



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Margarida de Figueiredo Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papillary Thyroid Carcinoma: New Challenges and Future Perspectives” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Maia, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor Diogo Fonseca, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Margarida de Figueiredo Ribeiro

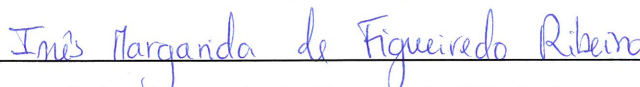
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Papillary Thyroid Carcinoma: New Challenges and Future Perspectives” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Maia, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Inês Margarida de Figueiredo Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015226618, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Papillary Thyroid Carcinoma: New Challenges and Future Perspectives” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de setembro de 2020.



(Inês Margarida de Figueiredo Ribeiro)

Agradecimentos

À cidade de Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelas experiências proporcionadas que me fizeram crescer, por me ajudarem a atingir os meus objetivos e a chegar a este dia.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, por todo o seu auxílio, dedicação, ensinamentos e amabilidade que sempre demonstrou para comigo.

À Farmácia Machado, por me ter recebido e pelo apoio prestado.

À Bluepharma, em especial à Maria e à Mariana, pelo espírito de equipa, carinho e por me terem acolhido e ensinado tudo o que sabiam, para me tornarem numa excelente profissional,

Aos amigos que fiz durante o Student Exchange Programme, por me fazerem ver que, apesar de vivermos em diferentes países, “we are all in the same boat”.

Ao NEF/AAC, pelos 3 anos de crescimento contínuo, pelas amizades, pelos choros, pelas gargalhadas e por me ter tornado na pessoa que sou hoje.

À Ana, à Meggie, à Sofia, à Joana e ao Pedro, pela amizade, carinho, companhia e palavras amigas em todos os momentos.

À Carlota, à Filipa, à Maria e à Rita, as amigas de sempre, por todas as reuniões/convívios sempre que as nossas vidas universitárias o permitiam.

À Margarida, por ter sido a minha “Mãe de Coimbra”, por tudo o que fez e ainda faz por mim e por ser tão especial.

Ao Rui, por se ter cruzado comigo neste percurso, pela pessoa que é, pelo apoio, paciência, carinho, cumplicidade, e ainda por tudo o que me ajudou e continua a ajudar.

Aos meus pais, aos meus avós, à minha Tita e ao Diogo, por todo o amor que sempre me deram, pelo constante apoio e acreditarem sempre em mim, por me incentivarem a não desistir, a ser empenhada e dedicada, e por serem sempre o meu porto seguro.

A todos os que se cruzaram comigo e fizeram parte destes meus longos mas curtos 5 anos.

A todos vós,
O meu maior e profundo obrigada!

ÍNDICE

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1 – INTRODUÇÃO	8
2 – ANÁLISE SWOT	9
2.1 – Pontos Fortes	9
2.1.1 – Localização da Farmácia e Horário de Funcionamento	9
2.1.2 – Tarefas Realizadas e Autonomia	10
2.1.3 – Fidelização de Clientes e Cartão das Farmácias Portuguesas	11
2.1.4 – Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro	12
2.2 – Pontos Fracos	13
2.2.1 – Poucas Formações	13
2.2.2 – Preparação de Medicamentos Manipulados	13
2.2.3 – Erros de Stock	14
2.2.4 – Receitas Manuais	14
2.3 – Oportunidades	15
2.3.1 – Metodologia Kaizen	15
2.3.2 – Sifarma 2000 [®] e Sifarma Módulo de Atendimento [®]	15
2.4 – Ameaças	16
2.4.1 – Descredibilização do Estagiário por parte do Utente	16
2.4.2 – Medicamentos Esgotados	16
2.4.3 – COVID-19	17
3 – CASOS PRÁTICOS	17
3.1 - Caso Clínico I	17
3.2 - Caso Clínico 2	18
4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
5 – BIBLIOGRAFIA	20

PARTE II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

LISTA DE ABREVIATURAS	22
1 – INTRODUÇÃO	23
2 – ANÁLISE SWOT	25
2.1 – Pontos Fortes	25
2.1.1 – Acolhimento e Integração do Estagiário	25
2.1.2 – Trabalho de Equipa	27
2.1.3 – Formações Internas	27
2.1.4 – Competências Desenvolvidas	28
2.1.5 – Cedência de um Computador Portátil Pessoal	28
2.1.6 – Subsídio de Alimentação	29
2.2 – Pontos Fracos	29
2.2.1 – Duração do Estágio	29
2.2.2 – Limitações no Uso de Determinados Equipamentos	29
2.2.3 – Obras Contínuas à Porta do Edifício dos Laboratórios	30
2.3 – Oportunidades	30
2.3.1 – Metodologia Kaizen	30
2.3.2 – Aplicação de Conhecimentos Adquiridos ao longo do MICF	30
2.3.3 – Autonomia Dada ao Estagiário	31
2.3.4 – Possibilidade de Contacto com Profissionais de Várias Áreas	31

2.4 – Ameaças	32
2.4.1 – COVID-19	32
2.4.2 – Horário de Trabalho Diminuído	32
3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
4 – BIBLIOGRAFIA	34
PARTE III – Papillary Thyroid Carcinoma: New Challenges and Future Perspectives	
LIST OF ABBREVIATIONS	36
RESUMO	37
ABSTRACT	38
1-INTRODUCTION	39
2-PAPILLARY THYROID CANCER: DEFINITION	40
3-EPIDEMIOLOGY	41
4-ETIOLOGY	41
5-PATHOPHYSIOLOGY	43
6-DIAGNOSIS	45
a. Histopathology	47
7-THERAPY/TREATMENT	49
a. Surgical	49
b. Pharmacological	50
c. Possible New Alternatives	51
8-CONCLUSION/ FINAL CONSIDERATIONS	54
9-BIBLIOGRAFIA	55

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação do Dr. João Maia

LISTA DE ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FM – Farmácia Machado

LIGA – Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RM – Receitas Manuais

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I – INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, a farmácia comunitária deixou de ser apenas um lugar de dispensa de medicamentos para ser vista como um local de disponibilização de cuidados de saúde e um dos primeiros locais onde o utente vai em casos de dúvida e necessidade. Desta forma, o farmacêutico, além de especialista do medicamento, é um agente de saúde pública, promotor do bem-estar individual e coletivo da população. O farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade da sua profissão, o dever ético de a exercer com a maior competência, prontidão e devoção.¹

No último semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é inserido o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária por ser considerado uma ferramenta fulcral aos futuros farmacêuticos do país, através da consolidação de conhecimentos teóricos alcançados ao longo de quatro anos e meio, colocando-os em prática em contexto real, e da aprendizagem de novos conhecimentos por forma a preparar o estudante para a vida profissional.

O meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária decorreu de 6 de janeiro a 28 de agosto de 2020, tendo sofrido duas pausas (a primeira devido ao confinamento decretado pelo Estado de Emergência Nacional provocado pelo surto de COVID-19 e a segunda pelo ingresso no Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica), na Farmácia Machado, em Coimbra, sob a orientação do Dr. João Maia, o seu diretor técnico.

A Farmácia Machado (FM) encontra-se ativa e ao serviço do cidadão desde 1917 na Rua Bernardo de Albuquerque, em Coimbra. É caracterizada por ser disponível, próxima e preocupada com os utentes e ainda pela empatia dos profissionais que nela colaboram para com todos os utentes, sendo assim digna de reconhecimento por parte dos utentes habituais e de facilmente fidelizar novos utentes. A FM é composta por 4 farmacêuticos, o Dr. João Maia (Diretor Técnico), o Dr. João Teixeira, a Dra. Rita Garrett e a Dra. Mariana Lopes, e por um Técnico Auxiliar de Farmácia, o Sr. Eduardo Cruz.

O presente relatório tem por objetivo avaliar o meu Estágio Curricular sobre a forma de uma análise SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças) - com vista à análise crítica dos pontos mais positivos, dos obstáculos vivenciados e ultrapassados, tudo o que fez parte do estágio e contribuiu para o meu crescimento enquanto futura profissional de saúde.

2 – ANÁLISE SWOT

Tal como anteriormente mencionado, o propósito do presente relatório é descrever a minha experiência como estagiária na FM, apresentando-o no formato de uma análise SWOT. Irei referenciar pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknessess*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que experienciei durante todo o tempo de estágio.

De seguida, segue uma tabela resumo (Tabela I) que organiza os vários tópicos a ser abordados nesta análise.

Tabela I - Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.

Pontos Fortes - <i>Strengths</i>	Pontos Fracos - <i>Weaknessess</i>
<ul style="list-style-type: none">- Localização da Farmácia e Horário de Funcionamento- Tarefas Realizadas e Autonomia- Fidelização de Clientes e Cartão das Farmácias Portuguesas- Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro	<ul style="list-style-type: none">- Poucas Formações- Preparação de Medicamentos Manipulados- Erros de <i>Stock</i>- Receitas Manuais
Oportunidades - <i>Opportunities</i>	Ameaças - <i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none">- Metodologia Kaizen- Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®	<ul style="list-style-type: none">- Descredibilização do Estagiário por parte do Utente- Medicamentos Esgotados- COVID-19

2.1 – Pontos Fortes

2.1.1 – Localização da Farmácia e Horário de Funcionamento

A Farmácia Machado localiza-se na Rua Bernardo Albuquerque, em Celas, Coimbra, perto da Cruz de Celas, numa zona favorecida por ter perto dela o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), o Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (I.P.O. Coimbra), o Polo III da Universidade de Coimbra (Polo das Ciências da Saúde), a Unidade de Saúde Familiar Cruz de Celas e muitos outros consultórios e clínicas privadas na sua área circundante. Assim sendo, a FM é uma farmácia com utentes de variadas classes sociais e com patologias diferentes, logo tratamentos medicamentosos diversificados, o que me

permitiu contactar com quadros clínicos diversificados, uma enorme vantagem de aprendizagem para os estagiários.

Quanto ao horário da FM, esta encontra-se aberta de segunda a sexta-feira das 8h às 21h, aos sábados das 9h às 13h e encerrada aos domingos e feriados, exceto em caso de serviço permanente, não tendo pausa para almoço. O facto de ter um horário tão alargado fez com que eu, enquanto estagiária, em acordo com a equipa da FM, pudesse fazer o meu próprio horário e aproveitar ao máximo o tempo de funcionamento da farmácia, assim como ser frequentada por um elevado número de utentes ao longo do dia, podendo estes irem à hora que lhes fosse mais conveniente, sem terem de apressar os seus compromissos ou não conseguir de todo ter tempo para se deslocar à farmácia levantar a medicação necessária.

2.1.2 – Tarefas Realizadas e Autonomia

A FM, em colaboração com a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), já está acostumada a acolher estagiários, a ensinar e esclarecer qualquer dúvida levantada, toda a equipa encontra-se disponível para auxiliar na resolução de problemas e a fazer com que os estagiários se sintam bem integrados. Assim, a FM costuma dar autonomia suficiente aos estagiários nas tarefas quotidianas da farmácia.

As primeiras semanas do meu estágio foram dedicadas à receção de encomendas e sua posterior arrumação e ainda à familiarização com o sistema informático Sifarma 2000® e com os produtos, associação dos princípios ativos aos nomes comerciais, entre outras tarefas. Pude ver como são pedidas as encomendas diárias e instantâneas aos mais variados armazenistas nacionais e como rececionar as encomendas no *software*. Depois desta parte, toda a equipa (sempre que estivesse disponível) procedia à arrumação dos medicamentos nos locais específicos e pela regra “*first in, first out*”, em que o produto que chega primeiro (com validade inferior) é vendido primeiro.

Além da familiarização com o sistema informático, com os produtos e o seu local de armazenamento, também pude realizar alguns serviços farmacêuticos de promoção de saúde, como por exemplo medição da glicémia e tensão arterial a todos os utentes que o requisitassem. Estes serviços eram realizados no Gabinete de Apoio ao Utente, de forma a dar privacidade ao utente e ao farmacêutico e criar empatia e confiança entre estes. Neste momento, aproveitava para mentalizar os utentes da relevância de um estilo de vida saudável, colocando em evidência que não é apenas necessário um tratamento farmacológico mas também um não farmacológico (praticar exercício físico, comer de forma mais saudável, poucas quantidades mas várias vezes ao dia, entre outras dicas). Adicionalmente, sempre que me questionavam sobre as consultas de nutrição que havia na farmácia, eu aconselhava a

experimentar ir à primeira consulta, uma vez que era gratuita, e a nutricionista, a Dra. Mariana José, tinha um acompanhamento de qualidade, obtendo resultados e satisfação por parte dos seus utentes. Com estas consultas, a FM demonstrou, mais uma vez, ser uma farmácia preocupada e dedicada ao bem-estar da população.

A juntar a estas funções, começou-se a incluir a organização do espaço da farmácia. Toda a equipa contribuía, de forma regular, para a dinamização das montras e lineares dos produtos, para aumentar a rotatividade destes e a destacar as promoções em vigor. Tudo isto com o objetivo de aproveitar melhor os espaços da farmácia e a não cansar a vista dos utentes.

Após todo este processo, finalmente iniciei a tarefa de atendimento ao público, aquela que mais gostei de desempenhar, apesar de ser a mais difícil de realizar e a que exigia mais concentração. Comecei por observar os atendimentos da equipa técnica da FM e aprendi a como comunicar com o utente, a manter sempre um espírito crítico e como trabalhar no Sifarma 2000[®], na parte do atendimento. Ao fim de quase um mês na FM, comecei a realizar atendimentos acompanhada por um elemento da equipa técnica e só um pouco mais tarde é que me deram a liberdade de executar essa tarefa de forma individual, com a garantia de que iria sempre ter ajuda em momentos de dúvida. Quando o utente me apresentava uma prescrição médica, tinha o cuidado, sempre que não sabia, de questionar se era a primeira vez que iria fazer a medicação, se preferia marca ou genérico, colocava uma etiqueta na embalagem a explicar a posologia do medicamento e respondia a qualquer dúvida e questão apresentada pelo utente, ensinando sobre o uso responsável do medicamento. Em momentos em que era o utente a pedir aconselhamento sobre determinado problema, colocava algumas questões de forma a saber se fazia alergia a alguma substância, se tomava alguma medicação habitual, entre outras, de maneira a perceber se o problema apresentado necessitava de alguma medida farmacológica e aí aconselhar o que seria mais adequado ao utente.

Todas as tarefas realizadas e a autonomia e confiança dada pela FM aos estagiários contribuíram para o meu crescimento pessoal enquanto futura farmacêutica e por fazer crescer em mim o gosto por farmácia comunitária.

2.1.3 – Fidelização de Clientes e Cartão das Farmácias Portuguesas

A FM é conhecida por ser próxima, disponível e familiar. É uma farmácia preocupada com os seus utentes e no caso de não haver a medicação necessária e indispensável para o utente, tenta arranjar-lá de várias formas: quer contactando outras farmácias, quer contactando diretamente os fornecedores; tudo de forma a contribuir para o bem-estar e satisfação do utente.

Para além disto, a FM sempre primou por ser uma farmácia com um atendimento de excelência, tratando cada utente como único e merecedor de atenção, quer fosse ou não um utente já fidelizado. Devido a este tratamento, fez com que, na duração do meu estágio, muitos utentes pontuais quisessem frequentar mais a FM e assim fidelizarem-se nesta através da criação de ficha de utente no Sifarma 2000®, um *software* de gestão e atendimento em muitas farmácias portuguesas, visto que nos próximos atendimentos seria mais fácil pesquisar no histórico de venda do utente quais os medicamentos, dosagens e laboratórios dos mesmos que costuma levar, por forma a tornar o atendimento mais rápido e menos confuso (principalmente para pessoas mais idosas ou utentes polimedicados, em que é mais difícil decorar tudo o que toma), e já teríamos os seus dados (nomeadamente o número de contribuinte, para automaticamente colocar na fatura) e ainda a indicação no caso do utente possuir outros planos de comparticipação, entre muitas outras informações.

Associado à ficha do utente, tivemos ainda a possibilidade de associar o cartão Saúde, das Farmácias Portuguesas, único e intransmissível para cada utente (caso o desejasse ter), o que facilitava também a fidelização à FM, uma vez que a funcionalidade deste cartão era acumular pontos em todas as compras feitas na farmácia, podendo mais tarde usufruir de descontos nas suas compras ou até no rebate desses pontos em produtos assinalados pelas Farmácias Portuguesas.

Criar novas fichas de utente, associar os respetivos planos de comparticipação e cartão Saúde, fez com que me sentisse útil para com a FM e comigo própria ao saber que consegui conquistar um novo utente através do meu atendimento, amabilidade e profissionalismo, considerando um ponto bastante positivo do meu estágio.

2.1.4 – Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro

Devido à proximidade geográfica com o I.P.O. Coimbra, foi estabelecido entre a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LIGA) e a FM (e outras duas entidades) um protocolo em que a primeira se compromete a pagar (inteira ou parcialmente) a medicação de doentes oncológicos com necessidades. Os utentes fazem-se acompanhar da(s) receita(s) prescrita(s) pelo médico, após consulta no I.P.O. Coimbra, e de uma declaração assinada pela LIGA, onde vem discriminada a medicação e as quantidades a serem dispensadas pela farmácia. Na FM fica guardado essa declaração, uma cópia da(s) receita(s) e a fatura da compra assinada pelo utente, até ao final de cada mês e depois entregue à LIGA para arquivarem e pagarem o que ficou em crédito à farmácia.

Este protocolo tem como objetivo primário a solidariedade e a componente humanitária, visto que todos os cidadãos devem ter direito ao tratamento. Devido ao

profissionalismo e prestabilidade da equipa com todos os utentes encaminhados pela LIGA, fez com que esses utentes ficassem com vontade de voltar à FM e a serem novamente bem atendidos. Este fator fez-me sentir realizada em ajudar quem mais precisa a receber os tratamentos necessários a recuperar a sua saúde e a viverem com melhor qualidade.

2.2 – Pontos Fracos

2.2.1 – Poucas Formações

As formações são um fator chave para a atualização e desempenho de um farmacêutico, uma vez que há um constante desenvolvimento de novos produtos por forma a satisfazer novas necessidades. Além do conhecimento individual, é importante manter a equipa a par da informação atual de maneira a melhorar continuamente o serviço prestado aos utentes.

Um dos pontos fracos do meu estágio em farmácia comunitária foi, sem dúvida, a pouca participação em formações. Fui apenas a uma formação, dada pela *Pharma Nord*, sobre a marca de suplementos alimentares BioActivo®, que foi bastante útil e informativa. No entanto, como a FM detém à venda poucos produtos desta marca, acabou por não ser uma formação tão útil em termos de aplicação no estágio mas sim vantajosa para o meu futuro profissional.

Houve ainda a inscrição numa formação mais focada para produtos cosméticos de várias marcas abrangidas pela *Cosmética Activa* mas acabou por ser cancelada devido à pandemia de COVID-19, um grande ponto negativo pois creio que esta formação iria ser extremamente útil e facilmente poderia ter sido adaptada ao formato digital e assim aprender através de casa com os especialistas nos produtos cosméticos da marca, situação que infelizmente não aconteceu.

2.2.2 – Preparação de Medicamentos Manipulados

Nos dias de hoje, os medicamentos manipulados são uma realidade cada vez menor nas farmácias comunitárias mas ainda há casos recorrentes de pedidos destes. No entanto, na FM, apesar de alguns pedidos por parte de utentes, não procedi à sua realização, principalmente por não haver disponível na farmácia o material necessário à sua elaboração, sendo necessário encomendar e atrasar ainda mais o processo, acabando os utentes por ir a outra farmácia para satisfazer o seu pedido. Considero isto um ponto fraco do estágio uma vez que não tive a oportunidade de aprender mais sobre diferentes manipulados, além dos que foram abordados nas aulas das Unidades Curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Creio que, como estagiária e futura profissional de saúde, teria sido benéfico pôr em prática os conceitos já obtidos e os que iria adquirir nesta área do medicamento.

2.2.3 – Erros de Stock

Todos os produtos para venda na FM têm um *stock* (número de embalagens disponíveis na farmácia), podendo ser consultado virtualmente através do Sifarma 2000®. O *stock* que aparece no programa informático deve ser igual ao *stock* real do produto na farmácia, por forma a não haver constrangimentos.

No entanto, recorrentemente foram detetados erros de *stock* em alguns produtos, sobretudo durante o atendimento, o que me deixou um pouco atrapalhada e embaraçada perante o utente, baixando a sua confiança no estagiário, e acarretou mais trabalho de *backoffice* para toda a equipa da FM ao tentarmos confirmar, produto a produto, os *stocks* e a acertá-los no sistema informático, contribuindo assim para um ponto fraco do meu estágio.

2.2.4 – Receitas Manuais

Ao longo do meu estágio, trabalhei com receitas eletrónicas materializadas, com receitas sem papel, e ainda, embora que menos vezes, com receitas manuais (RM). Estas últimas já são um tipo de prescrição muito menos utilizado, no entanto, devido a uma série de justificações, podem ainda ser usadas. Na FM, tive oportunidade de realizar alguns atendimentos com RM e conclui que são pouco práticas e mais suscetíveis à ocorrência de erros. Os primeiros passos ao receber uma RM são verificar o seu prazo de validade, o plano de comparticipação, o nome e número de utente, as vinhetas do médico, a justificação para o uso de RM e o número de embalagens prescrito, o que coloca toda a responsabilidade no farmacêutico, contrariamente ao que acontece com as receitas eletrónicas materializadas e sem papel. Depois de toda esta verificação, um pouco mais demorada para um estagiário que não tem tanta prática com este tipo de prescrições, passamos para a interpretação dos medicamentos prescritos. Por vezes, esta parte é a mais complicada devido à caligrafia pouco clara do médico prescriptor, tendo muitas vezes de questionar à equipa da FM o que estava escrito, o que atrasava o atendimento.

Com as receitas eletrónicas, o processo é mais facilitado pois basta inserir os códigos de acesso, dispensa e opção (este último em caso de ser obrigatório) e temos acesso à informação de todos os medicamentos prescritos e respetivo número de embalagens, à validade da receita e ainda aos planos de comparticipação já estão associados.

2.3 – Oportunidades

2.3.1 – Metodologia Kaizen

A FM, com auxílio da *Glantt*, implementou a metodologia Kaizen, uma filosofia de organização de origem japonesa que tem como objetivo a mudança, “Kai”, para melhor, “Zen”, baseado na melhora contínua, usualmente aplicada em empresas.² Eram realizadas duas reuniões mensais com toda a equipa e com uma consultora da *Glantt* com vista a tratar de muitos assuntos de *backoffice*, pontos de situação de tarefas distribuídas por todos os colaboradores da FM, analisar e discutir parâmetros, indicadores e estratégias. Além das reuniões, esta metodologia era também possível de ser observada em toda a farmácia desde os balcões de atendimento, ao gabinete de apoio ao utente, à zona de *backoffice*, entre outros, estando tudo devidamente arrumado e apresentável de forma a não haver perdas de tempo desnecessárias nos variados espaços e nas respetivas tarefas.

A metodologia Kaizen revelou-se uma oportunidade do meu estágio uma vez que pude aprender mais sobre esta filosofia de trabalho, a necessidade de melhoria contínua no dia a dia da farmácia e possivelmente aplicá-la no meu futuro como farmacêutica.

2.3.2 – Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®

O programa mais utilizado nas farmácias portuguesas é o Sifarma 2000®. É um *software* de gestão e atendimento com inúmeras características e funcionalidades e que tive o direito de poder trabalhar com ele, pelo que considero uma grande oportunidade do meu Estágio Curricular.

Além de atendimentos, criação de fichas de utentes e contagem de *stocks*, o Sifarma 2000® possibilita a realização de encomendas (diárias e instantâneas) e a sua receção, aceder aos históricos de compra e venda de todos os produtos, consultar as indicações terapêuticas, posologia, contraindicações, etc, de imensos medicamentos, entre muitas outras funcionalidades vantajosas, tanto para os momentos de atendimento como para trabalhos em *backoffice*.³

Apesar da grande maioria dos atendimentos que realizei durante o estágio ter sido no Sifarma 2000®, ainda pude contactar com o Sifarma Módulo de Atendimento®, que está gradualmente a ser implementado e ficará definitivo nas farmácias nacionais até fim do ano de 2020. Este novo módulo contém novas funcionalidades desenhadas para melhorar o desempenho farmacêutico-*software* e farmacêutico-utente. Este novo programa de gestão torna os atendimentos mais intuitivos e passíveis de voltar atrás alguns passos em qualquer momento antes do pagamento, caso o utente se tenha esquecido de informar alguma coisa.

Considero ambos os sistemas informáticos uma ótima oportunidade do meu estágio em farmácia comunitária.

2.4 – Ameaças

2.4.1 – Descredibilização do Estagiário por parte do Utente

Como estagiária, o meu objetivo principal durante o estágio foi o de aprender e aproveitar o máximo possível. Apesar de os utentes da FM já estarem habituados a estagiários e, sempre que percebiam que era estagiária, davam-me sempre uma palavra de incentivo, ainda havia quem recusasse ser atendido por mim, por dizerem que não sabia tanto e não tinha a mesma rapidez e agilidade que a equipa técnica da FM já possuía, ou, para quem acabava por ser atendido por mim, a estar sempre a falar e a perguntar/pedir conselhos/ajuda ao membro da equipa da farmácia mais perto do meu balcão de atendimento, como que ignorando ou duvidando dos meus conselhos, o que fez com que sentisse que a minha palavra era descredibilizada. Isto foi um obstáculo à minha aprendizagem pois impediu que tentasse, de forma independente, dar conta de situações que pudessem ser um pouco mais difíceis e trabalhosas e de demonstrar aos utentes mais céticos que um estagiário também tem o seu valor e é merecedor da sua confiança.

2.4.2 – Medicamentos Esgotados

A falta de alguns medicamentos nas farmácias portuguesas é uma realidade atual e constante. Ao longo do meu estágio, pude constatar essa problemática pois, durante esse tempo, alguns medicamentos que eram habitualmente prescritos e consumidos encontravam-se esgotados, tanto no *stock* da farmácia como nos armazenistas e/ou laboratórios. É de facto uma situação constrangedora entre o farmacêutico e o utente comunicar a não existência do produto na farmácia, nem ser possível encomendar devido ao facto de estar esgotado nacionalmente.

Como estagiária e futura profissional de saúde, senti-me frustrada e descontente por deixar os utentes nesta situação de dúvida e incerteza relativamente a que medicação usar e/ou como a substituir, por forma a saírem o menos prejudicados possível. Além da questão humanitária desta problemática, destaco os medicamentos esgotados como ameaça ao estágio devido também à descredibilização do estagiário por parte do utente (tal como abordado anteriormente) visto que, por vezes, não acreditam na palavra do estagiário, que está apenas a aprender e “não percebe tanto disto e pode estar enganado”.

2.4.3 – COVID-19

Uma grande ameaça ao meu estágio foi a pandemia de COVID-19 na medida em que pôs em causa a minha permanência na FM e a continuação do estágio. A farmácia é um local público, com bastante movimentação, logo há uma maior probabilidade de haver transmissão do vírus e criar novos focos de contágio. Assim, a Direção da FFUC decidiu suspender todos os estágios curriculares durante todo o período de Estado de Emergência Nacional. Ainda foi ponderado o cancelamento dos estágios, não realizando as horas necessárias para acabar o ano letivo, por se julgar que não existiam condições necessárias de segurança e saúde no trabalho. No entanto, e após bastantes reuniões, considerou-se que essas mesmas condições eram cumpridas e ficou programado o regresso aos estágios aquando do decretado Estado de Calamidade Nacional. Retomei o meu estágio nessa altura até meio de maio e regressei novamente à FM no início de agosto (esta última interrupção foi causada pela ida para outro Estágio Curricular, em Indústria Farmacêutica), acabando-o a 28 de agosto.

Esta situação de interrupção do estágio fez com que perdesse a minha rotina e os hábitos já adquiridos na farmácia. Ao regressar após o período de quarentena, senti que nas primeiras semanas tive uma regressão no meu progresso até aí obtido, tendo de me familiarizar novamente com o programa informático e com a dinâmica da FM.

3 – CASOS PRÁTICOS

3.1 - Caso Clínico I

Uma utente, sexo feminino, com cerca de 25 anos de idade, dirige-se à farmácia para comprar uma embalagem de 100mL de um gel de lavagem íntima uma vez que ia de viagem. Perguntou ainda se poderia levar algum medicamento ou suplemento alimentar visto que costuma ter infeções urinárias com frequência e não queria ter de se deslocar para um Hospital ou Centro de Saúde, principalmente durante a sua estadia noutro local. Após resposta negativa aquando lhe questionei se fazia terapêutica com antiagregantes plaquetares/anticoagulantes, ou se estaria grávida ou a amamentar, recomendei a toma de um suplemento alimentar, o Cistisil[®], um complexo vitamínico com arando vermelho, cavalinha, uva ursina e FOS (fruto-oligossacarídeos).⁴ Nas mulheres, o arando vermelho é eficaz na diminuição da frequência das infeções urinárias visto que impede o início da formação da infeção ao impossibilitar a aderência das bactérias ao trato urinário.⁵

Recomendei ainda a ingestão frequente de água e bebidas aquosas, ir à casa de banho sempre que começar a sentir vontade de urinar por forma a evitar aguentar durante muito tempo a urina na bexiga, e uma boa lavagem da sua zona íntima, inclusive após relações sexuais.

3.2 - Caso Clínico 2

Um utente de 30 anos, sexo masculino, dirige-se à farmácia a solicitar alguma solução para os fungos nas unhas dos pés (onicomicose). Questiono se a infeção fúngica se encontra muito alastrada, ao que me responde que não, que ainda só aparenta ter uma parte da unha com uma coloração mais amarelada, mas ainda nada de grave. Aconselho a aplicação de Locetar EF[®], um verniz medicamentoso cutâneo (para as unhas das mãos e pés), constituído pela amorolfina, um fungicida que altera a biossíntese dos esteroides na membrana celular do fungo, diminuindo e acabando com a infeção. Explico que se deve fazer o tratamento uma a duas vezes por semana, de acordo com o indicado no folheto informativo: com uma lima fornecida na embalagem, limar a área infetada da unha e nunca usar a lima infetada em unhas saudáveis; de seguida, limpar a unha com uma compressa fornecida na embalagem (ou com um pouco de algodão com álcool), depois passar o verniz com o auxílio de uma espátula que após utilização deve ser limpa com uma compressa (ou com um pouco de algodão com álcool), e por fim deixar a unha secar 3 minutos.⁶

Refiro ainda que o tratamento de uma onicomicose é algo demorado e que não deve descontinuar o tratamento mal veja sinais de melhoria, mas sim continuar o tratamento até ao desaparecimento definitivo dos fungos. Por último, ressalvo a ideia de que se ao fim de 3 meses não vir qualquer melhoria ou inclusive piorar, que deve consultar um médico pois poderá nesse caso precisar de fazer tratamento com um antifúngico oral.

4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante toda a duração do meu estágio curricular na FM, pude vivenciar, confirmar e compreender melhor o papel do farmacêutico na prestação de serviços de saúde aos cidadãos. Nestes 4 meses, pude pôr em prática todos os conhecimentos teóricos previamente adquiridos ao longo de 4 anos e meio na FFUC e aprender, em contexto prático, novas noções, o que significa trabalhar numa farmácia comunitária e como exercer da melhor forma o papel de farmacêutico, contribuindo para o bem-estar e qualidade de vida de cada utente que entra na farmácia em busca de auxílio. Seria impensável qualquer aluno do MICE sair para o mercado de trabalho sem passar pela experiência do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária uma vez que dá as bases necessárias e experiência para nos tornar nuns profissionais de saúde mais responsáveis e competentes, mais cientes do valor, rigor e responsabilidade que esta profissão exige.

Apesar de, por vezes, sentir alguma desvalorização do farmacêutico e da banalização do medicamento, noto que os utentes, de forma geral, confiam mais no nosso trabalho e no nosso papel clínico na sociedade. Assim sendo, compreendi que um farmacêutico deve primar e investir de forma ininterrupta e atualizada na sua formação de maneira a prestar os melhores atendimentos e educar os utentes para um uso responsável do medicamento e de todos os produtos de saúde (cosméticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares, entre outros).

Compreendi ainda que há muito trabalho numa farmácia além da dispensa do medicamento, desde cooperar com toda a equipa técnica, a lidar com um conjunto tão diferenciado de utentes em que todos são dignos de um aconselhamento e prestação de cuidados de saúde de excelência.

Concluo com uma nota de agradecimento a toda a equipa da Farmácia Machado, que me envolveu no dia-a-dia da farmácia, me ensinou tudo o que sabiam e me fizeram olhar para a farmácia comunitária e para o farmacêutico comunitário com outra perspetiva, acabando por me fazerem gostar e interessar mais por esta área. Seguramente, saí do meu Estágio Curricular mais preparada e com mais vontade para enfrentar o mundo profissional.

5 – BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 1 de setembro de 2020]; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. KAIZEN INSTITUTE – **What is Kaizen?**. [Acedido a 1 de setembro de 2020]; Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>
3. GLINTT – **SIFARMA - Desenvolvido por e para Farmacêuticos. 90% das Farmácias em Portugal usam o SIFARMA**. [Acedido a 1 de setembro de 2029]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
4. SILFARMA – **Cistisil**. [Acedido a 2 de setembro de 2020]; Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>
5. Pina, A., Figueiredo, A. R., Campos, A., Ferreira, C. P., Lopes, I., Alves, N. F., Ribeiro, I. - **Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência**. *Rev Port Clin Geral [online]*, 27(5) (2011) 452-457.
6. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Locetar EF 50 mg/mL verniz para as unhas medicamentoso**. [Acedido a 2 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Sob orientação da Dra. Cláudia Gama

LISTA DE ABREVIATURAS

Bluepharma – Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

CQ – Controlo de Qualidade

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FIR – *Failure Investigation Report*

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*

LD – Laboratório de Dissoluções

MD – Meio de Dissolução

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SA – Substância Ativa

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UV – Ultravioleta

I – INTRODUÇÃO

A função de um farmacêutico não se limita apenas à Farmácia Comunitária, passando também por outras áreas como Análises Clínicas, Farmácia Hospitalar e Indústria Farmacêutica. Nesta última, o papel do farmacêutico é ainda dividido em diversos campos de ação: Assuntos Regulamentares, Controlo de Qualidade, Desenvolvimento Analítico e Galénico, Ensaio Clínicos, Garantia de Qualidade, Investigação e Desenvolvimento, entre outras.

Durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a certeza de querer descobrir mais sobre a Indústria Farmacêutica surgiu devido ao gosto pelas Unidades Curriculares de Tecnologia Farmacêutica (I, II e III). Sempre quis estagiar noutras áreas do medicamento por forma a perceber realmente o que gostaria de fazer como futura farmacêutica. Além do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, optei por realizar um estágio em Indústria Farmacêutica para entender e aprender mais sobre todas as etapas de obtenção do medicamento e a dinâmica interna de uma empresa.

Desta forma, candidatei-me a um Estágio Curricular na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (Bluepharma) e após uma seleção de todos os candidatos através de uma entrevista, foi-me concebida a oportunidade de realizar o estágio em Indústria Farmacêutica no Departamento de Controlo de Qualidade, de 18 de maio a 31 de julho de 2020, sob a orientação da Dra. Cláudia Gama e tutela da Dra. Isabel Duarte.

A Bluepharma iniciou a sua atividade no início do ano de 2001 em São Martinho do Bispo, Coimbra, onde se encontra até ao dia de hoje sediada. Atualmente, o grupo (ao qual pertencem 18 empresas) focaliza o seu funcionamento nas variadas etapas do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento do medicamento (privilegiando formas farmacêuticas orais sólidas, ou seja, comprimidos e cápsulas) até à sua comercialização e exportação para mais de 40 países.¹

Salientando o Departamento de Controlo de Qualidade (CQ), é a parte laboratorial onde se realizam testes à qualidade e segurança dos produtos medicamentosos. Constituído por laboratórios equipados e estruturados, está ainda subdividido em áreas específicas:

- Amostragem – responsável pela colheita da quantidade requerida para a execução das análises dos produtos que são posteriormente analisados em laboratório;
- Implementações – responsáveis pela implementação de novos métodos de análise, que passam a constar nas SOP's (*Standard Operating Procedure*), ou seja, nos procedimentos/protocolos, para posteriormente serem empregues nas análises de rotina;

- Microbiologia – responsável pelas análises microbiológicas aos produtos com probabilidade de sofrer contaminações microbiológicas;
- Rotina – responsável pelas variadas análises praticadas às matérias-primas, produtos semiacabado e acabado e ao material de embalagem, para posteriormente se poder dar a ordem de fabrico à produção e, por conseguinte, à comercialização dos medicamentos.

Ainda dentro do CQ e de uma forma abrangente a este departamento, realizam-se ensaios de dissolução a todos os produtos assim designados, no Laboratório de Dissoluções (LD), local onde estive durante o meu estágio.

O presente relatório tem por objetivo avaliar o meu Estágio Curricular sobre a forma de uma análise SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças) - com vista à análise crítica dos pontos mais positivos, dos obstáculos vivenciados e ultrapassados, tudo o que fez parte do estágio e contribuiu para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.

2 – ANÁLISE SWOT

Tal como anteriormente mencionado, o propósito do presente relatório é descrever a minha experiência como estagiária na Bluepharma, apresentando-o no formato de uma análise SWOT. Irei referenciar pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que experienciei durante todo o tempo de estágio.

De seguida, segue uma tabela resumo (Tabela I) que organiza os vários tópicos a ser abordados nesta análise.

Tabela 2 - Análise SWOT do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica.

Pontos Fortes - <i>Strengths</i>	Pontos Fracos - <i>Weaknesses</i>
<ul style="list-style-type: none">- Acolhimento e Integração do Estagiário- Trabalho de Equipa- Formações Internas- Competências Desenvolvidas- Cedência de um Computador Portátil Pessoal- Subsídio de Alimentação	<ul style="list-style-type: none">- Duração do Estágio- Limitações no Uso de Determinados Equipamentos- Obras Contínuas à Porta do Edifício dos Laboratórios
Oportunidades - <i>Opportunities</i>	Ameaças - <i>Threats</i>
<ul style="list-style-type: none">- Metodologia Kaizen- Aplicação de Conhecimentos Adquiridos ao longo do MICF- Autonomia Dada ao Estagiário- Possibilidade de Trabalho com Profissionais de Várias Áreas	<ul style="list-style-type: none">- COVID-19- Horário de Trabalho Diminuído

2.1 – Pontos Fortes

2.1.1 – Acolhimento e Integração do Estagiário

Durante os quase três meses de Estágio Curricular na Bluepharma, fiz parte do Departamento de Controlo de Qualidade (CQ), mais especificamente no Laboratório de Dissoluções (LD). Fui rapidamente bem recebida e integrada no trabalho das dissoluções. As dissoluções por mim observadas e realizadas eram de formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos e cápsulas) e para isso utilizava-se um dissolutor com 8 vasos imergidos num banho de água, onde normalmente apenas 6 vasos eram utilizados e, em cada um deles, eram

colocados um comprimido e um meio de dissolução (MD), este último por forma a simular as condições químicas, de temperatura e de pH do sistema gastrointestinal durante a toma de um comprimido, adaptado a cada substância ativa (SA). Por vezes utilizava-se o vaso 7, no caso de produtos em fórmula de cápsula pela simples razão de ser necessário observar à parte a dissolução somente da cápsula vazia. Acoplado ao dissolutor, estava um coletor de frações (para colher amostras da dissolução em caso de dissoluções automáticas), uma bomba peristáltica e um espectrofotómetro (estando este acoplado apenas a alguns dissolutores).

Quanto aos MD, cada produto tinha um MD específico. Era preparada uma quantidade um pouco superior ao necessário de forma a prevenir algum imprevisto, era aberto um lote e preenchida uma folha de preparação com todos os dados do MD, desde a massa de cada substância, data de validade e pH obtido.

No que concerne ao momento da dissolução, eram adicionados ao dissolutor *Apparatus* por forma a haver agitação do MD e sucessiva libertação da SA. Existem 5 tipos mas os utilizados na Bluepharma são apenas 3: *Apparatus 1* (cestos), *Apparatus 2* (pás) e *Apparatus 5* (pás sobre o disco). No meu estágio apenas tive a oportunidade utilizar os *Apparatus 1* e *2*.

Quanto aos ensaios de dissolução, pode haver 3 tipos: manuais, em que a colheita das amostras é realizada pelo analista nos tempos especificados e depois são filtradas e seguem para as devidas análises de Espectrofotometria Ultravioleta (UV) ou *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC); automáticas, em que o equipamento colhe as amostras nos tempos especificados no procedimento mas é o analista que tem a função de filtrar e de analisar a absorvância das amostras no UV ou enviá-las para análise em HPLC; e online, onde é o equipamento responsável pela colheita das amostras nos tempos especificados pelo procedimento e pela leitura da absorvância.

Cada produto requeria bastantes especificações mas tudo se encontrava descrito nos procedimentos a consultar na rede interna da Bluepharma.

No caso de amostras colhidas em análises manuais, além da preparação das seringas de colheita, filtros, entre outras especificações, era ainda preenchida uma folha de colheita manual onde eram registados todos os requisitos da dissolução e ainda as temperaturas iniciais e finais de cada vaso.

Havia ainda a existência de produtos que requeriam, além da dissolução, de uma preparação de um padrão para leitura da absorvância da SA do produto em que, atendendo à linearidade específica de cada produto, teria de estar enquadrada entre determinados valores.

Todos estes ensaios, análises e testes eram registados em *Logbooks* específicos para cada equipamento por forma a rastrear todos os dados e procedimentos analíticos efetuados para, em caso de existir algum problema, saber o que decorreu no equipamento.

No caso de produtos que assim o exigiam, eram preenchidas folhas de cálculo com todos os parâmetros referentes ao ensaio de dissolução, com o objetivo de se obter um perfil de dissolução do produto em questão e verificar se era cumprida a percentagem de SA dissolvida. De seguida, eram impressas todas as folhas e anexadas ao diário de cada lote de determinado produto para a Documentação do CQ proceder à revisão.

Sempre que ocorria algum erro na escolha de métodos, no caso da absorvância do padrão não estar conforme, entre outros problemas, era preenchida uma folha de *Failure Investigation Report* (FIR) para relatar o acontecido e justificar os possíveis erros/falhas decorridas durante o procedimento.

Apesar dos dias intensos de trabalho, em que era necessário uma boa gestão e organização associada a toda a informação a reter, concluo que a minha integração não foi difícil pois tive a meu lado uma equipa profissional, dedicada e competente que me auxiliou e acompanhou em todos os momentos do meu estágio, aos quais agradeço toda a paciência, apreço demonstrado e gosto por me ensinarem tudo o que sabiam.

2.1.2 – Trabalho de Equipa

Um ponto fulcral para um bom trabalho é o espírito de equipa e um ambiente de trabalho favorável. Tive o enorme privilégio de poder colaborar com uma equipa incrível, onde o profissionalismo e a boa disposição foram uma constante. Sem o trabalho de equipa, a base do funcionamento de uma empresa, não haveria funcionalismo nem sucesso.

Considero o trabalho de equipa um ponto forte do meu estágio pois estive sempre presente, desde as reuniões diárias de planeamento e discussão do trabalho a realizar com toda a equipa do CQ, ao planeamento diário da utilização dos dissolutores no LD com elementos do CQ, do Desenvolvimento Analítico e Galénico e das Estabilidades, idas ao encontro dos elementos da Amostragem com amostras necessárias e urgentes à análise, entre muitos outros exemplos. Todos os momentos vividos na Bluepharma demonstraram que o trabalho de equipa é muito valorizado e importante.

2.1.3 – Formações Internas

A Bluepharma costuma disponibilizar algumas formações internas de carácter obrigatório aos seus estagiários. Assim sendo, tive direito a frequentar algumas das formações lecionadas por profissionais da casa. Devido às regras de segurança, aconteceram todas de forma *online*, algumas gravadas e posteriormente disponibilizadas e outras em tempo real via *Microsoft Teams*[®]. Pude marcar presença em bastantes formações: Ambiente – Gestão de

Resíduos, Ennov Doc e Process, Ensaios de Dissolução, Farmacovigilância, HPLC para Técnicos Analistas: Troubleshooting, Melhoria Contínua, Segurança e Saúde no Trabalho, Qualidade e GMP, e ainda Sistema de Gestão Integrado; todas as formações tinham um teste final de forma a avaliarem os conhecimentos aprendidos pelos participantes onde seria necessário uma nota superior a 80% para aprovação da formação. No caso de nota inferior a 80%, seria marcada uma reunião *online* entre o formador e o formando para o esclarecimento das respostas erradas, por forma a consolidar o aprendido e a tirar todas as dúvidas.

Foi de facto um ponto forte do estágio pois permitiu-me lembrar algumas matérias abordadas ao longo do MICF e adquirir mais conhecimentos, não só sobre o trabalho do CQ mas sim de todo o funcionamento de uma Indústria Farmacêutica.

2.1.4 – Competências Desenvolvidas

O estágio no CQ da Bluepharma, mais concretamente no LD, forneceu-me inúmeras competências enquanto futura profissional. Adicionando aos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos, também pude desenvolver competências no manuseamento dos variados equipamentos utilizados e na sua limpeza, como por exemplo, dissolutores, coletores, espectrofotómetros, medidor de pH, entre outros. Outra competência adquirida foi a habituação com os programas informáticos utilizados, por exemplo, para as verificações de fluxo, escolha dos métodos para as dissoluções e a medição e registo da verificação do pH dos MD. Todos estes programas necessitam de alguma atenção e concentração durante a sua utilização pois, a quando da existência de alguma falha cometida, é necessário a elaboração de um FIR.

Por fim, outra capacidade que desenvolvi bastante foi a interpretação do inglês técnico e específico do trabalho de laboratório uma vez que todos os documentos e procedimentos consultados estavam escritos em Inglês, considerando assim uma mais valia para o meu futuro.

2.1.5 – Cedência de um Computador Portátil Pessoal

Desde o primeiro dia na Bluepharma, tive direito a um computador portátil da empresa. Apesar do trabalho de laboratório não me fornecer muito tempo para trabalho em frente ao computador, este tornou-se bastante útil para poder aceder ao meu *email* profissional, consultar procedimentos sempre que necessitasse, fazer folhas de cálculo, escrever, em caso de necessidade, os FIR's e principalmente para assistir às minhas formações internas e conseqüentemente aos testes teóricos. Além de todas estas funcionalidades, através do computador pude participar nas reuniões Kaizen (a ser explanado mais à frente no

relatório) e poder mandar mensagens num *chat* interno da empresa sempre que necessitasse de contactar determinados colaboradores relativamente ao trabalho em desenvolvimento.

2.1.6 – Subsídio de Alimentação

A Bluepharma deu a todos os estagiários um subsídio de alimentação, o que possibilitou que fizéssemos as refeições na cantina da empresa. No meu caso, tive direito ao almoço ou ao jantar (dependendo dos turnos) de forma gratuita. Foi de facto uma vantagem não ter de levar um almoço ou jantar previamente preparado pois pude comer comida quente feita no dia. Além disso, foi nos momentos das refeições onde pude conhecer melhor os meus colegas de trabalho e privilegiar a confraternização entre todos.

2.2 – Pontos Fracos

2.2.1 – Duração do Estágio

Os estágios curriculares em Indústria Farmacêutica são de cariz facultativo (apenas para quem quer passar pela experiência) e com a duração de três meses, apesar de este ano terem tido durações diferentes por consequência do COVID-19.

Durante o meu período na Bluepharma, pude entender melhor o funcionamento de uma empresa farmacêutica, adquirir novas competências e alguma autonomia. No entanto, considero que ainda havia muito mais a aprender, uma vez que há variadas técnicas, métodos e produtos elaborados por esta Indústria, que não tive a oportunidade de observar e ganhar ainda mais confiança/autonomia devido à curta duração do estágio.

2.2.2 – Limitações no Uso de Determinados Equipamentos

O LD é composto por profissionais do CQ, do Desenvolvimento Analítico e Galénico e das Estabilidades. Cada uma dessas áreas tinha disponível equipamentos definidos para os seus ensaios de dissolução. No entanto, alguns métodos para determinadas SA's estavam apenas descritos em dissolutores específicos pertencentes a outra área que não do CQ. Devido ao bom ambiente de trabalho vivido, diariamente se fazia uma divisão planeada por forma a conjugar o trabalho das 3 áreas e tentando prejudicar o menos possível o nosso trabalho e o dos colegas. No entanto, não deixou de ser um ponto negativo pois por vezes atrasava o início dos trabalhos, prejudicando a equipa.

2.2.3 – Obras Contínuas à Porta do Edifício dos Laboratórios

Devido às obras de expansão na Bluepharma, praticamente todo o meu estágio foi realizado com obras mesmo à porta do edifício dos laboratórios, o que se tornou num ponto negativo, principalmente durante o turno da manhã, horário compatível com o horário das obras.

Os barulhos, a poeira e o transtorno relativo ao condicionamento da mobilidade nessa zona atrapalhou o ambiente de trabalho exigido num laboratório (devido ao barulho) e os momentos de pausa para lanche e almoço (dificultando o sossego e a tranquilidade), apesar das obras serem necessárias e por um bom motivo.

2.3 – Oportunidades

2.3.1 – Metodologia Kaizen

A Bluepharma implementou a metodologia Kaizen, uma filosofia de organização de origem japonesa que tem como objetivo a mudança, “Kai”, para melhor, “Zen”, baseado na melhora contínua, usualmente aplicada em empresas, com o intuito da otimização de processos e dos resultados de toda a indústria.²

No CQ, eram realizadas duas reuniões diárias via *Microsoft Teams*[®] (uma adaptação que respeitava as medidas de distância e segurança exigidas pela Direção Geral de Saúde face à Pandemia de COVID-19): uma às 9h com o turno da manhã e outra às 17h com o turno da tarde, sempre com uma duração média de 15 minutos por forma a equipa se organizar relativamente ao trabalho que têm de momento, consoante o plano definido para cada semana, e saber quais os produtos a que deve dar prioridade. Cada responsável por cada tarefa tinha a oportunidade de expor o seu trabalho à equipa presente na reunião o que me possibilitou uma melhor integração de forma abrangente no trabalho do CQ.

Considero a metodologia Kaizen, mais especificamente as reuniões diárias, um procedimento útil onde fomenta o espírito de equipa, interajuda e partilha de opiniões.

2.3.2 – Aplicação de Conhecimentos Adquiridos ao longo do MICF

Constatei durante o meu período de estágio que pude aplicar de forma prática muitos dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF, principalmente conhecimentos obtidos das unidades curriculares de Química Analítica, Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica I, II e III.

Foi uma excelente oportunidade para mim poder aplicar esses conhecimentos, aprender novos e sentir que o estágio foi útil e bem enquadrado, contribuindo para o meu futuro enquanto farmacêutica.

2.3.3 – Autonomia Dada ao Estagiário

Ao longo dos quase 3 meses no LD, fui rapidamente ganhando experiência e conhecimentos, o que fez com que depositassem em mim maior responsabilidade e autonomia. Ao início, com mais supervisão, fui começando a fazer pesagens de comprimidos e os MD necessários aos ensaios de dissolução de cada SA, e aos poucos começando a realizar os próprios ensaios. Sempre me foi incentivado a prática de dissoluções, filtrações, pesagens dos comprimidos, entre outras atividades, uma vez que viram em mim capacidade e destreza para isso. Essa confiança depositada em mim gerou um sentimento de realização pessoal, visto que fui útil para com quem sempre me ensinou, ajudou e motivou a aplicar na prática o que já tinha observado algumas vezes, por forma a treinar mais as minhas capacidades.

Considero a autonomia que me foi dada uma das maiores oportunidades do meu Estágio Curricular na Bluepharma uma vez que me senti realizada a trabalhar no LD e pude demonstrar diariamente e de forma prática todos os ensinamentos e a confiança que colocaram em mim.

2.3.4 – Possibilidade de Contacto com Profissionais de Várias Áreas

Contrariamente ao experienciado em Farmácia Comunitária, onde a equipa é constituída por farmacêuticos e técnicos de farmácia, uma Indústria Farmacêutica é constituída por profissionais de várias áreas e com graus de escolaridade diversos: informáticos, gestores, farmacêuticos, bioquímicos, engenheiros, licenciados, doutorados, mestres, escolaridade obrigatória (12º ano), entre muitos outros; ou seja, a passo que numa farmácia o conhecimento é mais restrito à área da farmácia/farmacologia/indicações terapêuticas, uma Indústria Farmacêutica necessita de muitas mais áreas do conhecimentos para o seu crescimento tecnológico e científico e, conseqüentemente, o desenvolvimento de medicamentos.

Ao longo deste estágio, contactei diretamente com profissionais das áreas de Ciências Farmacêuticas, Química, Engenharia Química e Bioquímica. Considero esta convivência uma oportunidade de alargar os meus conhecimentos e competências, assim como a chance de ter conhecido profissionais dedicados e pessoas incríveis.

2.4 – Ameaças

2.4.1 – COVID-19

De facto, uma ameaça ao meu Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica foi a pandemia de COVID-19, uma vez que estive em risco de não poder realizar este estágio. A implementação do Estado de Emergência Nacional trouxe muitas dúvidas e incertezas aos planos feitos para o nosso futuro e que já todos dávamos como certos e garantidos. O estágio na Bluepharma estava marcado para começar a 4 de maio, no entanto nesta data tinha acabado há dois dias o Estado de Emergência Nacional, passando para Estado de Calamidade Nacional (uma situação um pouco mais favorável mas que exigia na mesma bastantes cuidados e precauções com a saúde pública) o que ainda levantava muitas dúvidas sobre a sua realização. Durante o período de quarentena obrigatória havia muitas incertezas e só uma semana depois do fim deste estado, a 11 de maio, é que saiu a comunicação oficial por parte da Bluepharma de que os estágios curriculares iriam acontecer, iniciando a 18 de maio, com todas as medidas de precaução e segurança exigidas no local de trabalho, por forma a não prejudicar os alunos, acabando o estágio na mesma data estabelecida (31 de julho), o que reduziu o meu tempo de estágio em duas semanas.

Além desta questão, houve ainda a divisão das equipas, o que fez com que não tivesse oportunidade de conhecer todos os colaboradores do CQ e expandir mais os meus contactos e conhecimentos.

2.4.2 – Horário de Trabalho Diminuído

A divisão das equipas de trabalho por turnos (turno da manhã das 9h às 16h e turno da tarde das 17h às 00h) fez com que as anteriores 8h de trabalho diárias fossem reduzidas a 6h30 no laboratório, com mais 1h30 de teletrabalho. No entanto, enquanto estagiária curricular, apenas tive obrigatoriedade de realizar as 6h30 de trabalho diário laboratorial, apesar de constantemente me voluntariar para tudo o que fosse preciso.

Durante cada 6h30 de turno, o trabalho era constante e havia sempre muito para fazer pois, apesar da redução do horário, a quantidade de trabalho manteve-se como se fossem 8h diárias. Isto fez com que por vezes não fosse possível acompanhar tão bem o trabalho que se encontrava a decorrer por ser muita informação, ainda não estar 100% habituada ao ritmo, e sentir-me a atrasar/prejudicar o trabalho dos colegas uma vez que tiravam um pouco do seu tempo para me explicar tudo o que estava a decorrer, todos os métodos utilizados, a habituarem-me a consultar os protocolos, entre outros. Esta dificuldade foi mais visível durante o primeiro mês de estágio, tendo sido ultrapassada, mas não totalmente uma vez que

seria necessário mais uns meses de estágio para me sentir mais à vontade e esta ameaça ser superada.

3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O meu estágio curricular em Indústria Farmacêutica, realizado no Departamento de Controlo de Qualidade na Bluepharma, revelou-se uma experiência enriquecedora tanto a nível profissional como pessoal, adquirindo novas competências que serão certamente úteis no meu futuro. Ter a possibilidade de colocar em prática conhecimentos obtidos ao longo dos anteriores 4 anos e meio de curso foi uma excelente experiência pessoal e profissional.

Compreendi que numa Indústria Farmacêutica todo o tempo de trabalho conta e deve ser aproveitado de forma a render o máximo possível pois toda a empresa e o seu bom funcionamento está interligada com o trabalho de todos os departamentos, sendo que o CQ, mais concretamente o LD, não é exceção.

O contacto com a Indústria Farmacêutica permitiu-me aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, a aprender novos conteúdos e a reter tudo o que aprendi, contribuindo para o rigor e responsabilidade requeridos diariamente por uma empresa tão prestigiada quanto a Bluepharma. Todos os aspetos mais negativos foram ultrapassados e integram os desafios, aprendizagens e conselhos que levarei comigo enquanto futura farmacêutica.

Nesta experiência, pude vivenciar e compreender que o espírito de equipa e bom ambiente de trabalho são fatores chave para o nosso desempenho diário e motivação profissional.

Concluo em nota de agradecimento à FFUC pela oportunidade de realização de estágios curriculares em áreas distintas da Farmácia Comunitária mas relacionadas com as saídas profissionais do MICF e ainda a toda a equipa do CQ da Bluepharma, ao LD, à Maria e à Mariana, pela oportunidade dada, pela integração, apoio constante e por confiarem em mim e no meu trabalho.

4 – BIBLIOGRAFIA

1. BLUEPHARMA – **Grupo Bluepharma**. [Acedido a 29 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
2. KAIZEN INSTITUTE – **What is Kaizen?**. [Acedido a 30 de agosto de 2020]; Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>

PARTE III

Papillary Thyroid Carcinoma: New Challenges and Future Perspectives

Sob orientação do Professor Doutor Diogo Fonseca

LIST OF ABBREVIATIONS

CSC – Cancer Stem Cells

CT – Computed Tomography

FDG-PET – Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography

FNAB – Fine-Needle Aspiration Biopsy

FT4 – Free-T4

L-T4 – Levothyroxine

MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase

MEK – MAPK Kinase

miRNA – MicroRNA

MRI – Magnetic Resonance Imaging

PTC – Papillary Thyroid Cancer

RAF – Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RAI – Radioactive Iodine

T3 – Triiodothyronine

T4 – Tetraiodothyronine or Thyroxine

TC – Thyroid Cancer

TERT – Telomerase Reverse Transcriptase

Tg – Thyroglobulin

Tg-Ab – Thyroglobulin Antibodies

TK – Tyrosine Kinase

TRH – Thyroid Releasing Hormone

TSH – Thyroid-Stimulating Hormone

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

RESUMO

O cancro da tiróide (CT) é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endócrino e é um dos tumores malignos humanos menos mortais. Existem 5 tipos de CT, mas o tipo histológico mais predominante é o carcinoma papilar da tiróide (CPT), que deriva de células foliculares.

O CPT é frequentemente indolente na maioria dos casos e apresenta excelente prognóstico e resultados relacionados com a sobrevivência a longo prazo. No entanto, existem alguns casos de doença agressiva. Um dos desafios clínicos é a identificação precoce de pacientes com CPT agressivo daqueles com uma forma mais ligeira e indolor, a fim de oferecer o melhor tratamento possível.

Geralmente, o CPT é 3 vezes mais frequente em mulheres, tendo havido um aumento da sua incidência a nível global. Sendo alguns fatores extrínsecos (externos e/ou ambientais) e intrínsecos reconhecidos como potenciais fatores etiológicos, a evidência disponível é ainda limitada pelo que são necessários mais estudos de forma a determinar as causas exatas.

Antigamente, todos os pacientes com CPT eram submetidos a cirurgia, iodo radioativo e terapia hormonal. Atualmente, encontram-se em crescente investigação novas estratégias, no sentido de personalizar a gestão da patologia.

Os mecanismos moleculares subjacentes ao CPT encontram-se em estudo através da sequenciação do genoma e, na maioria dos casos, a ativação da via MAPK é essencial para o início deste tumor, através de algumas mutações e/ou proto oncogenes. Estes estudos e conclusões levam a novas investigações sobre possíveis novas terapêuticas. Ainda assim, até ao momento, a maioria delas precisa de mais estudos científicos para provar a sua eficácia no tratamento de formas avançadas e agressivas de CPT.

Palavras-chave: Carcinoma Papilar da Tiróide, Fatores de Risco, Mecanismos Fisiopatológicos, Terapêutica, Novas Estratégias Terapêuticas.

ABSTRACT

Thyroid cancer (TC) is the most frequent malignancy of the endocrine system and is one of the least deadly human malignant tumors. There are 5 types of TC but the most predominant histologic type is the papillary thyroid carcinoma (PTC), that derives from follicular cells.

PTC is frequently indolent in the majority of cases and they have an excellent prognosis and outcomes related with survival at long-term. However, there are some cases of aggressive disease. One of the clinical challenges is early identification of patients who have an aggressive form of PTC from those who have a more mild and painless form, in order to give the best treatment possible.

Generally, PTC is 3 times more often in women, as there has been an increase in its incidence globally. As some extrinsic (external and/or environmental) and intrinsic factors have been recognized as potential etiologic factors, the available evidence is still limited thus further studies are needed to determine the exact causes.

Formerly, all patients with PTC were submitted to surgery, radioactive iodine and hormonal therapy. Nowadays, new strategies are being increasingly considered in an effort to personalize the management of the disease.

The molecular mechanisms subjacent to PTC are being studied through genome sequencing and, in the majority of cases, the activation of the MAPK pathway is essential for this tumor initiation, through some genetic mutations and/or protooncogenes. These studies and conclusions lead to some new investigations about possible new therapies. However, so far, most of them needs more scientific studies to prove their efficacy in treating advanced and aggressive forms of PTC.

Keywords: Papillary Thyroid Cancer, Risk Factors, Pathophysiological Mechanisms, Therapy, New Therapeutic Strategies.

I- INTRODUCTION

Thyroid is an important gland, makes part of the endocrine system and it's the first endocrine organ to be developed in the embryo. It is also a very vascularized organ.¹

The thyroid gland is located low down at the front of neck, has two lateral lobes that are wrapped together around the trachea by an isthmus and has a shape of a butterfly (Fig. 1A).^{1,2,3} The thyroid tissue involves closed follicles lined by one layer of cuboidal epithelial cells and then delimited by a fibrous capsule. The center of each follicle is filled with a substance named colloid that is mainly composed of thyroglobulin (Tg). This protein is produced by the follicle cells and acts as a reservoir for large amounts of thyroid hormones.^{1,3,4}

The function of this gland is to keep the body temperature stable (thermogenesis), control the body weight and give energy to the brain, heart, muscles and some other organs to work properly by regulating their metabolism.^{5,6}

The main hormones secreted by this gland are tetraiodothyronine, also known as thyroxine (T4), and triiodothyronine (T3) which is formed from T4 by deiodination (removal of one of the 4 iodine atoms).^{1,4,5} The hypothalamus secretes and release the Thyroid Releasing Hormone (TRH), which in turn triggers the anterior pituitary to release TSH into the blood stream. TSH then promotes the synthesis and release of T3 and T4, which regulate TRH and TSH secretion by a mechanism of negative feedback.^{4,7}

In the posterior part of the thyroid, there are four parathyroid glands on both sides (two superior and two inferior), that measure about 3 to 4 mm (Fig. 1B).² Their function is to regulate the serum calcium levels on their main target tissues (bones, kidneys and the small intestine) by the secretion of the parathyroid hormone (PTH).^{4,8}

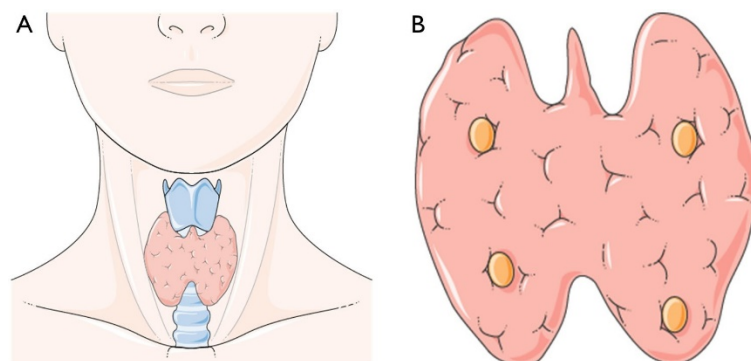


Figure 1 – Frontal (A) and posterior (B) view from the thyroid and parathyroid glands.

The most frequent endocrine disorders are the thyroid diseases, such as thyroid cancer (TC),³ which represents 3.4% of all cancers diagnosed worldwide every year and is the most

frequent malignancy of the endocrine system.⁹ This cancer stands one of the least deadly human malignant tumors.¹⁰ Moreover, its worldwide incidence has shown a fast growth during the last years. In fact, it is estimated that, by the year 2030, TC would be on the Top 4 of leading cancer diagnosis, right behind breast, prostate and lung carcinomas.¹¹

The TC includes a large spectrum of malignant neoplasms (tumors), which are classified into 5 main types: Anaplastic, Follicular, Medullary, Papillary, Poorly Differentiated.⁹ However, these may be integrated into 3 categories: undifferentiated (poorly differentiated and anaplastic), differentiated (papillary and follicular) and medullary.¹²

The anaplastic type is a rare tumor, most aggressive form and represents 1% of the cases. The poorly differentiated is also a rare tumor and characterizes 5% of the cases (approx.). Both these two types are related to an aggressive behavior, a shorter average/median time of survival (6 months and 5 years, respectively), and part of the undifferentiated TC.^{9,12} Defining the majority of all TC cases, there is the differentiated TC, where approximately 80% of the cases are papillary (the most predominant histologic type) and nearly 10% the follicular type.^{9,10} The differentiated and the undifferentiated TC types arise from thyroid follicular cells, whereas the medullary type, which refers to 5% of TC cases, has its origin in parafollicular C cells (also known as thyroid C cells).^{9,12,13}

In this review, the focus is the papillary thyroid cancer (PTC), exploring its epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy, especially new therapeutic alternatives.

2- PAPILLARY THYROID CANCER: DEFINITION

According to the World Health Organization (WHO) classification for thyroid tumors, PTC is defined by being a malignant epithelial tumor which manifests evidence of follicular cell differentiation and a set of distinct nuclear characteristics and is commonly invasive.¹⁴

This disease is frequently indolent and the large majority of PTC has an excellent prognosis and outcomes related with survival at long-term, which is superior than 90%. However, there are cases of recurrent disease, whose rates are rather high, in about 25–35% of patients. The biggest clinical challenge poses on the early identification of patients who need aggressive treatment since the beginning and their distinction from those who will have an indolent/painless process.^{11,12}

Usually, PTC manifests as an asymptomatic thyroid mass and in some cases can have an enlargement of the cervical lymph nodes. It can also have an involvement with the laryngeal nerve and so, some of the patients, can present dysphagia and hoarseness (circa 20%). Approximately 27% of the patients exhibit nodal metastases in the lateral part of the neck.

One of the first exams is observational and it's the palpation, that commonly reveals a painless but hard small mass/lesion, rigid and has, most of the times, irregular borders, that can be visible with ultrasonography.¹⁵

3- EPIDEMIOLOGY

After surgery, TC has an estimated 5-year survival rate of about 98% for localized/focused disease and around 55% for metastatic disease.¹³ Nodules are more common among patients of older age, female sex, and those with a history of iodine deficiency or exposure to ionizing radiation. The vast majority of thyroid nodules are benign and only 5% are malignant in adult patients without a history of radiation exposure.¹³

Focusing on the PTC, the outcomes are also really positive and an estimated 5-year survival rate after surgery of approximately 98% has been reported.¹⁶

PTC occurs with a 3:1 female-to-male ratio in most geographic regions and demographic groups. This cancer affects a younger population than most malignancies, with a median age at diagnosis of 51 years and 43% of the cases occur in patients between 45 and 64 years.¹³ Even though this cancer is rare in infants, it's still the most frequent pediatric thyroid malignancy. PTC also affects more often caucasian people.¹⁵

The incidence of TC increased more than 3 times in many developed countries over the past three decades, and this has been assigned to overdiagnosis. This phenomenon is due to the introduction/adoption of new diagnostic techniques like ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging associated with the growth of medical surveillance and a continuous increase to health care services and so can lead to an enormous expansions of detection of small papillary lesions caused by the vast reservoir of this asymptomatic and nonfatal disease.^{10,17}

4- ETIOLOGY

Despite the increasing incidence due to overdiagnosis, there is also a true raise in PTC cases, which potentially can be also caused by extrinsic (external and/or environmental) or intrinsic factors, which were summarized in Table I.^{10,18}

People exposed to ionizing radiation are more at risk of having PTC, since the incidence rate of this malignancy is higher in this people.^{15,19} Medical therapy like the use of high radiation doses used to treat other tumors/diseases and environmental exposure such as the Chernobyl nuclear accident are two of various examples of the increased risk of PTC.¹⁵

A genetic influence may also play a role. In fact, there are some hereditary syndromes allied with PTC such as familial adenomatous polyposis (also known as Gardner syndrome), Werner syndrome and Carney complex type I.^{15,19} About 5% of the patients with PTC have familial history on this cancer and this factor may indicate/predict a more aggressive form of the disease.¹⁵

Table I – Summary of risk factors associated with the development of PTC. (Adapted from McLeod et al.)¹⁸

EXPOSURE/RISK FACTORS FOR DEVELOPING PTC	
Intrinsic	Extrinsic
<u>Body and metabolic factors</u> - Body size, obesity and metabolic diseases have been suggested to be related to an increased risk of PTC, but there is still no sufficient evidence to prove it.	<u>Radiation</u> - People exposed to ionizing radiation (used in medical therapy and environmental exposure) are more at risk of having PTC.
<u>Genetics</u> - Some hereditary syndromes are associated with PTC, such as familial adenomatous polyposis (also known as Gardner syndrome), Werner syndrome and Carney complex type I.	<u>Alcohol and smoking</u> - Despite lower risk of in active smokers or moderate alcohol consumers, more studies are needed to clarify this relationship.
<u>Serum TSH</u> - Serum TSH concentration studies are contradictory.	<u>Diet (iodine and nitrates/nitrites)</u> - The diet appears to have a big influence on PTC. High dietary iodine intake and the transition of a population from iodine deficiency to sufficiency can increase the PTC rate. Results on nitrates/nitrites intake are still inconclusive.
<u>Estrogen and reproductive factors</u> - Female preponderance/predominance in this malignancy remains unclear, as research on reproductive factors are still inconclusive and inconsistent.	<u>Medication (especially hormonal)</u> - Women going under fertility treatments may have an increased risk of TC diagnosis, but the interpretation of the results is difficult, because of the diverse causes of infertility.

Moreover, benign thyroid disease by itself can also precede PTC, which combined with high dietary iodine intake can influence the arising of this malignancy, thus suggesting that the diet has a big influence in this cancer.^{15,17} Also, when a population transits from iodine deficiency to sufficiency, the number of diagnoses of PTC increases. Nevertheless, the incidence of PTC has also increased in populations where the condition of iodine remained practically constant.¹⁷

There is also an assumption that nitrates/nitrites influence the thyroid cancer, however in spite of many studies that have been conducted, the results are still inconclusive and this relationship remains unclear.¹⁷

In regard to smoking and alcohol consumption, a reduced risk of TC has been reported in active smokers and moderate alcohol consumers (respectively). As a decrease in smoking prevalence has been observed in most countries whilst changes in alcohol consumption are

unlikely, a causal relationship between these factors and the rising incidence of PTC may not be plausible, thus more studies are needed to corroborate that assumption.¹⁸

Some studies about body size, obesity, and metabolic diseases (e.g. metabolic syndrome, diabetes, etc.) suggest that these factors can be related to an increased risk of PTC but there are still no sufficient scientific evidence to prove this hypothesis.¹⁸

The serum concentration of TSH has also been an object of study. However, studies on the serum TSH concentration are contradictory: two prospective studies^{20,21} found that a low serum TSH concentration is related with PTC, but one of those studies²¹ found that higher concentrations of TSH can also be related with PTC risk. Because of these contradictory results, there are still a lot of studies to be performed.¹⁸

It still remains unexplained the female preponderance/predominance for this disease, despite the hormonal and reproductive factors (like fertility treatments) have been under extensive investigations but most of the results are inconclusive and inconsistent.¹⁸

5- PATHOPHYSIOLOGY

As previously mentioned, the malignant transformation of endodermal-derived thyroid follicular cells or neural crest-derived thyroid C cells is involved in distinct types of TC. In particular, PTC derives from follicular cells.^{9,12,13,19}

Over a few decades, the continuous work in the genome sequence has increased and made a lot of progress in elucidating the molecular mechanisms subjacent to TC. In more than about 90% of the cases, mutations have been described that can provide a selective growth advantage, therefore stimulating the development of cancer, which are known as driver mutations.¹² By studying the whole-exome sequencing of cancers, PTC has one of the lowest mutation percentage.¹⁹

In the great majority of TC cases, the molecular pathogenesis implies dysregulation of the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) and Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/AKT signaling pathways. In particular, the activation of the MAPK pathway is essential for PTC initiation, through point mutations of the BRAF and rapidly accelerated fibrosarcoma (RAS) protooncogenes or gene fusions of RET/PTC and TRK, that are found in the majority of PTC cases (about 60% to 70%). These genetic alterations are common in this type of TC and lead to the signal of activation of MAPK pathways.^{12,19}

The MAPK cascades are main signaling pathways that can regulate an extensive multiplicity of cellular processes: (a) proliferation, (b) differentiation, (c) apoptosis and (d) stress responses.²²

The RET protooncogene encodes for a tyrosine kinase receptor and its activation invokes intracellular signaling cascades that lead to gene expression modulation and, subsequently, to biological responses. RET/PTC fusion protein keeps the tyrosine kinase domain undamaged and allows for the uncontrolled activation of the MAPK signaling cascade. There are distinct types of RET protooncogenes, as the RET/PTC1 and RET/PTC3 are the most common. The latter was frequently found in post-Chernobyl children because of the exposure to high levels of radiation. As the RET/PTC1 is usually related to a better prognosis, the RET/PTC3 is commonly associated with a more aggressive and malignant phenotype of PTC. Nevertheless, patients that have these rearrangements typically follow a positive progress, due to their ability to respond positively to radioactive iodine (RAI) therapy, which we will explore in more detail further below.¹²

In post-Chernobyl TC, other rearrangements have also been reported, namely TRK and BRAF gene fusions. BRAF makes part of the RAF family of serine/threonine protein kinases and is mutated and activated in approximately 7% of all cancers. In PTC, about 60% of BRAF mutations are V600E substitutions. The mutation of BRAF promotes the activation of downstream transcription factors, that leads to cell differentiation, proliferation, growth, and apoptosis. In fact, some studies proposed a relation between the V600E variant and aggressive disease characteristics, e.g. high frequency of lymph node metastases and recurrence, as this variant exhibits a very low response to RAI therapy because it suppresses the expression of the genes needed for the cellular incorporation of iodine (i.e. is refractory to RAI treatment). In sum, the genetic heterogeneity together with the BRAFV600E variant can justify the absence of complete response to some targeted therapies.^{12,19}

RAS is part of GTP-binding proteins, upstream of BRAF protooncogene, that acts through the MAPK and PI3K-AKT signaling pathways. It encodes other related proteins that control cellular growth, differentiation and survival. Certain missense mutations lead to the activation of RAS signaling, which is found mutated in more than 30% of all tumors, including both benign and malignant thyroid tumors. Moreover, RAS mutations can also be found in the follicular-variant of PTC.¹²

The telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer cells reports two somatic mutations that promotes the telomerase activity and telomere length conservation and exists in about 9 to 10% of PTC cases.^{12,19} TERT mutations, in the co-presence of a driver mutation, is an indicator of PTC aggressiveness, which predicts a possible role for TERT mutations in PTC evolution and prognosis.¹²

According to the molecular differences, PTC can be classified in BRAFV600E-like and RAS-like PTC, established on a score of BRAFV600E-RAS gene expression. Therefore,

BRAFV600E mutation is more recurrent in the classical and tall-cell variants PTC, where increased MAPK activation is observed, while RAS mutations occur more commonly in the follicular variant of PTC (Fig. 2).¹⁹ The indolent path of PTC is generally described by its reasonably constant genome, but the fact is that aggressive PTC can appear and thus supplementary research is required in order to identify precociously those PTCs that may become life-threatening.¹²

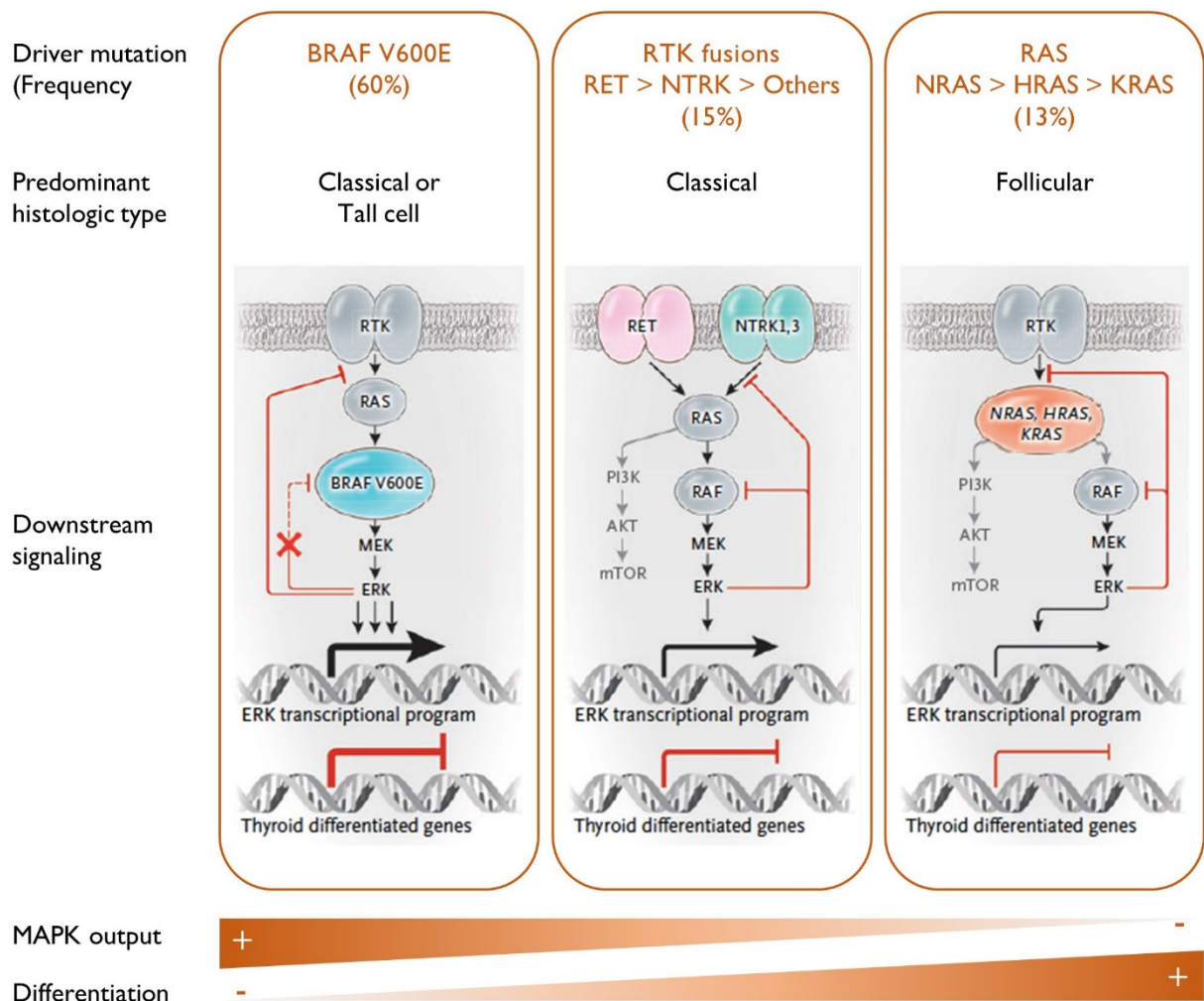


Figure 2 – Different driver mutations related to histologic types of PTC and their different patterns of signaling and mechanisms. (Adapted from Fagin *et al.*)¹⁹

6- DIAGNOSIS

Usually, PTC presents as an asymptomatic thyroid mass, simultaneously with an enlargement of the cervical lymph nodes in some cases. Dysphagia and hoarseness happen in about 20% of the cases, which signals the involvement of the laryngeal nerve, which can cause vocal cord paralysis and/or tracheal compression. In approximately 27% of the patients, nodal metastases are reported in the lateral part of the neck, most of them with origin from tumors

in the ipsilateral thyroid lobe. Clinical diagnosis typically starts with palpation and observation, which commonly reveal a painless but hard small mass/lesion, rigid and with irregular borders, most of the times, that can be visible with an ultrasonography.¹⁵

The method by which thyroid nodules are identified is important to determine the prevalence of the TC. Palpable thyroid nodules are reported in approximately 4% to 7% of patients based on detection via physical examination, but palpation has been reported as a low sensitivity screening tool for identifying these nodules. The use of ultrasonography is more sensitive and allows for increased detection.¹³

Blood testing may also be used in the diagnosis a thyroid malignancy. A large majority of endocrinologists focus more on the levels of serum TSH for diagnosing and supervising most of the thyroid disorders but they also request for free-T4 (FT4) for a more accurate diagnosis.^{23,24}

TSH has an important role for the growth and development of PTC and its normal range is around 0.5-4.5 mU/L, in adults.^{23,25} In PTC, the serum levels of TSH can be normal, but if the TSH concentration levels are above the normal range, it will increase the risk of more malignant/aggressive thyroid nodules.²⁵

A part of T4 circulates in the blood stream in a free form, which means that it isn't bound to serum proteins. The normal range of values for FT4 in adults vary from 1.0 to 3.0 ng/dL. It expresses the diffusible part of T4 that is able to cross the cellular membranes and it is in reversible balance with the bound hormone. The serum concentration levels of FT4 can be suppressed in the patients with thyroid diseases.²³

Tg is the main iodoprotein produced in the thyroid gland, both by normal and also neoplastic follicular cells, and is a sensitive tumor marker of PTC. In adults, serum Tg concentration varies between 1 to 25 ng/mL and the values are generally a little higher in women compared to men. An elevated serum Tg indicates an increased secretory activity by stimulation of the thyroid or damage in the thyroid tissue. Detectable levels of Tg are normally observed in patients that went through lobectomies or incomplete total thyroidectomies and radioactive iodine ablations of possible residues, but practically undetectable in patients with treated PTC.^{23,24}

Sometimes, there are some pitfalls in the blood test results because some factors can change the serum concentrations of some of these hormones like pregnancy, non-thyroidal disease (i.e. other disease that doesn't have its origin on the thyroid) and the use of drugs to treat different conditions that may interact with thyroid hormones.²⁶

In some patients with PTC, the use of immunometric Tg tests can have an interference from thyroglobulin antibodies (Tg-Ab), which is a marker of thyroid autoimmunity. Elevated

levels of Tg-Ab can lead to false negative of serum Tg and so, during follow-up for PTC, Tg should be measured along with Tg-Ab. For patients with higher levels of Tg-Ab, imaging tests are preferable, such as ultrasound, or fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computerized tomography (FDG-PET CT) scan.²⁴

The extended use of medical imaging (because of the improvement of its resolution) has contributed to an increase in the identification of thyroid nodules and, therefore, TC. Thyroid nodules are casually and fortuitously identified on up to 67% of neck ultrasounds, 16% of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) (that includes the neck), 9% of carotid duplex studies, and 2% of PET (positron emission tomography) with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) scans.¹³ FDG-PET scans may also help to localize disease in patients with rising levels of Tg.¹⁹

Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) with cytopathological examination is the gold standard for TC diagnosis and classification. However, cytology is inconclusive in some cases (about 2 to 16%), which means that the harvested material from biopsy is insufficient for diagnosis and a second FNAB is required.²⁷

An indefinite/indeterminate cytology makes it impossible to determine if a nodule is benign or malignant in 5–20% of the cases. Only about 20% of the indeterminate nodules have been malignant at final histology, therefore circa 80% of patients with benign nodules are going through unnecessary partial or total thyroidectomy surgical intervention. Moreover, these patients are required to have lifelong hormone replacement treatment. Because of these reasons, research and discovery on new TC biomarkers is warranted for improving early detection, better classification, and optimal treatment of the nodules.²⁷

a. Histopathology

Gross findings in PTC regularly demonstrate an invasive neoplasm with poorly defined and irregular margins, firm consistency, a granular white cut surface and even calcifications. The size of the nodule is variable, so based on the size and extent, PTC has 3 categories of classification: (a) microcarcinoma/occult carcinoma tumors, that are 15mm or smaller, don't reveal any evidence of invasiveness over the thyroid capsule or the cervical lymph nodes, the nodule is generally nonpalpable and are usually discovered during other examinations (e.g. autopsy exams); (b) intra-thyroid tumors, that are bigger than 15mm in diameter but stay restricted to the thyroid gland and there is still no evidence of extra-thyroid invasion (most of the cases); and also the (c) extra-thyroid tumors, that extend through the thyroid capsule to involve the surrounding viscera.¹⁵

As for microscopic findings, the two most conventional morphological features of PTC are the papillae and nuclear changes. Typically, the papillae are composed of a central fibrovascular stalk covered by a neoplastic epithelial lining. The papillae can be long, straight, or arborizing; organized in a parallel and regimented, short and stubby, or tightly packed. The papillary stalk is commonly made up of loose connective tissue and variously sized thin-walled vessels, thus presents with variable thickness and composition. The diagnosis of papillary carcinoma has its basis on the nuclear morphology of the thyroid neoplasm. The following features represent the diagnostic nuclear morphology: enlarged and elongated nuclei with crowding and overlap; irregular nuclear contour; chromatin clearing with peripheral margination of the chromatin; multiple micro-nucleoli located underneath the nuclear membrane; nuclear grooves resulting from an irregularity of nuclear contour; intranuclear cytoplasmic pseudo inclusions from the accumulation of cytoplasm in prominent nuclear grooves and another main feature is the presence of psammoma bodies (i.e. microscopy calcifications).¹⁵

In diagnosing PTC, immunohistochemistry is rarely of value even though it may be useful in metastases. The neoplastic cells are strongly and diffusely immunoreactive with Keratin, Cytokeratin 7 (CK7), Thyroglobulin (Tg), Transcription Termination Factor I (TTF1), and Paired Box Gene 8 (PAX8), while other markers, for example Hector Battifora Mesothelial-I (HBME-I), Galectin-3, S100 protein, Cbp/P300 Interacting Transactivator with Glu/Asp Rich Carboxy - Terminal Domain I (CITED1), and Cytokeratin 19 (CK19) yield variable results.¹⁵

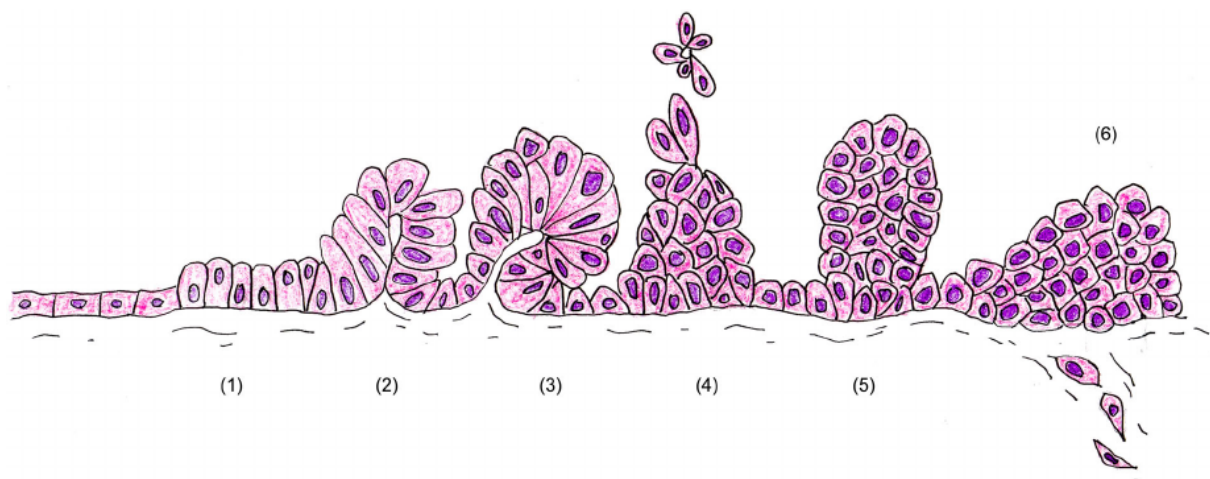


Figure 3 – Morphological features from variant growth and progression patterns of PTCs follicular cells: well-differentiated, less-differentiated (aggressive type) and de-differentiated. 1 - Cuboidal cells of well-differentiated follicular cell-like, 2 - Tall cells, 3 - Columnar cell with nuclear stratification, 4 - Loss of cellular cohesion - micropapillary/hobnail, 5 - Solid/trabecular and 6 - De-differentiated. These four variants of PTC (tall cell, columnar cell, micropapillary/hobnail and solid/ trabecular) can be related to high-risk TC because they are regularly seen in one tumor in varying sizes and precise distinction among them is not possible or reproducible. (Adapted from Kakudo *et al.*)¹⁴

7- THERAPY/TREATMENT

Most patients with PTC have an excellent prognosis and outcomes.^{11,12,18} This is most commonly true for those with the smallest tumors, designated papillary microcarcinomas (defined as diameter <10 mm).¹⁸

The first-line imaging technique for preoperative assessment in PTC is the ultrasonography. However, ultrasound accuracy is operator-dependent and, in some cases, it cannot totally appreciate the extent of tumor in certain neck locations, even being a skilled sonographer. A recent study proposed that the combination of ultrasound and contrast-enhanced CT was superior to either technique alone in identifying cervical node metastases. This way, if there is any doubt or uncertainty with the ultrasound (bad quality, or the disease is suspected at a local where the ultrasound couldn't reach), the surgeon should really consider preoperative cross-sectional imaging (contrast-enhanced CT).¹⁸

a. Surgical

For almost all PTC needing treatment, surgery is the main key therapy. The goals of surgery are: (a) excise the tumor, (b) reduce (as much as possible) the risk of disease recurrence, (c) provide accurate staging, and (d) allow radioiodine to be delivered, if and when appropriate. However, an accurate preoperative assessment is crucial to surgical decision-making. The main surgical options are the thyroidectomy (total thyroidectomy or lobectomy) and whether to perform neck nodal dissection. The optimal approach still remains controversial and questionable, nowadays.¹⁸

There are still contradictory opinions and constant debate about whether the patient with PTC should do a lobectomy (removal of half of the thyroid gland) or a total thyroidectomy (resection of all the thyroid gland). Those who defend total thyroidectomy claim that it can be performed safely, facilitates a more effective and efficient postoperative radioactive iodine therapy and simplifies the oncologic surveillance via utilization of serum Tg levels and via imaging with ultrasonography and nuclear uptake scans. A recurrence of a PTC is diminished and the survival rate can be extended.¹⁶ In contrast, those who defend lobectomy argue that PTC is an indolent disease with a good or even excellent prognosis, and exposing the patients to a total thyroidectomy can increase the risk of hypoparathyroidism and of the recurrent laryngeal nerve injury, and there is no clear benefit associated with a total thyroidectomy.¹⁶

Table 2 – Total Thyroidectomy versus Lobectomy: reasons to do. (Adapted from Jillard *et al.*)¹⁶

Reasons to do a Total Thyroidectomy	Reasons to do a Lobectomy
Tumor size >10 mm.	Tumor size <10 mm.
If it has regional or distant metastases.	Only has a localized tumor.
Need for postoperative Radioactive Iodine Therapy.	The risk of having recurrent laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism is minor.
Facilitates surveillance with Tg or imaging.	PTC is an indolent disease that does not imply a significant risk of mortality or recurrence.

b. Pharmacological

For more than 50 years, thyroid hormone suppression was used to maintaining a low TSH serum concentration because TSH is a growth factor for thyroid tissue and, potentially, PTC. However, older studies often did not distinguish between replacement and suppression therapy, and they lacked the ability to detect low-volume recurrences using Tg measurements and high-resolution ultrasound. Nowadays, this isn't the actual paradigm.¹⁸

After a thyroidectomy in PTC, a constant follow-up of the patients' thyroid hormone replacement therapy is important because the levels of thyroid hormones are low, as a drug is needed to replace what was once produced by the body, specifically an exogenous/synthetic hormone called levothyroxine (L-T4). L-T4 can mimic the mechanism of action of the endogenous T4 and therefore is a good regulator of TSH secretion because it is efficiently converted to T3 and the serum levels of thyroid hormones stay stable, after its oral administration. Thyroid hormone replacement therapy after thyroidectomy in PTC is used to replace the endogenous thyroid hormones and to indirectly inhibit tumor growth by its negative feedback effect on TSH secretion.⁷

RAI therapy is the systemic administration of iodide-131 (¹³¹I) and is effective in ablating the postoperative remnant thyroid or to treat incomplete or nonresectable lesions. This therapy takes advantage of the property of thyroid follicular cells to transport and incorporate iodide into Tg. For an effective RAI therapy, injections of recombinant human thyrotropin or from thyroid-hormone are normally used, in order to induce iodide accumulation.^{19,28} Formerly, RAI therapy was recommended to every patient with PTC, but currently isn't recommended to patients with low-risk PTC, as the recurrence rate and mortality are low and various studies haven't displayed any improved outcome by using this therapy. This treatment can also be applied to patients who have high levels of Tg after the surgery.¹⁹

After every RAI therapy, it is common to do a whole-body gamma scintigraphy because of its sensitivity for locating and defining the extension of a possible thyroid remnant and metastases.²⁸

Palliative radiotherapy, alone or concomitantly with low-dose chemotherapy, or local therapies may also improve the disease control in patients with unresectable regional or metastatic disease.¹⁹

c. Possible New Alternatives

Normal thyroid tissue is less vascularized than thyroid tumors, confirming that there are differences in angiogenesis and an association between increased angiogenesis and a more aggressive behavior of TC, as its growth and following metastasis formation depend on the tumor's capability to induce an angiogenic change, stimulated by a change in the equilibrium of angiogenic stimulators and inhibitors (for example the vascular endothelial growth factor or VEGF and VEGF receptors).²⁹

Tyrosine Kinase (TK) inhibitors are involved in angiogenesis, growth and invasiveness of TC, and by that they have been under research in an attempt to block their function, thus making TK inhibitors a potentially effective option in the treatment of PTC in advanced stages. They are usually known as multikinase inhibitors because they are not specific to a type of tyrosine kinase.²⁹ Usually, TK inhibitors are less toxic than chemotherapy, even though significant side effects may arise, e.g. fatigue, hypertension, cutaneous rash, fatigue, vomits, diarrhea, nausea, among others, and severe side effects that can demand the interruption of the TK inhibitor therapy. Acting as antiangiogenic drugs, TK inhibitors prevent tumor growth but do not remove malignant cells, therefore drug combinations with TK inhibitors could represent a an interesting therapeutic strategy.²⁹ Trough FNAB cytology, the sensitivity to different TK inhibitors may be tested in a personalized way for each patient in order to assess which drug offers the best treatment and to avoid unnecessary administration of inactive or ineffective therapeutics.²⁹

Some multikinase inhibitors that target VEGF receptor signaling have also shown efficacy in PTC treatment. However, their mechanisms of action remain unknown, mainly because these substances inhibit a large number of cancer-related targets. To the normal performance of thyroid cells, the contact with capillaries is required, as they secrete trophic signals for capillary endothelial cells, predominantly the VEGF. A disorganized vasculature of a tumor may lead to cancer cell hypoxia, loss of immune surveillance, increased activation of the VEGF receptor and, consequently its signaling, that can be favored therapeutically.¹⁹

So far, two oral multikinase inhibitors have been approved for the treatment of RAI-refractory metastatic PTC: sorafenib and lenvatinib. Although both have antiangiogenic activity and have been under large investigation, more research is still needed because the maintenance of full-dose therapy is difficult to adjust and has to be closely monitored due to adverse effects.^{18,19} Sorafenib is an orally administered multikinase inhibitor with effectiveness against RAF, VEGF receptors (2 and 3) and RET kinases because it may inhibit metastatic PTC growth through anti-angiogenic and anti-proliferative mechanisms.²⁹ Lenvatinib is a multitargeted TK inhibitor which acts on VEGF receptors (1, 2 and 3) and RET. The antiproliferative effect of this drug on tumor cells is not particularly intense but it acts on migration and invasion of the tumor.²⁹ Once sorafenib and lenvatinib inhibit VEGF receptors (1, 2 and 3), it is thought that they act by suppressing angiogenesis and having different activity against some other kinases. Still, the therapeutic window in which they inhibit their respective targets needs to be further understood.¹⁹

As the most frequent driver mutation in PTC is BRAF V600E, it suppresses the expression of genes needed for the cellular incorporation of iodine, thus inhibiting radioiodine uptake. Nevertheless, this can be restored by a treatment with RAF or MAPK kinase (MEK) inhibitors.¹⁹

In some cancers, BRAF confers susceptibility to selective RAF kinase inhibitors and so they have a high response rate to vemurafenib, but in other cancers (e.g. PTC) a lower response to this drug is observed. In BRAF-mutated PTC, their cell lines are refractory to vemurafenib through the activation of human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) signaling. In this context, two combinations are being tested (a) RAF with MEK inhibitors and (b) RAF with HER3 inhibitors. Based on the biological characteristics, two potential approaches may be considered for the treatment of PTC and PTC metastases: (a) disturb the disorganized tumor vasculature and (b) block the main oncogenic driver. These two strategies appear to be promising, even though standardization of their application (i.e. sequentially or concomitantly) is required.¹⁹

Despite the fact that more than 50% of patients treated with these drugs revealed increased radioiodine uptake, the duration of response, the impact on survival rate and the characteristics of patients who are most likely to benefit from this therapy are still under research and require confirmation. Another promising strategy involves the use of agents that can target “druggable” mutations (e.g. BRAF and TRK). BRAF inhibitors (i.e. vemurafenib and dabrafenib) showed partial antitumor activity in nearly 30% of the patients with radioiodine-refractory and BRAFV600E mutation PTC. The use of larotrectinib (a TRK-directed agent)

was described to produce a partial response rate of almost 90% in patients with TRK-rearranged PTC.¹⁸

Recently, two other kinase inhibitors (a) selumetinib, a selective and potent MEK inhibitor and (b) dabrafenib, a selective BRAF inhibitor that blocks the progression of BRAFV600E, targeting the MAPK pathway, have been investigated to reinduce radioiodine uptake in patients with RAI-refractory TC.^{18,29}

Moreover, other kinase inhibitors are being studied in PTC, such as axitinib and sunitinib.¹⁸ Axitinib is a second-generation inhibitor of VEGF receptors (1, 2 and 3) and, when compared to other VEGF-TK inhibitors, has a bigger receptor specificity especially against VEGF receptor 2, and so it's considered the most potent available VEGF receptor 2-TK inhibitor. This drug can also induce endothelial cells apoptosis that cannot be rescued by exogenous VEGF. Also, axitinib has been proposed as a good optional treatment for patients with advanced PTC.²⁹

Sunitinib is a multitargeted TKI, acting as a selective inhibitor of VEGF receptors (1, 2 and 3), and RET/PTC 1 and 3. The antitumoral properties of sunitinib showed that it is a potent inhibitor of RET/PTC oncoproteins.²⁹

Some research has indicated that tumor growth and proliferation is dependent on a small subclass of cells, named cancer stem cells (CSC), that have the ability for self-renewal, by repairing the damage in DNA, and have been implicated in cancer dissemination and metastases. CSC are controlled by a complex network of signaling pathways and microRNAs (miRNAs). In fact, thyroid CSC are aggressive and highly resistant to radiotherapy and chemotherapy, thus targeting these cells, through the focus on the function of self-renewal pathways and miRNAs (as biomarkers), may constitute an effective strategy against aggressive neoplasms, including the PTC.^{30,31}

As small endogenous non-coding RNAs that intervene in post-transcriptional regulation of genes and expression, miRNAs are involved in many intracellular regulatory processes (differentiation, proliferation and apoptosis), thus their dysregulation have been associated with various pathological disorders, including PTC.³² In fact, previous research has focused on miRNA identification in the blood of patients with PTC, as a noninvasive method to detect the recurrence of this malignancy. In comparison with normal thyroid tissue, PTC usually presents with changes in the process of miRNA biogenesis and the overexpression of certain miRNAs, such as miRNA-146b, miRNA-221 and miRNA-222. Interestingly, their expression is related with features that can predict tumor aggressiveness such as extrathyroidal extension, recurrence, lymph node/distant metastasis and BRAFV600E mutations.^{31,32}

8- CONCLUSION/ FINAL CONSIDERATIONS

PTC, the most common form of TC, is frequently indolent and asymptomatic, being more frequent in women. As its incidence is growing worldwide, the majority of PTC patients have an excellent prognosis with high postsurgical survival rate.^{11,12,15,16}

Although the increasing incidence of PTC has been attributed to overdiagnosis, there seems to be a true raise in PTC cases, potentially related to both extrinsic (such as radiation, diet, and medication) and/or intrinsic factors (e.g. body and metabolic factors, genetics, serum TSH, estrogen and reproductive factors), that still require further research.^{10,18}

Formerly, all patients with PTC underwent surgical treatment, RAI therapy, chemotherapy and hormonal therapy. Nowadays, new strategies are being increasingly considered in an effort to personalize the management of the disease.^{30,33}

The understanding of PTCs pathophysiology is one of the steps to elucidate the molecular mechanisms subjacent to this neoplasm. Despite this cancer being described by having a constant genome, aggressive forms of PTC can appear and thus supplementary research is required in order to precociously identify and treat those malignances.¹²

The several strategies discussed in this review hold promise as being effective in treating advanced and more aggressive forms of PTC. However, some of their long-term efficacy and safety remain to be clarified.¹⁸

In order to decide what is the ideal targeted therapy for each PTC case, more research is needed, based on molecular characterization of the tumor, to acquire the best response related to survival and long-term life quality.²⁹ Furthermore, future research on the etiology and pathophysiology of PTC may also contribute to the improvement of the clinical management of these patients, especially in terms of diagnosis and management.³²

9- BIBLIOGRAFIA

1. KHATAWKAR, A.; AWATI, S. - **Thyroid gland – Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology.** [Http://laimjournal.Com/Wp-Content/Uploads/2015/09/laim_2015_0209_28.Pdf](http://laimjournal.Com/Wp-Content/Uploads/2015/09/laim_2015_0209_28.Pdf). ISSN 2394-0026. 2:9 (2015) 165–171.
2. HILLARY, Sarah; BALASUBRAMANIAN, Saba P. - **Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands.** Surgery (United Kingdom). ISSN 18781764. 35:10 (2017) 537–541. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.016.
3. BEYNON, Marianne E.; PINNERI, Kathryn - **An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist.** Academic Forensic Pathology. ISSN 19253621. 6:2 (2016) 217–236. doi: 10.23907/2016.024.
4. SEELEY, ROD; VANPUTTE, CINNAMON; REGAN, JENNIFER; RUSSO, Andrew. - . Seeley's anatomy & physiology, 10th Edition. (2014)
5. THYROID.ORG - **AMERICAN THYROID ASSOCIATION® Thyroid Function Tests WHAT IS THE THYROID GLAND?** American Thyroid Association. (2019)
6. MULLUR, Rashmi; LIU, Yan Yun; BRENT, Gregory A. - **Thyroid hormone regulation of metabolism.** Physiological Reviews. ISSN 15221210. 94:2 (2014) 355–382. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
7. HANNOUSH, Zeina C.; WEISS, Roy E. - **Thyroid Hormone Replacement in Patients Following Thyroidectomy for Thyroid Cancer.** Rambam Maimonides Medical Journal. ISSN 2076-9172. 7:1 (2016) e0002. doi: 10.5041/rmmj.10229.
8. BUTTERWORTH.J, PENNY. ...; MACLEODS, Tablets - **Parathyroid Operations in Adults.** British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons. Patient information leaflet. September (2011) 1–4.
9. CHMIELIK, Ewa *et al.* - **Heterogeneity of Thyroid Cancer.** Pathobiology. ISSN 14230291. 85:1–2 (2018) 117–129. doi: 10.1159/000486422.
10. ROMAN, Benjamin R.; MORRIS, Luc G.; DAVIES, Louise - **The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective.** Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. ISSN 17522978. 24:5 (2017) 332–336. doi: 10.1097/MED.000000 000000359.
11. RUSINEK, Dagmara *et al.* - **Current advances in thyroid cancer management.**

- Are we ready for the epidemic rise of diagnoses?** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 18:8 (2017) 1–29. doi: 10.3390/ijms18081817.
12. PRETE, Alessandro *et al.* - **Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer.** Frontiers in Endocrinology. ISSN 16642392. 11:March (2020) 1–10. doi: 10.3389/fendo.2020.00102.
 13. SEIB, Carolyn Dacey; SOSA, Julie Ann - **Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer.** Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. ISSN 15584410. 48:1 (2019) 23–35. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.002.
 14. KAKUDO, Kennichi *et al.* - **The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives.** Pathology International. ISSN 14401827. 68:12 (2018) 641–664. doi: 10.1111/pin.12737.
 15. LIMAIEM F, REHMAN A, Mazzoni T. - **Cancer, Papillary Thyroid Carcinoma (PTC).** In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. (2020).
 16. JILLARD, Christa L.; SCHERI, Randall P.; SOSA, Julie Ann - **What Is the Optimal Treatment of Papillary Thyroid Cancer?** Advances in Surgery. ISSN 00653411. 49:1 (2015) 79–93. doi: 10.1016/j.yasu.2015.03.007.
 17. REGENSTEIN, Marsha *et al.* - **The cost of residency training in teaching health centers.** New England Journal of Medicine. ISSN 15334406. 375:7 (2016) 612–614. doi: 10.1056/NEJMp1607866.
 18. MCLEOD, Donald S. A. *et al.* - **Contemporary Debates in Adult Papillary Thyroid Cancer Management.** Endocrine Reviews. ISSN 0163-769X. 40:6 (2019) 1481–1499. doi: 10.1210/er.2019-00085.
 19. FAGIN, James A.; WELLS, Samuel A. - **Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer.** New England Journal of Medicine. ISSN 15334406. 375:11 (2016) 1054–1067. doi: 10.1056/NEJMra1501993.
 20. RINALDI, Sabina *et al.* - **Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study.** Journal of the National Cancer Institute. ISSN 1462105. 106:6 (2014). doi: 10.1093/jnci/dju097.
 21. HUANG, Huang *et al.* - **Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: A nested case-control study.** ISBN 2037856210.

22. GUO, Yan-Jun *et al.* - **ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review)**. *Experimental and Therapeutic Medicine*. ISSN 1792-0981. 2020) 1997–2007. doi: 10.3892/etm.2020.8454.
23. SHIVARAJ, Gowda *et al.* - **Thyroid function tests: A review**. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. ISSN 11283602. 13:5 (2009) 341–349.
24. SOH, Shui Boon; AW, Tar Choon - **Laboratory testing in thyroid conditions - Pitfalls and clinical utility**. *Annals of Laboratory Medicine*. ISSN 22343814. 39:1 (2018) 3–14. doi: 10.3343/alm.2019.39.1.3.
25. DJOKO RIAN TO, Bambang Udji; WIBOWO, Anton Sony; HERDINI, Camelia - **The difference in thyroid stimulating hormone levels between differentiated carcinoma and benign enlargement**. *International Archives of Otorhinolaryngology*. ISSN 18094864. 24:1 (2020) E73–E79. doi: 10.1055/s-0039-1692406.
26. KOULOURI, Olympia *et al.* - **Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests**. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. ISSN 15321908. 27:6 (2013) 745–762. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.003.
27. NAVAS-CARRILLO, Diana *et al.* - **High-resolution proteomics and metabolomics in thyroid cancer: Deciphering novel biomarkers**. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. ISSN 1549781X. 54:7–8 (2017) 446–457. doi: 10.1080/10408363.2017.1394266.
28. LUSTER, M. *et al.* - **Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer**. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. ISSN 16197070. 35:10 (2008) 1941–1959. doi: 10.1007/s00259-008-0883-1.
29. FALLAHI, Poupak *et al.* - **New therapies for dedifferentiated papillary thyroid cancer**. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 16:3 (2015) 6153–6182. doi: 10.3390/ijms16036153.
30. VICARI, Luisa *et al.* - **Cancer stem cells as a potential therapeutic target in thyroid carcinoma (Review)**. *Oncology Letters*. ISSN 17921082. 12:4 (2016) 2254–2260. doi: 10.3892/ol.2016.4936.
31. LEE, James C. *et al.* - **MicroRNA-222 and MicroRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer**. *Cancer*. ISSN 0008543X. 119:24 (2013) 4358–4365. doi: 10.1002/cncr.28254.

32. ABDULLAH, Mardiaty Iryani *et al.* - **Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations.** International Journal of Medical Sciences. ISSN 14491907. 16:3 (2019) 450–460. doi: 10.7150/ijms.29935.
33. IÑIGUEZ-ARIZA, Nicole M.; BRITO, Juan P. - **Review Article Management of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer.** (2018) 185–194.