

*Utilização dos Hormônios Calcitonina, Catecolaminas E
Tireoglobulina Como Marcadores Tumoraís: Uma
Revisão Bibliográfica*

*Use of Hormones Calcitonin, Catecolamins and Tireoglobulin as Tumor
Markers: A Bibliographic Review*

Bárbara Fanaya Mayrhofer
bah_mayrhofer@hotmail.com

Carolina Santos

Gabriela Cristine

Giulia Montani
giu_montani@hotmail.com

Isabela Mazzo
beladmazzo@gmail.com

RESUMO

O sistema endócrino possui como principal componente a glândula tireoide que é responsável pela liberação de hormônios e regularização do sistema endócrino no organismo humano. Quando há desregularização deste sistema podemos observar inúmeras causas e consequências que uma concentração a mais ou a menos de hormônios podem causar, como por exemplo um caso de câncer. O estudo em questão tem como objetivo exemplificar e abordar três marcadores tumorais hormonais, a calcitonina, tireoglobulina e catecolamina, demonstrando sua importância perante ao diagnóstico do câncer e sua utilidade para esses casos. Os marcadores biológicos como estes encontram-se em tumores, no sangue ou em outro líquido biológico e sua presença começa a ser notada quando sua concentração se eleva e assim o marcador auxilia na identificação, na gravidade e na progressão da lesão e do quadro tumoral. Para desenvolver o artigo foi feita uma revisão literária contendo 31 artigos científicos dos anos de 2000 a 2016 buscando abordagem sobre doenças neoplasias, diagnóstico diferencial de câncer e uso de marcadores biológicos relacionados a identificação de doenças. Após a pesquisa literária realizada pode-se encontrar que a utilização do hormônio calcitonina está diretamente relacionada ao Carcinoma Medular de Tireoide e está presente na recorrência da doença e em metástases tardias. O hormônio tireoglobulina por sua vez é utilizado na detecção dos Carcinomas Papilífero e Folicular de Tireoide e as catecolaminas são hormônios neurotransmissores que correspondem a adrenalina, noradrenalina, epinefrina e dopamina os quais podem se relacionar com diversas doenças, dentre elas a de maior importância são as doenças neoplasias do sistema nervoso, aplicando-se ao Feocromocitoma, ao Paraganglioma e Neuroblastoma. Dessa maneira é possível observar a importância do estudo dos marcadores biológicos para o auxílio e progressão do diagnóstico de doenças cancerígenas no organismo humano.

Palavras-Chave: Marcadores Biológicos, Hormônios, Tireoide, Câncer, Tumor.

INTRODUÇÃO

O processo de formação de um tumor se dá geralmente de forma lenta, podendo levar vários anos para que essas células se tornem um tumor visível aos médicos (INSTITUTO ONCOGUIA, 2016).

O corpo humano possui milhões de células vivas, porém para a formação de um tumor, algumas células sofrem mutações no seu DNA por agentes cancerígenos. Essa é uma etapa muito sutil, sendo clinicamente imperceptível, porém, essas células já estão preparadas para tomar proporções maiores. As células que foram geneticamente modificadas começam a iniciar sua transformação para uma célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que essa transformação ocorra, é necessário que haja uma persistência de contato com o agente causador. Então as células alteradas começam a se multiplicar, fazendo com que as primeiras manifestações clínicas da doença comecem a surgir (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2016).

Os marcadores tumorais são moléculas que se encontram presentes nos tumores, sangue ou algum outro líquido biológico. Quando sua presença começa a ser percebida, estando em concentrações elevadas, pode indicar que o um tumor esteja crescendo no paciente (ALMEIDA et al., 2007). Um marcador biológico ideal deve ser específico e sensível, facilitando assim identificar qual o tipo do tumor e consegue dessa forma caracterizar sua gravidade e estágio de progressão neoplásica (MATSUO et al., 2003).

A glândula Tireoide é controlada pela TSH (tirotropina hipofisária) e pelo Iodo, sendo eles os responsáveis por essa glândula estar com sua função regular. Quando há problemas relacionados a essa regularidade, podemos observar casos mais simples como um hipotireoidismo ou hipertireoidismo, caracterizado pela diminuição e aumento respectivamente nos níveis de iodo no organismo, ou mais graves como um câncer (Matsuo et al, 2003). O câncer da tireoide é a neoplasia mais frequente do sistema endócrino, podendo ser originada das células foliculares, na qual originam as neoplasias benignas ou malignas (MATSUO et al., 2003).

Este estudo tem como objetivo falar sobre três marcadores tumorais hormonais, a calcitonina, tireoglobulina e catecolamina, mostrando a sua importância no diagnóstico do câncer, descobrindo sua fonte e trabalhando no diagnóstico ideal a partir desses resultados.

METODOLOGIA

Esse estudo é baseado em uma revisão literária, utilizando artigos do ano de 2000 a 2016. A pesquisa dos artigos foi realizada através das bases de dados Google Acadêmico e Scielo, sendo executada através da utilização dos descritores: calcitonina, tireoglobulinas, catecolaminas, câncer diferenciado da tireoide, feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma, carcinoma medular da tireoide e reparo ósseo.

Foram buscados 33 artigos para a base da pesquisa, e destes 31 artigos, foram selecionados 19 através de critérios de seleção. Os critérios para a inclusão dos artigos neste trabalho foi à ampla abordagem explicativa do artigo sobre as doenças neoplásicas buscadas, a relação entre o diagnóstico do câncer e o uso de tais marcadores, que no caso deste levantamento bibliográfico são as calcitoninas, catecolaminas e tireoglobulinas, e ainda que possuíssem data de publicação a partir de 2000. Após todo o processo de seleção dos artigos, eles foram estudados, analisados e comparados para compreender a utilização dos marcadores tumorais como diagnóstico para determinados tipos de neoplasias. Os artigos que não foram selecionados foram devido ao fato de não englobarem e não responderem aos critérios necessários para a pesquisa, pois envolviam assuntos irrelevantes para revisão bibliográfica, tirando o foco dos descritores procurados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a pesquisa literária realizada, pode-se encontrar e destacar as principais utilizações dos marcadores tumorais calcitonina, tireoglobulina e catecolaminas, sendo os dois primeiros hormônios citados usados principalmente para a pesquisa de

tumores na glândula tireóide e as catecolaminas para a detecção de câncer da glândula adrenal.

Calcitonina

A calcitonina é um peptídeo associado ao metabolismo do cálcio no organismo humano, sua função está relacionada à homeostase esquelética, a produção ocorre nas células parafoliculares da glândula tireóide. É um hormônio principalmente utilizado para o diagnóstico de pacientes e familiares suspeitos de Carcinoma Medular de Tireóide (CMT), além de ser usado para o manejo pós-cirúrgico de indivíduos com a doença, servir como marcador de recorrência e metástases tardias (MACIEL et al., 2002) e ainda pode ser usado no tratamento de doenças caracterizadas por excessiva remodelação óssea, como a osteoporose (ARISAWA et al., 2000). O Carcinoma Medular de Tireóide é uma rara neoplasia, correspondendo de 5 a 10% dos tumores malignos da glândula, que acomete as células parafoliculares, podendo ser apresentado como esporádico ou hereditário (RODRIGUES, 2010). A forma esporádica é a mais frequente, se caracteriza clinicamente por apresentar nódulo único associado à linfadenopatia cervical, já a forma familiar se manifesta como um nódulo ou massa cervical e com comprometimento dos linfonodos cervicais no momento do diagnóstico, é caracterizado também por hiperplasia celular e distribuição multifocal e multicêntrica (PUÑALES, 2004).

O diagnóstico diferencial do tumor é realizado pela dosagem de calcitonina sérica, pela técnica de quimioluminescência, preferencialmente após estímulo com cálcio e/ou pentagastrina, sendo tal estímulo fundamental para o diagnóstico precoce da doença, visto que em alguns pacientes a dosagem basal apresenta valores normais e após o estímulo se tornam positivos (MACIEL, 2002). Os valores de referência utilizados para a dosagem da calcitonina compreendem valores normais de até 19 pg/ml para homens e até 14 pg/ml para mulheres (ARAÚJO, 2013). Nos casos de CMT, os níveis de calcitonina basal ou estimulada por cálcio/pentagastrina no sangue sempre estarão aumentados, dosagem que também é importante quando se fala na avaliação de pacientes após cirurgia ou após tratamento com quimioterápicos, uma vez que níveis aumentados de calcitonina em tais pacientes

pode significar recorrência ou persistência da doença (RODRIGUES, 2010). Além da dosagem de calcitonina, um método de diagnóstico diferencial para a CMT é a realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia, técnica de alta especificidade e que é capaz de evitar tratamentos desnecessários (PECCIN, 2003).

Em estudo de detecção precoce de CMT tendo como base a utilização da calcitonina, realizado por Ezabella e colaboradores em 1990, analisando 28 pacientes, foram encontrados como valores máximos para a calcitonina em pacientes sadios de 10pg/mL para dosagens basais e 320pg/mL após estímulo. No estudo foram diagnosticados 2 pacientes com o carcinoma pelos níveis exageradamente elevados dos hormônios no sangue. Sendo então, a dosagem de calcitonina fundamental para o auxílio do diagnóstico precoce da CMT, seu seguimento e controle de tratamento.

Tireoglobulina

Sobre a tireoglobulina (Tg), foi possível notar a utilização desse hormônio em relação à detecção dos Carcinomas Papilífero e Folicular, considerados Carcinoma Diferenciado de Tireóide (CDT). O CDT é o tumor maligno que mais frequentemente acomete o sistema endócrino, tem como característica permanecer estrutural e funcionalmente semelhante ao tecido tireoidiano normal. O Carcinoma Papilífero é o mais comum, com frequência de 60 a 80%, é o que possui melhor prognóstico para o paciente e tem característica de disseminação através do sistema linfático, sendo evidenciadas metástases em apenas 2 a 10% dos casos. Este tipo de câncer de tireóide é principalmente desencadeado pela exposição à radiação ionizante. Já o Folicular, corresponde de 15 a 25% das neoplasias de tireóide, tendo maior incidência em áreas com deficiência de iodo ou bócio endêmico por ter como fator de risco, além da exposição à radiação ionizante, a deficiência de iodo, o que causa um estímulo trófico por níveis constantemente elevados do hormônio TSH. Esse tipo de tumor possui característica mais agressiva e ainda tendência de disseminação por outros órgãos do corpo como fígado, ossos, pulmões e cérebro (GOLBERT, 2005).

As principais alterações genéticas que desencadeiam a formação do Carcinoma Papilífero são translocações e inversões que causam a recombinação do gene *RET*, dando origem ao gene quimérico *RET/PTC*, as mutações ativadoras e translocações no gene *BRAF* e no gene *RAS*. Já no Folicular, as mutações ativadoras do gene *RAS* e o oncogene resultante da fusão *PAX-8/PPAR γ* são as principais alterações do material genético apresentadas (MACIEL, 2005).

Ainda de acordo com Golbert et al. (2005), a tireoglobulina é uma glicoproteína de alto peso molecular sintetizada apenas pelas células foliculares normais ou neoplásicas, e devido à este fato é usada como marcador sensível da presença de câncer de tireóide assim como a presença de metástases, já que seus níveis devem se encontrar indetectáveis em pacientes normais ou com ablação total da tireóide. Apesar disso, ainda não há um consenso sobre o valor de tireoglobulina que indicaria a possível presença do CDT, tendo os valores variando na literatura entre qualquer nível sérico detectado até 3ng/mL, por meio de ensaios de quimioluminescência.

A mensuração de Tg é melhorada com a suspensão da terapia com levotiroxina e ao mesmo tempo com a estimulação por TSH, porém podem existir interferências na dosagem da tireoglobulina causadas pela presença de anticorpos antitireoglobulina, sendo responsáveis por produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos, interferências que ocorrem em 2 a 30% dos pacientes submetidos à essa dosagem, escondendo a recorrência ou persistência do câncer (VARANDAS, 2006; SILVA, 2010).

Catecolaminas

As catecolaminas são hormônios neurotransmissores produzidos pela medula adrenal, pelo sistema nervoso e pelo cérebro, entre as catecolaminas estão a adrenalina, noradrenalina, epinefrina e dopamina. Estes hormônios influenciam praticamente todos os tecidos e estão envolvidos na regulação de uma série de processos fisiológicos (ARAÚJO, 2013).

A utilização da mensuração das catecolaminas está relacionada ao diagnóstico de uma série de doenças, sendo o diagnóstico de doenças neoplásicas do sistema nervoso os de maior relevância para este estudo. Aplicando-se principalmente ao Feocromocitoma, ao Paraganglioma e Neuroblastoma (ARAÚJO, 2013).

O Feocromocitoma é um tumor originado nas células cromafins do eixo simpático-adrenomedular, predominantemente na glândula adrenal (90%), podendo ter origem também em paragânglios da base do crânio até a bifurcação das artérias ilíacas, ou no órgão de Zuckerkandl, produtoras de catecolaminas, que quando hipersecretadas promovem grave hipertensão arterial resistente ao tratamento com anti-hipertensivos convencionais, podendo gerar também quadros de cefaléia, sudorese, palpitações e palidez (MALACHIAS, 2002; AMORIM, 2011). Os tumores provenientes da medula adrenal são denominados Feocromocitomas, e aqueles com origem extra-adrenal são chamados Paragangliomas (AMORIM, 2011).

O Feocromocitoma e o Paraganglioma são diagnosticados, além de outros testes, por exames laboratoriais que procuram indicar a hiperprodução de catecolaminas ou de seus metabólitos pelos tumores, sendo os principais testes utilizados são as dosagens de epinefrina, adrenalina, noradrenalina e norepinefrina urinárias e plasmáticas, metanefrinas e normetanefrinas urinárias (MALACHIAS, 2002). A dosagem de adrenalina e noradrenalina plasmática é realizada a partir de amostra de sangue isolada, valores menores que 500pg/mL são considerados normais, entre 500 e 2.000pg/mL não dão certeza diagnóstica. Alguns fatores podem interferir em sua mensuração como estresse, IAV, AVC, hipertensão intracraniana, hipoglicemia e drogas responsáveis por reduzir os níveis de catecolaminas, não sendo recomendada sua dosagem isoladamente como rastreamento inicial do câncer. A dosagem de adrenalina e noradrenalina urinárias é feita pela amostra de 24 horas de urina por HPLC, possuindo fatores interferentes semelhantes à dosagem destas catecolaminas plasmáticas. Pode também ser feita também a dosagem de metanefrinas e normetanefrinas urinárias por meio da coleta de amostra de 24 horas ou isolada, essa dosagem é considerada método de triagem inicial no diagnóstico do câncer, devendo ser mensuradas em separado (AMORIM, 2011).

Em estudo de caso realizado por Filho em 2012, na Bahia, observou-se paciente apresentando a sintomatologia da tríade clássica, além do diagnóstico laboratorial apresentando valores de metanefrinas e normetanefrinas urinárias altamente elevados, o que juntamente da ressonância magnética do abdômen, foi capaz de auxiliar no diagnóstico de feocromocitoma no caso do paciente relatado.

O Paraganglioma se diferencia do Feocromocitoma em sua origem, pois ocorre em região extra-adrenal. São tumores originários embriologicamente das simpatogônias, células nervosas indiferenciadas da crista neural, das quais são originadas a medula adrenal e todos os gânglios e plexos simpáticos (CARTUM, 2012). Estas células são capazes de produzir e armazenar substâncias vasoativas e neurotransmissores como as catecolaminas, epinefrina e norepinefrina, além de diversos hormônios. As simpatogônias se diferenciam em simpatoblastos, que originam as células ganglionares simpáticas (neurônios simpáticos) e os feocromoblastos, que migram para a medula da suprarrenal e se diferenciam em célula cromafim (JUNIOR, 2004).

As simpatogônias também se diferenciam em células paraganglionares também migram para formar paragânglios, que são coleções de células cromafins em ambos os lados da aorta, estes devem regredir no período pós-natal, porém se não há esta regressão, estes tecidos podem permanecer presentes na vida adulta e dar origem a tumores, que no caso são conhecidos como feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas. Por este tipo de tumor apresentar origem celular semelhante ao Feocromocitoma, uma de suas características também está na maior produção de catecolaminas, sendo elas também muito utilizadas para seu diagnóstico (JUNIOR, 2004).

A maioria dos Feocromocitomas são localizados na glândula adrenal, porém como dito anteriormente, podem ocorrer em outro local, como é o que ocorrem em casos de Ganglioneuromas, sendo exames utilizados para identificação do sítio tumoral a Tomografia Computadorizada, Ressonância Nuclear Magnética, a Cintilografia com o ¹³¹I-metaiodobenzilguanidina, além da Tomografia com emissão de prótons (PET) (JUNIOR, 2004).

Os Neuroblastomas são os tumores sólidos extra-cranianos mais comuns da infância, são responsáveis por aproximadamente 15% de toda mortalidade infantil causada por câncer. É um tumor originado a partir de células imaturas do sistema nervoso simpático, que quando localizado precocemente, a cura é atingida em aproximadamente 90% dos casos com o tratamento adequado, porém em casos de disseminação metastática o prognóstico é considerado ruim. A grande maioria dos casos é esporádico, porém alguns podem ter origem familiar, sendo principalmente encontrados tumores na região abdominal (65%) e ainda alguns na medula adrenal (VAN ROY, 2007).

Em casos de neuroblastomas, são encontrados níveis alterados de catecolaminas e seus metabólitos em mais de 95% dos portadores, e sua excreção permanece aumentada com a persistência da doença, sendo um bom marcador tumoral para o diagnóstico e o acompanhamento do tratamento. Além das catecolaminas, outros marcadores podem ser utilizados para o diagnóstico, como a enolase neuroespecífica, a ferritina sérica e a enzima desidrogenase láctica (CARTUM, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização desta revisão bibliográfica, destacando os marcadores tumorais hormonais calcitonina, tireoglobulina e catecolaminas, pode-se concluir que o uso destes, acompanhado de outros exames complementares, é um eficiente método para diagnóstico e controle de neoplasias, principalmente quando detectadas precocemente. Além disso, os níveis de marcadores tumorais podem ser utilizados para avaliação da intervenção terapêutica, no seguimento de pacientes com cânceres avançados; se os níveis dos marcadores diminuem temos normalmente uma resposta favorável, se estes aumentam associa-se a grande chance de doença recorrente ou progressiva, indicando falha no tratamento. Somente a análise dos valores dos marcadores não é suficiente para indicar doença, podendo vários outros fatores interferir nessa mensuração, sendo assim, deve ser sempre complementado com outros testes diagnósticos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.R.C.A, *et. al.* Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. **Rev. Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

AMORIM, H.J.M.; SARTINI, A.L.; MACHADO, M.C.; MATTIOLI, F.M.; RIBAS, M.H.; FAVA, A.S. Feocromocitoma em crianças: relato de três casos. 2011. 44f. Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

ARAÚJO, J.H.G. Principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica: uma revisão bibliográfica. 2013. 68 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

ARISAWA, E.A.L. *et al.* Influência da catecolamina na reparação óssea de tíbias de ratas ovariectomizadas. **Rev. Fac. Odontol.**, v 3, n. 1, p. 2000.

CARTUM, J. Neuroblastoma: o enigmático tumor da infância. **Pediatria Moderna**. v. 48, n. 8, p. 296-301, 2012.

EZABELLA, M.C.L., *et al.* Early detection of the medullary thyroid carcinoma. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, v. 34, n. 6, p. 34-36, 1990.

FILHO, F.R.B. Relato de caso: feocromocitoma. 2012. 28 f. Monografia (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

GOLBERT, L. *et al.* Carcinoma diferenciado de tireóide: avaliação inicial e acompanhamento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, v. 49, n. 5, p. 701-10, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Como é o processo de Carcinogênese? Disponível em: < http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319 > Acesso em: 19 set. 2016.

INSTITUTO ONCOGUIA. O que é Câncer? Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/> > Acesso em: 19 set. 2016.

JUNIOR, A.R.G. Paraganglioma carotídeo bilateral. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v. 70, n. 4, p. 573-576, 2004.

MACIEL, R. M. B. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças auto-imunes e neoplásicas de tireóide. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 65-71, 2002.

MACIEL, R. M. B. Patogênese dos tumores diferenciados da tireóide (papilífero e folicular). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**. São Paulo, v. 49, n. 5, p. 299-305, 2005.

MACIEL, R.M.B. Carcinoma Diferenciado da Tireóide (Papilífero e Folicular): Diagnóstico e Conduta. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 42, n. 4, p. 299-305, 1998.

MALACHIAS, M. V. B. Feocromocitoma- diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Hipertens**, v. 9, n. 2, p. 160-164, 2002.

MATSUO, S.E.; MARTINS, L.; LEONI, S.G.; HAJJAR, D.; RICARTE FILHO, J.C.M.; EBINA, K. N.; KIMURA, E.T. Marcadores biológicos de tumores tireoidianos. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 48, n. 1, p. 114-125, 2004.

PECCIN, S. et al. Nódulos de tireóide: valor da ultra-sonografia e da biópsia por punção aspirativa no diagnóstico de câncer. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo. v. 49, n. 2, p. 145-149, 2003.

PUÑALES, M.K., ROCHA, A.P., GROSS, J. P., MAIA, A. L. Carcinoma medular de tireóide: aspectos moleculares, clínicos-oncológicos e terapêuticos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 137-146, 2004.

RODRIGUES, A.A.N. et al. Carcinoma medular de tireóide. **Rev. Ciênc. Med.** Campinas. v. 19, n. 1-6, p. 91-97, 2010.

SILVA, J. R., MORARI, E. C. Carcinoma diferenciado de tireóide: como diagnosticar e tratar. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 67, n. 3, p. 55-6, mar. 2010.

VAN ROY, N.; DE PRETER, K.; HOEBEECK, J.; VAN MAERKEN, T.; PATTYN, F.; MESTDAGH, P.; VERMEULEN, J.; VANDESOMPELE, J.; SPELEMAN, F. The emerging molecular pathogenesis of neuroblastoma: implications for improved risk assessment and targeted therapy. **Genome Med.** v. 1, n. 7, p. 1-11, 2007.

VARANDAS, V.M.N. Comportamento dos anticorpos Anti-Tireoglobulina (Ac Anti-Tg) nos carcinomas diferenciados de tireóide após ablação com radioiodo. 2006. 95f. Dissertação (Mestrado em Endocrinologia) - Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.