios para a dosagem de calcitonina, estes estão sujeitos a falhas e a calcitonina não é um hormônio específico para o CMT, podendo existir vários diagnósticos diferenciais para hipercalcitoninemia. Assim, os níveis séricos podem estar aumentados em doenças como: HCC, carcinoma papilífero ou folicular de tireoide, tumores neuroendócrinos não tireoidianos, tumores de mama, pâncreas, pulmão, suprarrenal, hiperparatireoidismo, tireoidite de Hashimoto, na doença renal crônica e até mesmo em pacientes em uso crônico de inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol (Toledo *et al.*, 2009). Dessa forma, estas condições representam causas de resultados falsos-positivos para o exame. Os carcinomas papilífero e folicular de tireoide já foram associados com HCC e níveis elevados séricos de calcitonina. Foi proposto que esses tumores possam liberar substâncias que possuem uma ação estimuladora parácrina sobre as células C e, assim, eventualmente, resultar em elevação dos níveis da calcitonina sérica (Unluhizarci *et al.*, 2017). Outra possibilidade para os resultados falso-positivos é a hipercalcitoninemia relacionada a neoplasias neuroendócrinas pancreáticas. De fato, a produção hormonal ectópica não é incomum nas neoplasias funcionais e não funcionais do pâncreas. Porém, mais estudos são necessários, pois pouco se sabe sobre a frequência de expressão da calcitonina nesse tipo de tumor (Uccella *et al.*, 2017). Nos casos de tireoidite de Hashimoto, o aumento da calcitonina parece ser decorrente da progressiva destruição de células parafoliculares, conjuntamente à das células foliculares da tireoide, causada por infiltração de células linfocíticas e fibrose (Toledo *et al.*, 2009). Além disso, resultados falso-positivos podem decorrer de

interferências no método laboratorial utilizado na análise, devido a presença de fator reumatoide e anticorpos heterofilos, por exemplo (Lupoli *et al.*, 2019).

Outro problema com relação à dosagem de calcitonina é quanto ao valor de corte que diferenciaria as lesões benignas das malignas. Alguns estudos apontam que concentrações séricas acima de 100 pg/mL são muito suspeitos para o diagnóstico de CMT e as menores que 10 pg/mL indicariam menor probabilidade do tumor. Concentrações entre 10-100 pg/mL seriam inconclusivas e alguns autores consideram que os pacientes deveriam ser submetidos a um teste de estímulo, o qual, no Brasil, é realizado com gluconato de cálcio (Hodak & Burman, 2004).

Outro fator que influencia na decisão quanto a solicitação ou não da dosagem de calcitonina é o custo envolvido no procedimento. Obviamente, este é um aspecto que depende de questões regionais e do tipo de financiamento à saúde vigente. Nesse sentido, Cheung *et al.*, em 2008, publicaram estudo de custo-efetividade realizado nos Estados Unidos, tendo concluído que a dosagem de calcitonina sérica apresentava custo-efetividade comparável a outros exames de rastreamento rotineiramente solicitados para determinados grupos de pacientes, tais como dosagem de TSH e realização de colonoscopia e mamografia (Cheung *et al.*, 2008).

Apesar das dificuldades com a dosagem do hormônio e a falta de consenso sobre sua utilização na avaliação de todos os nódulos tireoidianos, é inegável que a dosagem sérica de calcitonina auxilia no diagnóstico precoce do CMT e possibilita a realização de cirurgia adequada para esses casos. Nesse sentido, Elisei (2008) relatou que o diagnóstico de CMT realizado por meio da dosagem de calcitonina sérica, na avaliação pré-operatória de nódulos tireoidianos, estava associado a maior taxa de cura do que quando realizado por outros métodos diagnósticos (Elisei, 2008). Também, estudo retrospectivo com 178 pacientes com CMT esporádico, avaliou o impacto da solicitação da calcitonina pré-operatória na evolução destes pacientes, concluindo que, nos pacientes com a dosagem pré-operatória do hormônio, o diagnóstico foi realizado mais precocemente, em um estágio menos avançado da doença, com melhores taxas de cura e sobrevida (Torresan *et al.*, 2019). Além do que, a dosagem de calcitonina sérica se correlaciona com o tamanho do tumor e tem valor prognóstico (Hird *et al.*, 2009).

Além do diagnóstico, como já citado, a dosagem de calcitonina sérica é fundamental para a avaliação do prognóstico e acompanhamento dos pacientes com

CMT. Concentrações indetectáveis do hormônio indicam ausência, enquanto que a elevação indica a presença de doença residual (Machens *et al.*, 2005). Segundo os *guidelines* da *American Thyroid Association*, os pacientes poderiam ser estratificados em três grupos, de acordo com as concentrações de calcitonina: o grupo 1, com calcitonina indetectável, ou seja, em remissão bioquímica; o grupo 2, com calcitonina detectável, mas inferior a 150 pg/mL e doença oculta; e o grupo 3, com calcitonina superior a 150 pg/mL e alto risco de doença local ou metastática (Wells *et al.*, 2015). Nos casos com calcitonina detectável, o cálculo do *doubling time* (DT) da calcitonina sérica e do CEA representam fatores prognósticos, predizendo a sobrevida dos pacientes e permitindo identificar com maior precisão os casos que se beneficiariam do tratamento sistêmico. O acompanhamento da evolução das concentrações séricas de calcitonina e CEA também permite definir o intervalo de realização dos exames de imagem. Enquanto que, nos pacientes com doença estável (DT maior que 2 anos), as imagens podem ser realizadas anualmente, naqueles com doença agressiva (DT menor que 6 meses), os exames de imagem devem ser realizados a cada 3 meses (Barbet *et al.*, 2005). A desproporção de aumento das concentrações de CEA, quando comparados aos de calcitonina, sugerem CMT pobremente diferenciado (Wells *et al.*, 1978).

Apesar das limitações citadas, a calcitonina sérica pode ser considerada como ferramenta diagnóstica útil e fator preditor inicial da evolução dos pacientes com CMT, direcionando a abordagem e repercutindo no prognóstico dos casos, uma vez que este pode ser melhor quando o tumor é descoberto mais precocemente. Além disso, representa importante marcador tumoral durante o seguimento em logo prazo dos pacientes com CMT. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), a dosagem do hormônio passou a ser rotineiramente realizada em 2008, sendo sua solicitação de livre acesso a todos os médicos e alunos do internato do curso de medicina do serviço. Até o momento, não havia sido realizada qualquer quantificação do número de dosagens solicitadas nem avaliação quanto à adequação das indicações para solicitação do exame.

JUSTIFICATIVA

A realização deste estudo justifica-se considerando-se a relevância da dosagem da calcitonina sérica para o diagnóstico e seguimento dos pacientes com CMT, a disponibilidade do exame no HC-FMB e a importância, para os Serviços de Saúde, da quantificação e otimização das solicitações da dosagem do hormônio. Essa avaliação permitiria o conhecimento das reais demandas para a dosagem de calcitonina, bem como propiciaria o direcionamento mais adequado para as solicitações.

HIPÓTESE

No HC-FMB, a dosagem de calcitonina sérica tem sido solicitada com justificativa inadequada em percentuais expressivos dos casos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar as solicitações de dosagem de calcitonina sérica no HC-FMB, independentemente do diagnóstico ou procedimento terapêutico realizados.

Objetivos específicos

Com relação às dosagens de calcitonina, objetivou ainda:

- comparar os casos com o hormônio detectável e indetectável;
- comparar os casos com e sem o diagnóstico final de CMT;
- verificar as justificativas e sua adequação para a solicitação do exame, comparando os casos com justificativa adequada àqueles com inadequada;
- elaborar um protocolo para essas solicitações.

***FINALIDADE DA PESQUISA A
SER APLICADA***

A finalidade deste estudo é a criação de um protocolo específico para solicitação de dosagem da calcitonina sérica no HC- FMB.

PACIENTES E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu [certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) 81951617.6.0000.5411, parecer número 2.497.576]. Trata-se de estudo retrospectivo, realizado por meio da análise dos registros do Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB e de prontuários médicos, no qual foram avaliadas as concentrações séricas de calcitonina nos pacientes submetidos à coleta do exame, relacionando-as com os diagnósticos dos casos, sexo, idade e raça.

Inicialmente, foram quantificadas as dosagens de calcitonina e os pacientes submetidos à coleta do exame. Depois, foram comparados os casos com calcitonina detectável ou não, de acordo com o descrito abaixo, e aqueles com e sem CMT, de acordo com diagnóstico anatomopatológico (De Lellis *et al.*, 2004), com relação a dados epidemiológicos, justificativa da coleta, diagnóstico final e concentrações de calcitonina. Foram também comparados os casos com solicitação de dosagem considerada adequada ou inadequada/não informada quanto às concentrações de calcitonina e diagnóstico final de CMT. Foram consideradas adequadas as solicitações devido a diagnóstico e/ou história familiar de CMT e/ou NEM 2. Além disso, devido à falta de consenso com relação à dosagem de calcitonina na avaliação nodular tireoidiana e às implicações da falta do diagnóstico correto pré-operatório de CMT, foram também consideradas adequadas as solicitações devido a nódulo de tireoide, indicação de tireoidectomia e outras condições que poderiam implicar em dúvida diagnóstica ou associar-se a NEM 2 (feocromocitoma e hiperparatireoidismo, por exemplo). Foram consideradas como inadequadas as solicitações devido a motivos não especificados acima e como não informadas quando não foram encontradas justificativas para a solicitação do exame no formulário de solicitação nem no prontuário do paciente. Por fim, foi quantificado o custo com as dosagens adequadas e inadequadas/não informadas, por meio de levantamento, junto ao Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, dos custos locais com cada dosagem do hormônio, em reais (valores avaliados em junho de 2018).

Casuística

A dosagem sérica de calcitonina passou a ser realizada, no HC-FMB da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, em 2008. Foram

avaliadas todas as dosagens de calcitonina realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, a partir de setembro de 2008 até junho de 2017, e levantados os diagnósticos desses casos.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos todos os casos que apresentaram resultado de dosagem de calcitonina sérica no Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, no período de setembro de 2008 a junho de 2017, independente da indicação do exame ou do tratamento realizado.

Crítérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo os casos que não preencheram os requisitos descritos nos Critérios de Inclusão.

Metodologia

Calcitonina sérica

O Serviço de Endocrinologia do HC-FMB costuma solicitar a dosagem de calcitonina sérica nas seguintes situações: aspecto nodular suspeito ao US; diagnóstico citológico indeterminado ou suspeita/presença de células C, história familiar ou suspeita clínica de CMT ou NEM2 e indicação de tireoidectomia.

A dosagem de calcitonina sérica era realizada, no Laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, no período de interesse, por quimioluminescência, um imunoensaio imunométrico de fase sólida para determinação quantitativa do hormônio no soro ou plasma humanos. O valor de referência, segundo o fabricante, para homens é inferior a 18,2 pg/mL e para mulheres é inferior a 11,5 pg/mL (Siemens, LABPACK, Reino Unido). A calcitonina inferior a 2,0 pg/mL foi considerada indetectável e a superior a 2,0 pg/mL detectável.

As concentrações de calcitonina foram avaliadas de forma contínua e categorizadas nas faixas: < 10 pg/mL, 10-20 pg/mL, 20-100 pg/mL e >100 pg/mL. Nos casos que apresentavam mais de um resultado para o exame, foi considerado o resultado mais elevado.

Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados na planilha Excel® (Microsoft Corporation, EUA) e submetidos à análise estatística por meio do programa computacional SAS versão 9.4 e o programa R versão 3.0.

Foi realizada análise estatística descritiva dos dados, com frequência e porcentagens, para as variáveis categorizadas, e média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas. Para verificar a associação entre os grupos classificados de acordo com a detectabilidade e variáveis como sexo, cor, diagnóstico final de CMT e faixa de calcitonina, foi utilizado o teste de qui-quadrado. O teste do qui-quadrado foi também utilizado para comparar os pacientes sem ou com CMT quanto ao sexo, cor e faixa de calcitonina. Para comparar a proporção das coletas adequadas e não adequadas/não informadas foi utilizado o teste de proporção. Para comparação entre as variáveis contínuas e os desfechos (CMT, calcitonina) foi utilizado o teste t Student, para as variáveis que apresentaram distribuição simétrica no teste de normalidade e, para aquelas que apresentaram distribuição assimétrica, foi ajustado um modelo linear generalizado com distribuição gama. O nível de significância considerado adequado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram realizadas 1453 dosagens de calcitonina, em um total de 915 pacientes, com 538 exames consistindo de repetições realizadas durante o seguimento de pacientes com CMT/NEM2.

A idade média dos pacientes foi de 53,9 anos, com maioria de mulheres (83,6%) e cor referida branca (94,6%). O menor valor de calcitonina detectável foi de 2,00 pg/mL e o maior foi de 527,00 pg/mL (mediana= 4,1). A maior parte dos pacientes submetidos à dosagem de calcitonina apresentou-a indetectável (82,7%). Quanto a justificativa da coleta, a mais frequente foi o nódulo tireoidiano (676 casos; 73,9%). Pacientes com suspeita/diagnóstico de CMT ou história familiar do tumor corresponderam a 27 (2,9%) dos casos e 19 casos (2,1%) tiveram diagnóstico final confirmado de CMT. Em 116 pacientes (12,9%), o motivo da solicitação não foi informado (Tabela 1). As demais justificativas para coleta encontram-se no anexo 1.

Considerando-se os casos de acordo com a calcitonina detectável ou não (Tabela 1), observou-se que a maior parte apresentou o hormônio indetectável (82,7% vs 17,3%; $p < 0,0001$), com maiores percentuais do sexo feminino em ambos os grupos [86 casos (54,4%) e 679 casos (89,7%)]. Também nos dois grupos, houve predominância de pacientes brancos [139 casos (93,3%) e 692 casos (94,9%), respectivamente] e a principal justificativa para a solicitação do exame foi o nódulo tireoidiano [86 casos (54,5%) e 590 casos (77,9%), respectivamente]. Os pacientes com calcitonina detectável não diferiram daqueles com o hormônio indetectável com relação à idade ($52,94 \pm 19,58$ vs $54,14 \pm 17,53$ anos; $p = 0,4450$) ou a cor ($p = 0,1635$). Nos dois grupos, uma minoria apresentava diagnóstico final de CMT (8,9%, no com calcitonina detectável, vs 0,7%, no com indetectável; $p < 0,0001$). Porém, dos pacientes com CMT, a maioria dos casos (73,7%) apresentou calcitonina detectável. No grupo com calcitonina detectável, 123 pacientes tiveram calcitonina menor que 10 pg/mL (77,8%) e 12 pacientes calcitonina superior a 100 pg/mL (7,6%).

Tabela 1. Descrição dos pacientes com calcitonina dosada no serviço em geral e de acordo com o hormônio detectável ou não.

Parâmetro	Total	Calcitonina detectável	Calcitonina indetectável	p [‡]
Casos, n (%)	915 (100)	158 (17,3)	757 (82,7)	<0,0001 [¶]
Idade (anos)*	53,93 ± 17,90	52,94 ± 19,58	54,14 ± 17,53	0,4450 [†]
Sexo				<0,0001 [¶]
Feminino, n (%)	765 (83,6)	86 (54,4)	679 (89,7)	
Masculino, n (%)	150 (16,4)	72 (45,6)	78 (10,3)	
Cor				0,1635 [¶]
Branca, n (%)	831 (94,6)	139 (93,3)	692 (94,9)	
Parda, n (%)	30 (3,4)	5 (3,4)	25 (3,4)	
Preta, n (%)	13 (1,5)	5 (3,4)	8 (1,1)	
Amarela, n (%)	4 (0,5)	0	4 (0,6)	
Justificativa da Coleta				
Nódulo de Tireoide, n (%)	676 (73,9)	86 (54,5)	590 (77,9)	
Não informado, n (%)	116 (12,9)	34 (21,5)	82 (10,8)	
CMT, n (%)	15 (1,6)	10 (6,3)	5 (0,7)	
História Familiar de CMT, n (%)	12 (1,3)	2 (1,3)	10 (1,3)	
Diagnóstico Final de CMT				<0,0001 [¶]
Não, n (%)	896 (97,9)	144 (91,1)	752 (99,3)	
Sim, n (%)	19 (2,1)	14 (8,9)	5 (0,7)	
Faixa de calcitonina				<0,0001 [¶]
< 10 pg/mL, n (%)	880 (96,2)	123 (77,8)	757 (100,0)	
10-20 pg/mL, n (%)	14 (1,5)	14 (8,9)	0	
20- 100 pg/mL, n (%)	9 (1,0)	9 (5,7)	0	
> 100 pg/mL, n (%)	12 (1,3)	12 (7,6)	0	
Calcitonina (pg/mL)**	4,1 (2,0; 527,0)	4,1 (2,0; 527,0)	-	

‡ Comparação entre os casos com calcitonina detectável ou não. ¶ teste de proporções. *Média ± desvio padrão.

**Mediana (mínimo; máximo). † teste t de Student. ¶ teste do qui-quadrado. CMT: carcinoma medular de tireoide.

Considerando-se os pacientes sem e com CMT (Tabela 2), os primeiros foram em maior número ($p < 0,0001$). Nos dois grupos, observou-se maiores percentuais de mulheres [753 casos (84,0%) e 12 casos (63,2%); $p = 0,0150$]. Nos pacientes sem CMT, a principal justificativa para a coleta do exame foi o nódulo tireoidiano (672 casos; 75,0%). Nos casos com CMT, as justificativas mais frequentes foram a suspeita clínica ou o diagnóstico já estabelecido do tumor (15 casos; 79,0%) e o nódulo tireoidiano (4 casos; 21,0%). Dos 676 casos nos quais foi solicitada a dosagem de calcitonina devido à presença de nódulo tireoidiano, quatro (0,6%) apresentaram diagnóstico final de CMT: um apresentou concentrações superiores a 2000,0 pg/mL, um de 78,3 pg/mL e dois apresentaram calcitonina detectável, porém inferior a 10 pg/mL. As demais justificativas encontram-se no anexo 2. O grupo com CMT apresentou concentrações de calcitonina mais elevadas ($p < 0,0001$). Quanto as faixas de calcitonina, no grupo sem CMT, 872 pacientes (97,3%) apresentaram concentrações hormonais inferiores a 10 pg/mL e três casos (0,3%) apresentaram calcitonina superior a 100 pg/mL. Destes três casos, em um paciente tratou-se de erro laboratorial, outro apresentava diversos confundidores e não tinha nódulo tireoidiano e o último caso apresentava outros tipos de neoplasia (carcinoide hepático e neoplasia de cólon) e, apesar da suspeita de CMT, não teve diagnóstico confirmado. Nos pacientes com CMT, 42,1% apresentaram calcitonina inferior a 10 pg/ml e 42,1% apresentaram calcitonina superior a 100 pg/mL. Não foi observada diferença entre os grupos quanto à idade ($54,00 \pm 17,95$ vs $50,97 \pm 15,51$ anos; $p = 0,4663$) ou a cor ($p = 0,7917$) (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos pacientes sem ou com diagnóstico final de carcinoma medular de tireoide.

Parâmetro	Sem CMT	Com CMT	p ^{‡†}
Casos, n (%)	896 (98,0)	19 (2,0)	<0,0001 [‡]
Idade (anos)*	54,00 ± 17,95 [†]	50,97 ± 15,51 [†]	0,4663 [†]
Sexo			0,0150 [‡]
Feminino n (%)	753 (84,0)	12 (63,2)	
Masculino n (%)	143 (16,0)	7 (36,8)	
Cor			0,7917 [‡]
Branca, n (%)	813 (94,5)	18 (100,0)	
Parda, n (%)	30 (3,5)	0	
Preta, n (%)	13 (1,5)	0	
Amarela, n (%)	4 (0,5)	0	
Justificativa da Coleta			-
Nódulo de Tireoide, n (%)	672 (75,0)	4 (21,0)	
Não informado, n (%)	116 (13,0)	0	
CMT	0	15 (79,0)	
CMT História Familiar, n (%)	12 (1,3)	0	
Calcitonina (pg/mL)**	3,7 (1,28; 454,0)	50,8 (6,3; 527,0)	<0,0001 [‡]
Faixa de calcitonina			<0,0001 [‡]
<10 pg/mL, n (%)	872 (97,3)	8 (42,1)	
10-20 pg/mL, n (%)	14 (1,7)	0	
20-100 pg/mL, n (%)	7 (0,7)	3 (15,8)	
>100 pg/mL, n (%)	3 (0,3)	8 (42,1)	

^{‡†} Comparação entre os casos sem CMT e com CMT. [‡] teste de proporções. *Média ± desvio padrão. [†] teste t de Student. [‡] teste do qui-quadrado. ** Mediana. [‡] modelo linear generalizado com distribuição gama. CMT: carcinoma medular de tireoide.

Considerando-se os pacientes submetidos à dosagem de calcitonina, em 772 casos (84,4%), a indicação da coleta foi considerada adequada (CMT, história familiar de CMT, Nódulo de Tireoide, Bócio Mergulhante, Carcinoma Anaplásico de Tireoide, Adenopatia Cervical, Feocromocitoma, Hipercalcemia, Hiperparatireoidismo, Marcador tumoral, Neurofibromatose tipo 1, Paraganglioma). Somando-se as 538

repetições realizadas durante o seguimento de pacientes com CMT/NEM2 aos casos acima descritos, seriam totalizadas 1310 dosagens com justificativa adequada (90%) e 143 dosagens (10%) com justificativas inadequadas/não informadas. Considerando-se o número de casos, em 27 pacientes (2,9%), as justificativas para as solicitações de dosagens do hormônio foram consideradas inadequadas (Displasia fibrótica polioestótica, Insuficiência Cardíaca Descompensada, Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1, Carcinoma Diferenciado de Tireoide, Hipotireoidismo, Insulinoma, Pancreatite, Perfil do cálcio). O grupo de pacientes com justificativa adequada para a solicitação de calcitonina foi maior do que o com inadequada/não informada ($p < 0,0001$) (Tabela 3). Tanto no grupo com justificativa adequada como naquele com justificativa inadequada/não informada, a maior parte dos casos apresentou o hormônio indetectável [657 casos (85,1%) e 100 casos (69,9%)]. Nos pacientes com justificativa adequada, o menor valor de calcitonina detectável foi de 2,00 pg/mL e o maior foi de 527,00 pg/mL (mediana= 3,9) e o diagnóstico de CMT correspondeu a 19 casos (2,1% dentre todos os pacientes que tiveram a dosagem de calcitonina). Nos casos em que as justificativas foram consideradas inadequadas/não informadas, o menor valor de calcitonina detectável foi 2,1 pg/mL e o maior foi de 454,0 pg/mL (mediana= 4,0). Este valor máximo correspondeu a um único paciente que apresentou resultado de 454 ng/mL. O caso foi revisto, constatando-se que se tratava de paciente com Carcinoma Diferenciado de Tireoide, que apresentava outras dosagens externas do hormônio indetectáveis, indicando tratar-se de erro laboratorial. A maior porcentagem das calcitoninas dosadas com resultado superior a 100 ng/mL estava no grupo com coleta considerada adequada (10 pacientes, 83,3%). Entre os pacientes com calcitonina sérica no intervalo de 10 a 100 pg/mL em relação as justificativas adequadas encontramos os seguintes motivos: 9 casos de nódulos tireoidianos, 3 casos de CMT, 1 caso de feocromocitoma e 1 caso de marcador tumor. Ainda neste mesmo intervalo de valores, entre os pacientes com justificativa da coleta considerada inadequada/não informada verificamos as seguintes motivações para a solicitação: 10 casos de não informados e 1 caso de pancreatite. As concentrações medianas do hormônio não foram estatisticamente diferentes entre os grupos adequado e inadequado/não informado ($p = 0,2466$). Porém, maiores percentuais de casos com solicitação inadequada/não informada, em comparação àqueles com justificativa adequada, apresentaram calcitonina detectável (30,1% vs 14,9%, $p < 0,0001$). Nenhum caso com

diagnóstico final de CMT apresentou justificativa inadequada/não informada para solicitação do exame (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição dos pacientes quanto à adequação da justificativa para solicitação de dosagem de calcitonina sérica.

Parâmetro	Adequada	Inadequada / Não informada	p [»]
Casos, n (%)	772 (84,4)	143 (15,6)	<0,0001 [¶]
Calcitonina			<0,0001 ^π
Indetectável, n (%)	657 (85,1)	100 (69,9)	
Detectável, n (%)	115 (14,9)	43 (30,1)	
Calcitonina (pg/mL)**	3,90 (2,0; 527,0)	4,65 (2,1; 454,0)	0,2466 [¶]
Faixa de calcitonina			<0,0001 ^π
<10 pg/mL, n (%)	749 (97,0)	131 (91,6)	
10-20 pg/mL, n (%)	5 (0,7)	9 (6,3)	
20-100 pg/mL, n (%)	8 (1,0)	1 (0,7)	
>100 pg/mL, n (%)	10 (1,3)	2 (1,4)	
Diagnóstico final de CMT, n (%)	19 (2,5)	0 (0,0)	-

»Comparação entre os casos com coleta adequada e com coleta inadequada/não informada. ¶ teste de proporções. ** mediana (mínimo; máximo). π teste do qui-quadrado. ¶ modelo linear generalizado com distribuição gama.

Cada uma das dosagens de calcitonina custou R\$ 10,95 reais ao HC-FMB, totalizando o valor de R\$ 15.910,35, com as 1453 dosagens realizadas no período. Foram gastos R\$ 8.453,40 com dosagens com justificativa adequada, R\$ 295,65 com justificativa inadequada e R\$ 1.270,20 com dosagens em pacientes cujo motivo da coleta não foi informado (116 casos, 12,7%). Foram ainda gastos R\$ 7.402,20 com as dosagens solicitadas pela presença de nódulo tireoidiano.

Resumo dos resultados

Neste estudo, avaliando pacientes submetidos a coleta da calcitonina sérica no HC-FMB, entre os anos de 2008 e 2017, observamos que:

- foram realizadas 1453 dosagens em um total de 915 pacientes;
- a maior parte dos casos (82,7%) apresentou calcitonina indetectável;
- a maior parte dos casos (98%) não apresentava CMT;
- dos casos com CMT, a maior parte (73,6%) apresentou calcitonina detectável;
- a maior parte dos casos (84,4%) apresentou justificativa adequada para a solicitação do exame;
- a justificativa mais frequente foi o nódulo tireoidiano (74%);
- dos casos nos quais a justificativa foi a presença de nódulo, quatro (0,6%) apresentaram diagnóstico final de CMT e calcitonina detectável: em dois, as concentrações elevadas de calcitonina alertaram para o diagnóstico;
- em 15,6% dos casos, a justificativa da coleta foi considerada inadequada/não informada;
- maiores percentuais de casos (30,1%) com justificativa inadequada/não informada para a coleta apresentaram calcitonina detectável;
- nenhum caso de CMT teve a justificativa de sua coleta como inadequada/não informada;
- foram gastos R\$ 8.453,40 com dosagens com justificativa adequada e R\$ 1.565,85 com justificativa inadequada/não informada.

Proposta de protocolo para solicitação de dosagem de calcitonina no HC-FMB

À exemplo do Serviço de Endocrinologia, sugerimos que os demais Serviços do HC-FMB solicitem a dosagem de calcitonina sérica nas seguintes condições:

- nódulo tireoidiano suspeito para malignidade ao US;
- nódulo tireoidiano com diagnósticos citológicos classes III e IV de Bethesda, ou com suspeita/presença de células C;
- tireopatia de indicação cirúrgica;
- suspeita/diagnóstico ou história familiar de CMT/NEM 2.

Sugerimos ainda que a solicitação do exame deva ficar sob a responsabilidade de profissional médico formado.

DISCUSSÃO

Este trabalho estudou aspectos relacionados às solicitações de dosagem de calcitonina sérica no HC-FMB, realizadas entre os anos de 2008 e 2017. Nesse período, foram realizadas 1453 dosagens em 915 pacientes e, destes exames, a maior parte foi indetectável. Quase 84% dos pacientes sem CMT apresentaram calcitonina indetectável, ou seja, menor que 2,0 pg/mL, o limite inferior de detecção do kit de dosagem utilizado no serviço, enquanto que 97% apresentaram o hormônio menor que 10,0 pg/mL. Esses percentuais foram superiores aos relatados por Hauache *et al.*, que analisaram a calcitonina basal de 1.124 indivíduos normais, encontrando níveis inferiores a 2 pg/mL em 68,5% e inferiores a 5 pg/mL em 87,5% dos casos (Hauache *et al.*, 2003). Por outro lado, não foi desprezível o percentual de pacientes com CMT que apresentaram o marcador indetectável (26%). De fato, a dosagem basal de calcitonina pode não apresentar boa sensibilidade para o rastreamento diagnóstico dos portadores de CMT que ainda não apresentam tumor palpável, pois sua concentração pode ser normal na fase inicial da carcinogênese, representada pela HCC (Cohen *et al.*, 2000). Sand *et al.* publicaram um relato de caso de paciente com CMT metastático, com imunohistoquímica positiva para calcitonina e que, contudo, apresentava níveis indetectáveis de calcitonina sérica. Este fato mostra que, em alguns casos, os CMT não secretam calcitonina de forma expressiva, dificultando o diagnóstico e o acompanhamento do tumor (Sand *et al.*, 2006). Nesses casos, o acompanhamento pós-operatório deve incluir imagens periódicas, pois estes pacientes podem apresentar CMT pouco diferenciado e esses tumores apresentam maior risco de morte relacionada à doença e exigem uma estratégia de acompanhamento mais agressiva. Além disso, outros marcadores tumorais poderiam ser úteis (Trimboli & Giovanella, 2015). Porém, infelizmente, a sensibilidade do CEA e da cromogranina A, por exemplo, são ainda menores que a da calcitonina, podendo encontrar-se dentro da faixa normal, mesmo em pacientes com CMT metastático avançado (Woliński *et al.*, 2017). De fato, revisão sistemática recente concluiu que ainda são necessários mais estudos para melhor definir as opções para o manejo do CMT não secretor de calcitonina e ainda é necessário identificar novos e confiáveis biomarcadores associados ao diagnóstico e recidiva desse tipo de tumor (Gambardella *et al.*, 2019).

Conforme esperado, neste estudo, de todas as coletas de calcitonina realizadas no serviço, poucos pacientes apresentavam diagnóstico final de CMT (2%). De fato,

este tumor é raro, representando menos de 10% de todas as neoplasias de tireoide e sua importância está no fato de ter um prognóstico relativamente ruim, com propensão a metástases precoces para linfonodos regionais e grande probabilidade de metástases a distância. Assim, o diagnóstico precoce e a abordagem cirúrgica inicial representam a melhor chance de controle da doença, uma vez que esses tumores, e principalmente os casos avançados, não costumam responder bem a outras opções terapêuticas, embora alguns pacientes possam se beneficiar dos inibidores da tirosina quinase (Filimon *et al.*, 2018).

A maior parte dos casos com CMT (quase 74%) apresentaram calcitonina detectável, o que reforça a considerável relação da calcitonina sérica com este tipo de neoplasia. De fato, as concentrações séricas do hormônio têm sido associadas ao diagnóstico, às dimensões tumorais e ao prognóstico dos pacientes (Wang *et al.*, 2008). Neste estudo, apesar dos pacientes com CMT e calcitonina sérica detectável apresentarem ampla variação das concentrações do hormônio (de 6,3 a 527 pg/mL), 42% dos casos apresentaram-na acima de 100 pg/mL, concentração considerada muito suspeita para a presença de CMT. Por outro lado, e mais preocupante, 42% dos pacientes com CMT também apresentaram-na abaixo de 10 pg/mL, concentração que sugeriria menor probabilidade do tumor. Além disso, nos pacientes sem CMT, as concentrações de calcitonina também foram bastante variáveis (de 1,28 a 454 pg/mL), atingindo níveis compatíveis com CMT metastático. De fato, o ponto de corte da calcitonina considerado para o diagnóstico de CMT ainda representa um problema na prática clínica. Kwon *et al.* relataram que níveis basais acima de 65 pg/mL indicariam CMT macroscópico (Kwon *et al.*, 2015), enquanto que Allelein *et al.* observaram que os limites mais precisos para a identificação de CMT seriam maiores ou iguais que 46 pg/mL para homens e maiores ou iguais 35 pg/mL para mulheres. Contudo, em pacientes do sexo feminino, a precisão desses níveis de corte foi considerada muito menor em comparação aos homens (Allelein *et al.*, 2018). Além do uso diagnóstico, as concentrações de calcitonina vêm sendo associadas às dimensões tumorais do CMT. Nesse sentido, Kwon *et al.* observaram que concentrações inferiores a 65 pg/mL não excluiriam a presença de CMT de pequeno volume ou hiperplasia de células C, uma alteração pré-maligna (Kwon *et al.*, 2015). De acordo com a Sociedade Alemã de Tireoide, os melhores pontos de corte para diferenciar o micro CMT da HCC, assim como de outras elevações inespecíficas da calcitonina, seriam de 30 pg/mL e 60

pg/mL, em mulheres e homens, respectivamente, utilizando o método de imunoensaio quimioluminescente com uma sensibilidade de 0,5 pg/mL. Assim, na Alemanha, a tireoidectomia é recomendada para pacientes com nódulos tireoidianos e calcitonina sérica acima desses valores (Frank-Raue *et al.*, 2018). Além dos níveis pré-operatórios de calcitonina se associarem ao tamanho do tumor, a relação entre a concentração sérica do hormônio e o tamanho nodular superior a 30 ng/mL/mm poderia se associar a maior risco de metástases linfonodais precoces (Filimon *et al.*, 2018). No presente estudo, não foi possível a estratificação dos casos considerando-se concentrações entre 30 e 40 pg/mL devido ao número amostral insuficiente nessa categoria.

Neste estudo, a maior parte dos casos (84%) apresentou justificativa adequada para solicitação da calcitonina sérica. Obviamente, este percentual sofreu influência das situações consideradas como adequadas para indicação do exame, sendo que a razão mais frequente para a solicitação do exame (em quase 74% dos casos) foi a presença de nódulo tireoidiano. Embora a calcitonina sérica venha sendo considerada mais sensível que a PAAF e a ultrassonografia para o diagnóstico de CMT (Elisei *et al.*, 2004; Morris *et al.*, 2013), a questão quanto à sua dosagem de forma indiscriminada na avaliação dos nódulos ainda é controversa (Schlumberger *et al.*, 2012; Maia *et al.*, 2014; Wells *et al.*, 2015). Neste estudo, considerando-se a potencial agressividade do tumor, o risco do diagnóstico tardio e a utilidade da dosagem do hormônio na avaliação da doença nodular, mesmo em pacientes sem suspeita clínica ou citológica de CMT (Rosario *et al.*, 2013), o nódulo tireoidiano foi considerado como uma justificativa adequada para a solicitação do exame. Destes pacientes, quatro (0,6%) apresentaram diagnóstico final de CMT, sendo que, em dois, as concentrações elevadas de calcitonina alertaram para o diagnóstico.

Apesar do elevado percentual de casos com solicitações adequadamente justificadas, em 15,6% dos pacientes as justificativas para coleta não foram informadas ou foram inadequadas como, por exemplo, na investigação ou seguimento de insuficiência cardíaca, pancreatite, hipotireoidismo, neoplasia endócrina tipo 1 ou como item de avaliação do perfil do cálcio. Em alguns destes casos, foram encontradas concentrações elevadas de calcitonina, chegando a atingir níveis séricos superiores a 100 pg/mL. Nenhum desses pacientes foi diagnosticado com CMT. A investigação laboratorial adequada dos pacientes deveria ser precedida pela

realização de anamnese e exame físico minuciosos, com a elaboração de hipóteses diagnósticas pertinentes que direcionassem a solicitação de exames. Quando mal indicados, os exames podem resultar em diagnósticos e condutas equivocados, com possível elevação dos custos emocionais, pessoais e financeiros. A indicação adequada da dosagem da calcitonina sérica pode resultar em um diagnóstico precoce de CMT, enquanto que a solicitação inadequada pode expor o paciente a intervenções desnecessárias. Isso porque o exame pode apresentar resultados falsos-positivos, devido a interferentes laboratoriais ou a outras causas de hipercalcitoninemia (Magalhães *et al.*, 2015). Nesse sentido, é importante enfatizar que a presença de hipercalcitoninemia não é patognomônica de CMT. Condições que podem resultar em elevação do hormônio, tais como hipergastrinemia, hipercalcemia, insuficiência renal, uso de omeprazol e beta-bloqueadores, tumores neuroendócrinos não tireoidianos e infecções bacterianas, por exemplo, precisam ser sempre consideradas. Nos casos duvidosos, particularmente na presença de concentrações de calcitonina inferiores a 100 pg/mL, alguns autores preconizam o teste de estímulo com pentagastrina ou com gluconato de cálcio (Toledo *et al.*, 2009; Magalhães *et al.*, 2015).

Além dos custos emocionais com investigações desnecessárias, um outro fator a ser considerado na avaliação de exames a serem solicitados é o custo financeiro envolvido na realização dos mesmos. Estudo conduzido por Cheung *et al.*, nos Estados Unidos, com o objetivo de determinar a relação custo-efetividade da triagem de rotina com calcitonina em pacientes adultos com nódulos tireoidianos, concluiu que o procedimento parece ser custo-efetivo, com custo-efetividade comparável a mensuração do TSH, colonoscopia e mamografia (Cheung *et al.*, 2008). Neste aspecto, as coletas de calcitonina com justificativas consideradas adequadas neste trabalho apresentaram um custo de R\$ 8.453,40. Destes, R\$ 7.402,20 foram gastos com as dosagens solicitadas pela presença de nódulo tireoidiano. Considerando-se os dois casos nos quais essa dosagem alertou para a possibilidade de CMT, o custo de cada caso detectado seria de R\$ 3.701,10. Estudo realizado em 2014, na Alemanha, com objetivo de avaliar os custos associados ao tratamento do CMT avançado, verificou que os valores médios totais por paciente, calculados em uma base mensal e por ano, foram estimados em 760 euros/mês e 9.248 euros/ano, respectivamente. Tendo em vista a sobrevida média de 36,7 meses, os custos vitalícios aumentariam para 28.283 euros (Kreissl *et al.*, 2014). Considerando-se a

cotação de R\$ 4,13 para o euro, e extrapolando-se esses dados para o Brasil, o custo vitalício seria de R\$ 123.596,71. Por outro lado, os gastos com coletas de calcitonina com justificativas inadequadas ou não informadas foram de R\$ 1.565,85, valor este que poderia ter sido utilizado na realização de exames de triagem para outras doenças. Exemplificando, com este valor seria possível a realização de 95 dosagens de antígeno prostático específico (PSA), 69 mamografias e 846 glicemias.

Este estudo apresenta limitações, tais como, por exemplo, o caráter retrospectivo. Dessa forma, muitos dos casos que apresentariam indicação de investigação mais aprofundada em relação à presença de CMT não foram submetidos à mesma. Outra limitação foi a não realização de análise de custo-efetividade, a qual seria bastante apropriada para este tipo de estudo.

Apesar das limitações citadas, este estudo tem o mérito de ter avaliado os motivos pelos quais foram solicitadas dosagens séricas de calcitonina no HC-FMB. Embora o exame tenha sido indetectável, conforme já referido, na maioria dos casos em que foi solicitado, aproximadamente 17% dos pacientes apresentaram-no detectável. Interessante observar que as justificativas para solicitação do exame foram as mais variadas possíveis, desde as totalmente pertinentes, como o diagnóstico de CMT, até as mais inesperadas como, por exemplo, a insuficiência cardíaca descompensada. Dessa forma, os achados deste estudo alertam para a necessidade de normatização na solicitação do exame. Por ser método disponível e acessível a estudantes, residentes e médicos de todas as especialidades do HC-FMB, todos podem solicitar a dosagem de acordo com seus próprios critérios. E, de forma preocupante, maiores percentuais de casos com justificativa inadequada ou não informada, em relação àqueles com justificativa adequada para a coleta, apresentaram calcitonina detectável. Alguns destes casos apresentaram, inclusive, concentrações elevadas do hormônio, o que poderia gerar dúvida quanto à eventual presença de CMT. Dessa forma, foi possível verificar que é necessário o estabelecimento de protocolo específico para a solicitação do exame, o qual deve ser difundido no âmbito de todo o complexo HC-FMB.

CONCLUSÕES

Neste estudo, concluiu-se que, em pacientes submetidos a coleta de calcitonina sérica no HC-FMB:

- a maior parte apresentou calcitonina indetectável;
- a maior parte não apresentava CMT;
- dos casos com CMT, a maior parte tinha calcitonina detectável;
- a indicação para dosagem de calcitonina mais frequente foi nódulo tireoidiano;
- a maior parte apresentou justificativa adequada para a coleta do exame;
- nenhum caso de CMT teve a justificativa de sua coleta como inadequada/não informada;
- maiores percentuais de casos com justificativa inadequada/não informada para a coleta apresentaram calcitonina detectável.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foram observadas as mais diversas justificativas para as solicitações de dosagem de calcitonina sérica no HC-FMB. Embora a maior parte das solicitações tenha sido considerada adequada, foi observado percentual não desprezível de solicitações com justificativa inadequada/não informada. Nestes casos, foram encontrados valores alterados de calcitonina, o que poderia desencadear processos de investigação diagnóstica, com consequentes transtornos para o paciente e custos para o sistema. Assim, o presente estudo evidencia a necessidade de difusão de critérios bem estabelecidos para a solicitação do exame, visando evitar prejuízos humanos, devido a interpretações errôneas de resultados eventualmente alterados, bem como gastos desnecessários.

REFERÊNCIAS

- Allelein S, Ehlers M, Morneau C, Schwartz K, Goretzki PE, Seppel T, et al. Measurement of basal serum calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2018;50(1):23-8.
- Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84.
- Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2173-80.
- Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):919-22.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-7.
- De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization International Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):163-8.
- Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):941-53.
- Essig Jr GF, Porter K, Schneider D, Debora A, Lindsey SC, Busonero G, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract.* 2013;19(6):920-7.
- Medeiros Neto G. Moléstias hereditárias do sistema tireóideo. 1a ed. São Paulo: Roca; 1996.
- Filimon S, Payne RJ, Black MJ, Hier MP, Mlynarek AM, Forest VI, et al. Calcitonin secretory index and unsuspected nodal disease in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2018;24(5):460-7.

- Frank-Raue K, Schott M, Raue F. Recommendation for calcitonin screening in nodular goiter. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(15):1065-9.
- Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia básica e clínica de Greenspan.* 9a ed. Porto Alegre: AMGH; 2013.
- Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al. Calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord.* 2019;19 Suppl 1:45.
- Hazard J, Hawk W, Crille D. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959;19(1):152-61.
- Hauache OM, Vieira JG, Maciel RMB. Diagnóstico laboratorial do carcinoma medular de tireóide: calcitonina basal e testes de estímulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:529-33.
- Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three Canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):193-7.
- Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum—is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):511-4.
- Kebebew E, Ituarte PH, Duch QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer.* 2000;88(5):1139-48.
- Kreissl MC, Jacob C, Führer D, Karges W, Luster M, Lux MP, et al. Best supportive care from the conservative/non-surgical perspective and its costs in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer: results of a Delphi panel. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):316-22.
- Kwon H, Kim WG, Choi YM, Jang EK, Jeon MJ, Song DE, et al. A cut-off value of basal serum calcitonin for detecting macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2015;82(4):598-603.
- LiVolsi VA. Cell hyperplasia/neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):39-41.
- Lupoli GA, Barba L, Liotti A, La Civita E, Lupoli R, Riccio E, et al. Falsely elevated thyroglobulin and calcitonin due to rheumatoid factor in non-relapsing thyroid carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(5):e14178.

- Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2029-34.
- Magalhães D, Vinha E, Carvalho D. Uma perspectiva clínica sobre a utilidade da calcitonina e do antigénio carcinoembrionário na abordagem do carcinoma medular da tiroide: revisão da literatura. *Arq Med.* 2015;29(5):123-31.
- Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):667-700.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*: 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg.* 1999;229(6):880-8.
- Morris LF, Waguespack SG, Edeiken-Monroe BS, Lee JE, Rich TA, Ying AK, et al. Ultrasonography should not guide the timing of thyroidectomy in pediatric patients diagnosed with multiple endocrine neoplasia syndrome 2A through genetic screening. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):53-9.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):493-7.
- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107(9):2134-42.
- Rosario PW, Penna GC, Brandão K, Souza BE. Utilidade da calcitonina sérica pré-operatória em pacientes com doença nodular tireoidiana sem história ou citologia suspeitas para carcinoma medular de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):312-6.
- Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, et al. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2006;4:97.
- Sipple JH. The association of pheocromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *The American Journal of Medicine.* 1961;31(1):163-6.

- Siqueira DR, Romitti M, da Rocha AP, Ceolin L, Meotti C, Estivalet A, et al. The RET polymorphic allele S836S is associated with early metastatic disease in patients with hereditary or sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):953-63.
- Schlumberger MB, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. The European Thyroid Association Task Force 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1(1):5-14.
- Tashjian Jr AH, Melvin EW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *N Engl J Med*. 1968;279(6):279-83.
- Torresan F, Mian C, Cavedon E, Iacobone M. Cure and survival of sporadic medullary thyroid carcinoma following systematic preoperative calcitonin screening. *Langenbecks Arch Surg*. 2019. doi: 10.1007/s00423-019-01764-3.
- Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(10):1507-14.
- Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, Laurenti O, Nigri G, Ventura C, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(5):394-8.
- Toledo SPA, Lourenco Jr DM, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JEM. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(7):699-706.
- Uccella S, Blank A, Maragliano R, Sessa F, Perren A, La Rosa S. Calcitonin-producing neuroendocrine neoplasms of the pancreas: clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Endocr Pathol*. 2017;28(4):351-61.
- Unluhizarci K, Akgun H, Oz B, Karaca Z, Tanriverdi F, Kelestimur F. Patients with papillary thyroid carcinoma associated with high stimulated serum calcitonin levels. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017.
- Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, Lupoli G, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2001;91(9):1797-808.
- Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma the american thyroid association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.

- Wells Jr SA, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg.* 1978;188(3):377-83.
- Wang TS, Roman SA, Sosa JA. Detection of medullary thyroid cancer: a focus on serum calcitonin levels. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(4):493-501.
- Woliński K, Kaznowski J, Klimowicz A, Maciejewski A, Łapińska-Cwojdzńska D, Gurgul E, et al. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer - comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):434-7.

ANEXOS

Anexo 1. Demais justificativas para a solicitação de dosagem de calcitonina sérica, de acordo com o hormônio detectável ou não.

Justificativa da Coleta	Total	Calcitonina detectável	Calcitonina indetectável
Hiperparatireoidismo, n (%)	43 (4,7)	5 (3,2)	38 (5,0)
Perfil do cálcio, n (%)	8 (0,9)	1 (0,6)	7 (0,9)
Marcador tumoral, n (%)	8 (0,9)	4 (2,5)	4 (0,5)
CDT, n (%)	5 (0,6)	1 (0,6)	4 (0,5)
Adenopatia Cervical, n (%)	5 (0,6)	2 (1,3)	3 (0,4)
Hipotireoidismo, n (%)	5 (0,6)	1 (0,6)	4 (0,5)
Hipercalcemia, n (%)	4 (0,4)	0	4 (0,5)
Insulinoma, n(%)	4 (0,4)	1 (0,6)	3 (0,4)
Neurofibromatose tipo 1, n (%)	4 (0,4)	3 (1,9)	1 (0,1)
NEM tipo 1, n (%)	2 (0,2)	2 (1,3)	0
Feocromocitoma, n (%)	2 (0,2)	2 (1,3)	0
Bócio Mergulhante, n (%)	1(0,1)	0	1 (0,1)
CAT, n (%)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Pancreatite, n (%)	1 (0,1)	1 (0,6)	0
Paraganglioma, n (%)	1 (0,1)	1 (0,6)	0
Displasia fibrótica polióstótica, n (%)	1 (0,1)	1 (0,6)	0
IC Descompensada, n (%)	1 (0,1)	1 (0,6)	0

CDT: carcinoma diferenciado de tireoide. CAT: carcinoma anaplásico de tireoide. NEM: Neoplasia endócrina múltipla. IC: insuficiência cardíaca.

Anexo 2. Demais justificativas para a solicitação de dosagem de calcitonina sérica, de acordo com o diagnóstico final ou não de carcinoma medular de tireoide.

Justificativa da Coleta	Sem CMT	Com CMT
Hiperparatireoidismo, n (%)	43 (4,8)	0
Perfil do cálcio, n (%)	8 (0,9)	0
Marcador tumoral, n (%)	8 (0,9)	0
CDT, n (%)	5 (0,6)	0
Adenopatia Cervical, n (%)	5 (0,6)	0
Hipotireoidismo, n (%)	5 (0,6)	0
Hipercalcemia, n (%)	4 (0,4)	0
Insulinoma, n (%)	4 (0,4)	0
Neurofibromatose tipo 1, n (%)	4 (0,4)	0
NEM tipo 1, n (%)	2 (0,2)	0
Feocromocitoma, n (%)	2 (0,2)	0
Bócio Mergulhante, n (%)	1 (0,1)	0
CAT, n (%)	1 (0,1)	0
Pancreatite, n (%)	1 (0,1)	0
Paraganglioma, n (%)	1 (0,1)	0
Displasia fibrótica polioestótica, n (%)	1 (0,1)	0
IC Descompensada, n (%)	1 (0,1)	0

CDT: carcinoma diferenciado de tireoide. CAT: carcinoma anaplásico de tireoide. NEM: Neoplasia endócrina múltipla. IC: insuficiência cardíaca.