

RAFAEL MARTINS DE MORAIS

POLIMORFISMO GENÉTICO DOS GENES *P53*, *IL6* E *TNFA* EM PACIENTES
PORTADORES DO CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A
IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL.

Brasília, 2018.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RAFAEL MARTINS DE MORAIS

POLIMORFISMO GENÉTICO DOS GENES *P53*, *IL6* E *TNFA* EM PACIENTES
PORTADORES DO CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A
IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL.

Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Ciências Médicas pelo Programa de
Pós-graduação em Ciências Médicas da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega

Brasília, 2018.

MR136p Martins de Moraes, Rafael
Polimorfismo genético dos genes P53, IL6 e TNFA em
pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide submetidos
a iodoterapia em uma amostra do Distrito Federal
/ Rafael Martins de Moraes; orientador Otávio de Tolêdo
Nóbrega. -- Brasília, 2018.
74 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2018.

1. Câncer papilífero da tireoide. 2. Polimorfismo. 3. P53
4. IL6. 5. TNFA. I. de Tolêdo Nóbrega, Otávio, orient. II. Título.

RAFAEL MARTINS DE MORAIS

POLIMORFISMO GENÉTICO DOS GENES *P53*, *IL6* E *TNFA* EM PACIENTES
PORTADORES DO CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A
IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

DR. OTÁVIO DE TOLEDO NÓBREGA (PRESIDENTE)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

DR. JOÃO NUNES DE MATOS NETO (MEMBRO 1)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

DRA. AUDREY CECÍLIA TONET FURIOSO (MEMBRO 2)
UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA - UCB

DRA. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA (SUPLENTE)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

RESUMO

O câncer de tireoide é responsável por apenas <1% de todos os cânceres humanos, porém, é a neoplasia endócrina de maior prevalência do mundo. O câncer papilífero da tireoide (CPT) é a doença endócrina mais comum representando aproximadamente 80-85% dos casos dos cânceres da tireoide. Localizado no cromossomo 17 (17p13.1), o gene P53 codifica uma proteína que atua como fator de transcrição regulando múltiplas funções celulares críticas para a manutenção da estabilidade genômica. As citocinas são os principais mediadores da inflamação, que agora estão sendo reconhecidas como uma das marcas do câncer. Produzida principalmente por macrófagos ativados, linfócitos T e células *natural killer* (NK), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina de 17 kDa identificada no final da década de 1970. A interleucina-6 (IL-6) tem um papel importante na progressão tumoral, pode inibir a apoptose de células cancerosas e estimular angiogênese tumoral. O objetivo do estudo foi verificar a associação dos polimorfismos dos genes *P53*, *IL6* e *TNFA* com o câncer papilífero da tireoide e verificar a influência da iodoterapia nos níveis séricos das citocinas IL-6 e TNF- α em pacientes portadores de CPT. O estudo concluiu que indivíduos portadores do genótipo recessivo AA do polimorfismo P53 rs2078486 foram associados ao CPT na população brasileira estudada ($P=0,019$). Os genótipos recessivos dos genes *IL6* rs1800795 ($P=0,489$) e *TNFA* rs1800629 ($P=0,119$) não foram associados ao câncer papilífero da tireoide. As concentrações séricas da citocina [IL-6] pg/mL após a iodoterapia foi em média três vezes maior ($22,99 \pm 12,18$ pg/mL) do que antes do tratamento ($7,98 \pm 4,34$ pg/mL) ($P<0,001$), assim como os valores de [TNF- α] pg/mL, em média três vezes maior ($32,91 \pm 20,18$ pg/mL) do que inicialmente ($11,21 \pm 7,11$ pg/mL) ($P<0,001$). Além disso, foi possível observar diferença estatística entre as dosagens séricas de ambas citocinas entre os indivíduos caso (antes) e controle ($P<0,001$).

Palavras-chave: câncer papilífero da tireoide; polimorfismo, P53, IL6, TNFA, iodoterapia.

ABSTRACT

Thyroid cancer is responsible for only <1% of all human cancers; however, it is the most prevalent endocrine neoplasia in the world. Papillary thyroid cancer (PCT) is the most common endocrine disease representing around 80-85% of thyroid cancers. Located on chromosome 17 (17p13.1), the P53 gene encodes a protein that acts as a transcription factor regulating multiple critical cellular functions for the maintenance of genomic stability. Cytokines are the main mediators of inflammation, which are being recognized as one of the hallmarks of cancer. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is produced by activated macrophages, T lymphocytes and Natural killer (NK) cells. It is a 17 kDa cytokine identified in the late 1970s. The Interleukin-6 (IL-6) has an important role in tumor progression, can inhibit apoptosis of cancer cells and stimulate tumor angiogenesis. The aim of the study was verify the association of polymorphisms of P53, *IL6* and *TNFA* genes with papillary thyroid cancer and verify the influence of iodine therapy on the serum levels of IL-6 and TNF- α cytokines in patients with CPT. The study concluded that individuals with the AA recessive genotype of the polymorphism P53 rs2078486 were associated with PTC in the Brazilian population studied ($P=0.019$). Recessive genotypes of *IL6* genes rs1800795 ($P=0.489$) and *TNFA* rs1800629 ($P=0.119$) were not associated with papillary thyroid cancer. Serum cytokine concentrations [IL-6] pg/mL after iodine therapy were on average three times higher (22.99 ± 12.18 pg/mL) than before treatment (7.98 ± 4.34 pg/mL) ($P<0.001$), as well as the values of [TNF- α] pg / mL, on average three times higher (32.91 ± 20.18 pg/mL) than initially (11.21 ± 7.11 pg/mL) ($P<0.001$). In addition, it was possible to observe statistical difference between the serum levels of both cytokines between the case (before) and control ($P<0.001$) individuals.

Key words: papillary thyroid cancer; polymorphism, *P53*, *IL6*, *TNFA*, iodine therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A - Adenina
AJCC - *American Joint Committee on Cancer*
AMPc - Adenosina monofosfato cíclico
Anti-Tg - Anti-tireoglobulina
Anti-TPO - Anti-tireoperoxidase
ATA - Associação Americana de Tireoide
C - Citosina
CDT - Câncer diferenciado da tireoide
CPT - Câncer papilífero da tireoide
DAT - Doenças autoimunes da tireoide
DF - Distrito Federal
DIT - diiodotirosina
ETA - Associação Europeia de Tireoide
ETE - Extensão extratireoidiana
EUA - Estados Unidos da América
FDG - [18F]fluordesoxiglicose
G - Guanina
HT - Hormônio tireoidiano
IC - Intervalo de confiança
IL6 - Interleucina-6
INCA - Instituto Nacional de Câncer
mCi - miliCurie
MIT - Monoiodotirosina
NCI - *National Cancer Institute*
NK - *Natural killer*
OMS - Organização Mundial da Saúde
OR - Oddsratio
PAAF - Punção aspirativa por agulha fina
PCI - Pesquisa de Corpo Inteiro
PCR - proteína C-reativa
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PET - Tomografia por emissão de pósitrons
PVN - Núcleo periventricular
RFLP - Polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição
SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
SNP - Polimorfismo de nucleotídeo único
STR - Repetições curtas em tandem
SUS - Sistema Único de Saúde
T - Timina
T3 - Triiodotironina
T4 - Tiroxina
TCGA - Atlas do Genoma do Câncer de Tireoide
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tg – Tireoglobulina
TNFA - Fator de Necrose Tumoral A
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TPO - Tireoide peroxidase
TRH - hormônio estimulador de tireotrofina
TSH - Hormônio tireotrófico
TSHrh- Hormônio tireotrófico recombinante humano
UICC - *International Union against Cancer*
US - Ultrassom ou ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. GLÂNDULA TIREOIDE E OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS	10
1.2. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DA TIREOIDE	12
1.3. DIAGNÓSTICO	14
1.3.1. Ultrassonografia ou Ultrassom	14
1.3.2. Cintilografia da Tireoide, Pesquisa de Corpo Inteiro e Exames Bioquímicos	16
1.3.3. Punção Aspirativa por Agulha Fina	17
1.4. ESTADIAMENTO	20
1.5. TRATAMENTO	22
1.5.1. Cirurgia	22
1.5.2. Iodoterapia com Radiofármaco Iodeto de Sódio (iodo-131)	23
1.5.3. Preparo para Iodoterapia	24
1.5.4. Definição da dose	25
1.5.5. Radioterapia Externa	25
1.5.6. Quimioterapia	26
1.6. PÓS-IODOTERAPIA	26
1.7. IODO	27
1.8. GENÉTICA	28
1.9. POLIMORFISMO	29
1.10. MARCADOR DE SUPRESSÃO TUMORAL	30
1.10.1. Gene P53 e Proteína p53	30
1.11. GENES INFLAMATÓRIOS	31
1.11.1. Gene <i>TNFA</i> e Citocina TNF- α	31
1.12.2. Gene <i>IL6</i> e Citocina IL-6	33
2. OBJETIVOS	35
2.1. OBJETIVO GERAL	35

2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3.	MÉTODOS	36
3.1.	DELINEAMENTO.....	36
3.2.	CAMPO DE ESTUDO.....	36
3.3.	CÁLCULO DA AMOSTRA E DESCRIÇÃO.....	36
3.4.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	37
3.5.	COLETA DAS AMOSTRAS	37
3.6.	EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM.....	38
3.6.1.	Gene P53	38
3.6.2.	Gene <i>IL6</i>	39
3.6.3.	Gene <i>TNFA</i>	40
3.7.	PERFIL INFLAMATÓRIO.....	41
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
3.9.	COMITÊ DE ÉTICA.....	42
4.	RESULTADOS.....	43
4.1.	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES.....	43
4.2.	FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DOS POLIMORFISMOS	
	44	
4.1.2.	Gene P53 rs2078486.....	44
4.1.3.	Gene <i>IL6</i> rs1800795.....	45
4.1.4.	Gene <i>TNFA</i> rs1800629.....	46
4.1.	PERFIL INFLAMATÓRIO.....	48
4.1.1.	Associação Genotípica Versus Citocinas	49
4.2.	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DOS PARÂMETROS ANALISADOS	
	51	
5.	DISCUSSÃO	52
6.	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	64
ANEXO B – TCLE (GRUPO CASO)	65
ANEXO C – TCLE (GRUPO CONTROLE).....	69
ANEXO D – PRONTUÁRIO CLÍNICO.....	73

1. INTRODUÇÃO

1.1. GLÂNDULA TIREOIDE E OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

A glândula tireoide é uma das maiores glândulas do corpo humano. Localizada anterolateralmente à traqueia e laringe, consiste em dois lóbulos ligados por um istmo. É composta histologicamente de dois principais tipos de células parenquimatosas: as foliculares, onde há maior concentração de iodo e produção dos hormônios tireoidianos (HT), e as parafoliculares, na qual é produzido o hormônio calcitonina. Além disto, nas células foliculares podem originar os cânceres bem diferenciados (papilífero e folicular); já nas parafoliculares, originam o câncer medular (1).

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento adequado das funções cerebrais em bebês e para a regulação da atividade metabólica em adultos, além de uma ampla gama de efeitos em todos os sistemas de órgãos do corpo. Os principais hormônios produzidos pela glândula tireoide são tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) que são controlados pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) liberados na hipófise anterior. Esses hormônios atuam em harmonia síncrona com seus moduladores a montante para manter um mecanismo de *feedback* adequado e a homeostase do corpo. Para manter essas atividades, há grande concentração de hormônios da tireoide armazenados no colóide de células foliculares, que são as células primárias do hormônio da tireoide. Quando liberados na circulação, T3 e T4 exercem seus efeitos metabólicos em múltiplos órgãos, incluindo o coração, ossos e cérebro (2).

O TSH é uma glicoproteína circulante no sangue que estimula a produção de outros hormônios pela tireoide. No entanto, a síntese do TSH é regulada através do hormônio estimulador de tireotrofina (TRH) produzido pelo hipotálamo. Os níveis de TSH e TRH, de maneira inversa, são proporcionais ao nível do hormônio tireoidiano. Quando há presença de um alto nível de hormônio tireoidiano no sangue, uma menor quantidade de TRH é liberada pelo hipotálamo e, por consequência, uma menor quantidade do TSH é secretada pela glândula. Assim, a ação contrária ocorrerá quando houver presença de uma menor quantidade de hormônio tireoidiano na

corrente sanguínea. Esse processo é reconhecido como um mecanismo de retroalimentação negativa ou *feedback* negativo, sendo responsável pela conservação dos níveis apropriados destes hormônios na corrente sanguínea (3).

A função dos hormônios tireoideanos começa no hipotálamo, onde o TRH é liberado através do sistema portal hipotalâmico-hipofisário para a glândula pituitária anterior, que estimula a liberação de TSH. O TRH é liberado do núcleo periventricular (PVN) do hipotálamo, que projeta seus neurônios neurosecretores na circulação portal hipofisária. Então, o TSH é liberado no sangue, onde viaja até a glândula tireoide e se liga diretamente ao receptor do hormônio liberador da tireoide (TSH-R) no aspecto basolateral da célula folicular tireoidiana. O TSH-R é um receptor acoplado à proteína G e sua ativação leva à ativação da adenilil ciclase e dos níveis intracelulares de AMPc. O aumento do AMPc ativa as células foliculares da glândula tireoide, incluindo a ativação da enzima tireoide peroxidase (TPO), síntese de tireoglobulina e captação de iodo da corrente sanguínea (4).

A ligação de TSH, também estimula a captação de iodeto contra o gradiente de concentração na célula folicular. Uma vez dentro, a molécula de iodeto é transportada para o lado apical da célula folicular através de um transportador de cloreto de iodeto chamado pendrina, para vesículas fundidas com a membrana apical. Dentro das vesículas, o iodeto é oxidado e ligado covalentemente a resíduos de tirosina através da enzima tireoide peroxidase. A formação dessas ligações covalentes forma resíduos de monoiodotirosina, que são os blocos de construção de T3 e T4 (5,6).

A tireoglobulina é uma proteína encontrada no lúmen das células foliculares que contém resíduos de aminoácidos da tirosina, essenciais para a produção do hormônio tireoidiano. A TPO ajuda a acoplar os resíduos de iodo com as moléculas de tirosina, primeiro oxidando o iodo em iodeto (I-) e covalentemente ligando-os aos resíduos de tirosina, formando moléculas MIT e DIT. A TPO combina então os resíduos de monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) para gerar T4 e T3 dentro da molécula de tireoglobulina. O T3 é feito acoplando uma molécula MIT e uma molécula DIT, enquanto que o T4 é feito acoplando duas moléculas DIT. Quando o TSH estimula seu receptor, a molécula de tireoglobulina processada é endocitada dentro da célula folicular e é ainda influenciada pelos lisossomos, liberando as moléculas de T4 e T3 em circulação (7,8).

Os hormônios tireoidianos T3 e T4 trabalham em conjunto para manter um ciclo de realimentação negativa. Quando há um aumento nos níveis de T3 ou T4, eles

podem viajar para o hipotálamo e pituitária anterior para desativar a liberação de TRH e TSH, respectivamente. Quando os níveis de T3 e T4 diminuem, os genes TRH e TSH são ativados para aumentar sua produção e ajudar a aumentar os níveis de T3 e T4 (9).

1.2. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DA TIREOIDE

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos acompanhados da perda ou redução da diferenciação celular. Com essa condição adquirida essas células tendem a ser agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas. Essas condições podem ocorrer com a glândula tireoide gerando o câncer da tireoide (10).

O câncer de tireoide é responsável por menos de 1% de todos os cânceres humanos, porém, é a neoplasia endócrina de maior prevalência do mundo (11). Existem quatro tipos histológicos distintos que são subdivididos em:

- Carcinomas bem diferenciados
 - Papilífero: o papilífero é o tipo histológico mais comum (de 50 a 80% dos casos), porém menos agressivo. Crescem lentamente e se desenvolvem geralmente em um lobo da glândula tireoide, podendo ocorrer nos dois e se disseminar para os nódulos linfáticos do pescoço.
 - Folicular: (de 15 a 20% dos casos); geralmente não se dissemina para os gânglios, porém pode se disseminar para outros órgãos;

- carcinoma pouco diferenciado
 - Medular: 4% dos casos e se desenvolve a partir das células C da glândula, podendo disseminar para os gânglios linfáticos, pulmões, fígado antes mesmo que diagnosticado.

- carcinoma indiferenciado
 - Anaplásico: tipo mais raro representando cerca de 2% dos casos. Suas células não se parecem com as normais da tireoide e possui alto potencial metastático (10).

O câncer papilífero da tireoide (CPT) é a doença endócrina mais comum representando aproximadamente 80-85% dos casos dos cânceres da tireoide. Em 2014, a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer vinculada a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um relatório mundial do câncer, no qual 77% dos casos de câncer da tireoide (CT) foi em mulheres no ano de 2012, com 230.000 novos casos, representando o oitavo câncer mais frequente no sexo feminino, em comparação com 68.000 casos em homens, representando o 18º câncer mais frequente (1).

Das 40.000 mortes no mundo por câncer de tireoide em 2012, 27.000 foram mulheres. As taxas de mortalidade são mais elevadas na região Melanésia, em algumas regiões da África e em países com menores níveis de desenvolvimento humano. As taxas mais elevadas de incidência são encontradas em alguns países europeus e na América do Norte. No entanto, a maior incidência global está na República da Coreia, onde o câncer de tireoide é o câncer mais frequente entre mulheres (12).

De acordo com a última estimativa do biênio 2018-2019 realizada pelo INCA, espera-se no Brasil, 1.070 novos casos de câncer da tireoide no sexo masculino e 8.040 no sexo feminino. Para o Distrito Federal (DF) estima-se que 140 novos casos serão diagnosticados (10).

Nos Estados Unidos os resultados de um estudo mostraram que de 1975 até 2014, a incidência quase triplicou, de 4,9 para 14,3 por 100 mil indivíduos. Praticamente todo o aumento foi atribuído ao câncer papilífero da tireoide (CPT) (de 3,4 para 12,5 por 100 mil). Porém, concluiu-se que não há uma epidemia da doença nos Estados Unidos, mas sim uma epidemia diagnóstica (13).

Em todo o mundo, a incidência da doença aumentou três vezes nos últimos 30 anos, devido a uma maior prevalência no rastreamento da glândula tireoide e alterações ambientais e do estilo de vida. O risco de desenvolver um tumor da tireoide depende de fatores genéticos, idade, sexo, tipo histológico, exposição à radiação e região geográfica (14).

1.3. DIAGNÓSTICO

1.3.1. Ultrassonografia ou Ultrassom

O câncer da tireoide apresenta-se comumente como nódulo detectado pela palpação ou detectado pela ultrassonografia ou ultrassom (US) cervical. A ultrassonografia é uma técnica disseminada e, na atualidade, o exame de primeira linha para detectar e caracterizar a doença nodular tireoidiana, devendo ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita de doença nodular. Possui sensibilidade de quase 100%, sendo superior aos outros métodos de imagem. Apresenta custo relativamente baixo, é de fácil execução, não necessita preparo para o exame e não apresenta riscos para o indivíduo. Algumas características ultrassonográficas são associadas com doença: hipoecogenicidade, microcalcificações, ausência de halo periférico, bordas irregulares, aspecto sólido, fluxo intranodular e a forma (altura maior que a profundidade ou largura nos eixos longitudinal e transversal, respectivamente) (4).

Estudos epidemiológicos mostraram que a prevalência de nódulos tireoidianos palpáveis são aproximadamente 5% em mulheres e 1% em homens. Em contraste,

ultrassom de alta resolução pode detectar nódulos tireoidianos em 19% -68% dos indivíduos selecionados aleatoriamente, com maiores frequências em mulheres e idosos. A importância clínica dos nódulos tireoidianos está na necessidade de excluir o câncer de tireoide, que ocorre em 7% a 15% dos casos dependendo dos fatores de risco. Os padrões ultrassonográficos dos nódulos e risco de doença estão descritos na Figura 1 (9).

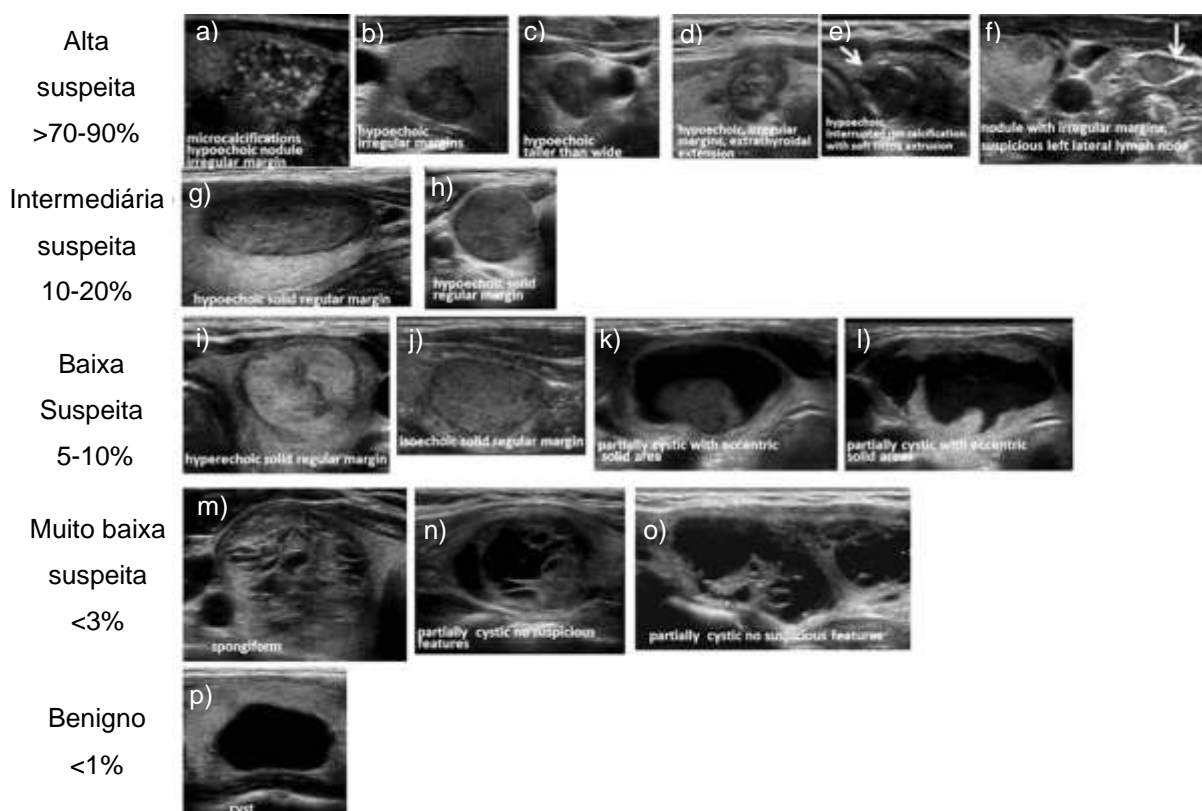


Figura 1: Padrões ultrassonográficos dos nódulos e risco de doença (adaptado da *American Thyroid Association* 2015) a) microcalcificações, nódulo hipoeecóico, margens irregulares; b) hipoeecóico, margens irregulares; c) hipoeecóico, formas mais altas do que largas; d) hipoeecóico, margem irregular, extensão extratireoidiana; e) hipoeecóico, calcificações com pequeno tecido mole hipoeecóico extrusivo; f) nódulo com margens irregulares, linfonodo lateral esquerdo suspeito; g e h) hipoeecóico sólido com margens regulares; i) hipereecóico com margens regulares, j) isoecóico com margens regulares; k e l) área parcialmente cística sólida excêntrica; m) espongiiforme; n e o) parcialmente cístico sem características suspeitas; p) cisto (9).

Nos últimos 20 anos, houve muitos avanços no campo diagnóstico e terapêutico em todos tipos de nódulos e do câncer diferenciado da tireoide, porém existe controvérsia clínica em muitos seguimentos. A viabilidade e custo do diagnóstico e tratamento também são considerados e apresentam importantes desafios clínicos. Um estudo prevê que o CPT pode se tornar o terceiro câncer mais

comum até 2019 em mulheres a um custo de UU\$ 19 a 21 bilhões nos Estados Unidos (15).

Os nódulos impalpáveis ao exame físico e diagnosticados por meio da ultrassonografia ou outro método de imagem são denominados de "incidentalomas". Os nódulos impalpáveis têm a mesma chance de doença do que nódulos palpáveis do mesmo tamanho (4). Geralmente, apenas nódulos >1 cm devem ser avaliados, pois têm um maior potencial para serem clinicamente significativos. Ocasionalmente, pode haver nódulos <1 cm que requerem maior avaliação devido a sintomas clínicos ou linfadenopatia associada (9).

Segundo consensos da Associação Americana de Tireoide (ATA), da Associação Europeia de Tireoide (ETA) e do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a primeira fase do tratamento inicia-se com a retirada total da glândula tireoide (tireoidectomia) ou parcial (lobectomia). A tireoidectomia total é o procedimento recomendado quando (i) a doença nodular é bilateral; (ii) está associada à radiação; (iii) a citologia é suspeita para doença; (iv) ou indeterminada e o nódulo > 4 cm ou \leq 4 cm com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de câncer. Lobectomia é considerada suficiente na doença nodular unilateral e esporádica se (i) nódulo \leq 4 cm com citologia indeterminada e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica de doença; ou (ii) citologia insatisfatória (3).

Em um estudo nos Estados Unidos avaliou 52.173 pacientes portadores de câncer papilífero da tireoide, entre os anos de 1985 e 1998, concluiu que a retirada completa da glândula demonstrou menor risco de mortalidade e da recorrência tumoral para tumores de todas as dimensões quando se comparado com a lobectomia(16). Após o procedimento cirúrgico, quando há necessidade, a segunda etapa consiste em realizar o tratamento com o radiofármaco iodeto de sódio Iodo-131 (iodoterapia).

1.3.2. Cintilografia da Tireoide, Pesquisa de Corpo Inteiro e Exames Bioquímicos

Além de exames de imagens, testes bioquímicos deverão ser avaliados, como a dosagem do hormônio tireotrófico (TSH) com objetivo de avaliar a função tireoidiana.

Se o TSH sérico for subnormal, a cintilografia com iodo-131 é comumente utilizada para identificar se o nódulo está "quente" (hiperfuncionante), ou seja, a captação do radiofármaco é maior do que a tireoide normal (raramente apontam doença); "quente" (isofuncionante), ou seja, captação do radiofármaco é igual a tireoide circundante; "frio" (não funcionante), ou seja, tem absorção menor do que o tecido tireoidiano circundante (normalmente apontam doença) (17).

Contudo, se o TSH sérico estiver normal ou elevado, um exame de Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) pode ser realizado como a avaliação inicial de imagem. Uma das medidas de eficácia ao tratamento é a elevação dos níveis de TSH. O aumento dos níveis se dá pela interrupção da levotiroxina, induzindo por sua vez o hipotireoidismo endógeno, elevando os níveis de TSH, ou pela administração exógena de TSH recombinante humano (TSHrh), com objetivo de aumentar a captação do iodo radioativo no tecido de interesse. Além da avaliação fisiológica glandular, os níveis desse hormônio têm sido associados com o risco de câncer da tireoide (9). Quanto à calcitonina, embora recomendados por alguns autores, com o objetivo de diagnosticar câncer medular da tireoide em estágios iniciais, ainda é objeto de debate na literatura no que tange ao custo-efetividade (7,18).

Outro marcador tumoral específico é a tireoglobulina (Tg). A medição de rotina da tiroglobulina sérica (Tg) para avaliação inicial dos nódulos tireoidianos não é recomendada. A presença de anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) pode causar interferência na dosagem do marcador, logo também deverá ser dosado. A dosagem sérica estimulada com a interrupção de levotiroxina do marcador tireoglobulina após a iodoterapia, poderá representar início de recidiva. Além disso, dosar anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) pode sugerir tireoidite autoimune (4).

1.3.3. Punção Aspirativa por Agulha Fina

A biópsia ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por US é um método sensível no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas. Trata-se de um método efetivo na identificação de pacientes candidatos à cirurgia com suspeita de presença de doença. Em um estudo prospectivo realizado em 2006, a

PAAF representou sensibilidade de 88% e especificidade de 82%, sendo apenas 1% de resultados falsos negativos (19). Se o diagnóstico da US confirmar a presença de um nódulo predominantemente sólido correspondente ao que é palpado, a PAAF pode ser realizada por palpação ou guiada por US (9). As recomendações da ATA 2015 estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Padrões sonográficos, características ultrassonográficas, risco estimado de doença e recomendação para PAAF^a

Orientação para nódulos tireoidianos			
Padrão sonográfico	Características US	Risco estimado de doença	Tamanho do nódulo (maior dimensão)
Alta suspeita	Nódulo hipoecóico sólido ou componente hipoecóico sólido de um nódulo parcialmente cístico com um ou mais dos seguintes recursos: margens irregulares (infiltrativas, microlobuladas), microcalcificações, formas mais altas que largas, calcificações com aro pequeno extrusiva dos tecidos moles, evidência de ETE	>70-90% ^b	Recomendado PAAF ≥ 1cm
Intermediária suspeita	Nódulo sólido hipoecóico com margens lisas sem microcalcificações, ETE, ou forma mais alta que a larga	10-20%	Recomendado PAAF ≥ 1cm
Baixa suspeita	Nódulo sólido isoecóico ou hiperecóico, ou nódulo parcialmente cístico com áreas sólidas excêntricas, sem microcalcificação, margens irregulares ou ETE, ou forma mais alta que larga.	5-10%	Recomendado PAAF ≥ 1,5cm
Muito baixa suspeita	Nódulos espongiiformes ou parcialmente císticos sem qualquer uma das características ultrassonográficas descritas em padrões de suspeita baixa, intermediária ou alta	<3%	Considere PAAF ≥ 2cm
Benigno	Nódulos puramente císticos (sem componente sólido)	<1%	Não realizar biópsia ^c

^aAdaptado da *American Thyroid Association* 2015(9)

^bA estimativa é derivada de centros de alto volume diagnóstico, o risco global de doença pode ser menor, dada a variabilidade na ultrassonografia.

^cA aspiração do cisto pode ser considerada para drenagem sintomática ou cosmética. ETE: extensão extratireoidiana.

O tratamento inicial do CDT possui forte correlação com o risco de recidiva a longo prazo, concluindo a importância em que o tratamento inicial possui no prognóstico do paciente (20).

O *National Cancer Institute* (NCI, EUA) promoveu uma conferência multidisciplinar, estabelecendo que o resultado da citopatologia deve refletir, de modo sucinto e claro, a impressão diagnóstica do citopatologista, não permitindo confusões interpretativas. A classificação proposta, conhecida como Sistema Bethesda tem o objetivo de padronizar a terminologia dos laudos citológicos das punções da tireoide (Tabela 2). Esta medida foi de grande importância, pois facilitou a comunicação entre os citopatologistas, endocrinologistas e outros profissionais da saúde. Esse sistema tem alta sensibilidade alto valor preditivo negativo, comprovando seu valor na conduta clínica destes pacientes (5,21).

Tabela 2 - Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide

Categoria	Descrição	Risco de doença	Manejo usual
I	Amostra não diagnóstica	1-4%	Repetir PAAF guiada por US
II	Benigno	0-3%	Acompanhamento clínico
III	Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado	5-15%	Repetir PAAF
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular	15-30%	Lobectomia
V	Suspeito para doença	60-75%	Tireoidectomia total ou lobectomia
VI	Maligno	97-99	Tireoidectomia total

Adaptado de Cibas ES, Ali SZ, 2018 (21).

A captação focal de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com [18F]fluordesoxiglicose (18FDG-PET) em um nódulo tireoidiano confirmado ultrassonograficamente, transmite um risco aumentado de câncer de tireoide, e a PAAF é recomendada para esses nódulos >1 cm (9).

Em 2016, a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN) se posicionou por meio de um documento em relação ao publicado na revista *Thyroid* em 2015 (9) por entender que ainda existem importantes controvérsias no tema e que necessitam de cautela na adoção do *guideline*, por entender o debate entre especialistas brasileiros baseados em suas observações pessoais e na população de pacientes que recebem. No Brasil, a SBMN acredita ser altamente recomendável uma análise que leve em consideração que 75% dos pacientes dependem do Sistema Único de Saúde (SUS). Em resumo a SBMN declarou não ser contrária ao posicionamento da ATA em sua última diretriz de 2015, porém não pode recomendar ao momento a adoção plena desta diretriz visto que ainda existem importantes pontos controversos e não abordados, principalmente nos cenários de populações que possam diferir das populações mais comumente estudadas em literatura científica internacional, e recomenda aos profissionais que optarem por seu uso, que o mesmo seja feito com a cautela e particularização desejável para que não haja prejuízo ao paciente (22).

1.4. ESTADIAMENTO

Ao longo dos anos, vários sistemas de estadiamento foram desenvolvidos para prever o risco de mortalidade em pacientes com CDT. Cada um dos sistemas usa alguma combinação de idade do diagnóstico, tamanho do tumor primário, histologia específica do tumor disseminação extratireoidiana para estratificar os pacientes em uma das várias categorias com diferentes riscos de morte por câncer da tireoide. Com isso, uma abordagem quantitativa com base na histologia, idade, metástases linfonodais, tamanho do tumor e extensão extratireoidiana, o estadiamento criado pela *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer* (AJCC/UICC) denominado TNM e os estágios da doença foi proposto e validado, estão descritos na Tabela 3 e Tabela 4, respectivamente. Atualmente, nenhum dos sistemas de risco de mortalidade incorpora resultados de testes moleculares. Isso pode precisar ser reavaliado à medida que os estudos surgem usando testes moleculares, incluindo por exemplo *BRAFV600E*, *TERT* e *P53* ou combinações de marcadores. Esses e outros potenciais marcadores prognósticos são promissores, mas requerem estudos mais aprofundados (23,24).

Tabela 3 - Classificação da AJCC 7ª Edição/TNM - Carcinoma Diferenciado da Tireoide

	Definição
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de evidência de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1cm, sem extensão extratireoidiana
T1b	Tumor > 1cm e ≤ 2cm em sua maior dimensão, sem extensão extratireoidiana
T2	Tumor > 2cm e ≤ 4cm em sua maior dimensão, sem extensão extratireoidiana
T3	Tumor > 4cm limitado a tireoide ou qualquer tumor de tamanho com a mínimo extensão extratireoidiana (por exemplo, extensão para esternotireoidio, tecidos moles musculares ou peritireoides)
T4a	Tumor de qualquer tamanho que se estenda além da cápsula da tireoide que invade tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou recorrência do nervo laríngeo
T4b	Tumor de qualquer tamanho invadindo a fáscia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou envolve a artéria carótida
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1a	Metástases linfáticas em nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e nódulos linfáticos pré-laríngeos)
N1b	Metástase unilateral, bilateral ou contralateral cervical (níveis I, II III, IV ou V) ou linfonodo retrofaríngeo ou mediastinal superior (nível VII)
M0	Ausência de metástase (s) distantes
M1	Presença de metástase (s) distantes

Adaptado de *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ª Edição (9)*.

Tabela 4 - Estágios tumorais segundo a classificação TNM

Estágio	≤ 45 anos	> 45 anos
I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1a, T1b, N0, M0
II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2, N0, M0 T3, N0, M0
III		T1, T2, T3, N1a, M0
IVA		T1, T2, T3, N1b, M1 T4a, N0, N1, M0
IVB		T4b, qualquer N, M0
IVC		Qualquer T, qualquer N, M1

1.5. TRATAMENTO

1.5.1. Cirurgia

A opção cirúrgica (tireoidectomia total ou lobectomia) deve levar em conta não somente a remoção do tumor primário e de suas metástases locoregionais, como também reduzir a morbidade do procedimento. De acordo com as tendências atuais e os consensos citados anteriormente, as condutas cirúrgicas também se baseiam nos fatores prognósticos de mortalidade e recorrência. Segundo a ATA, a tireoidectomia total é indicada, devido ao aumento de risco de doença, em pacientes com citologia indeterminada em tumores maiores que 4cm, quando existe alto grau de atipia celular ou quando a biopsia é suspeita de carcinoma papilífero da tireoide (em qualquer tamanho de nódulo) (9).

1.5.2. Iodoterapia com Radiofármaco Iodeto de Sódio (iodo-131)

Radiofármaco é todo medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos em sua composição (25). A definição de medicamento, descrita na Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, define que é todo um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Conclui-se que todo radiofármaco é medicamento (26).

Neste contexto, é possível separar os radiofármacos em dois principais grupos: aqueles para fins diagnósticos, úteis principalmente para avaliação da fisiologia e anatomia de determinado tecido ou órgão, e aqueles para fins terapêuticos, com finalidades de tratar alguma patologia (27).

A iodoterapia possui dois principais objetivos: radioablação, com a finalidade de destruir o resquício do tecido glandular, após a tireoidectomia; e terapêutica, para eliminar o tecido remanescente, mas também destruir metástases locoregionais e à distância (28). A iodoterapia é uma terapia antiga, utilizada há mais de 70 anos mundialmente empregada no tratamento do carcinoma de tireoide (29).

Após a administração oral, o iodeto de sódio (Iodo-131) solução ou cápsula é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. Distribui-se para tireoide e rins e menos extensivamente, para o plexo coroide, mucosa gástrica, glândulas salivares, mucosa nasal e tecido mamário lactante. Na tireoide, o iodeto é removido da circulação sanguínea pelas células epiteliais por transporte ativo. Já no tecido folicular, o iodeto é oxidado a iodo e liga-se aos resíduos tirosil da tireoglobulina. A taxa de excreção urinária em 24 horas é de 37 a 75% do total de atividade administrada, variando conforme função renal e tireoidiana do paciente. O decaimento do iodo-131 é por emissão de partículas β^- e radiação gama, com meia-vida de 8,02 dias. A emissão concomitante de radiação particulada e gama o torna radiofármaco teranóstico (utilizado para diagnóstico e tratamento). A energia média das partículas β^- é de 606 keV e 364 keV para radiação gama (6).

O paciente candidato à iodoterapia deve ser avaliado pelo médico assistente sob o ponto de vista de sua condição clínica atual e indicação do tratamento. Os seguintes itens devem ser avaliados: extensão da cirurgia, complicações, presença

de doença residual ou metastática, diagnóstico histopatológico, data do diagnóstico, apresentação inicial da doença, extensão do tumor, uso de levotiroxina e outros (radioterapia e cirurgia prévia), além de analisar os fatores de riscos, medicamentos que possam interferir na eficácia ao tratamento e exposição recente a contraste iodado. Com o objetivo de estimar o volume de tecido remanescente ou de doença metastática, pode ser solicitado o exame pesquisa de corpo inteiro (PCI) com baixas doses de iodo-131. Uma vez que o potencial de metástase(s) à distância é baixo em pacientes considerados de risco baixo/intermediário, a PCI pré-tratamento pode ser prescindida na maioria dos pacientes, sem impacto significativo na mudança do planejamento terapêutico. Tal medida visa também a evitar potencial prejuízo ao tratamento por efeito *stunning*, que em resumo, é o tratamento parcial ou precoce sem a intenção no momento da definição da dose para iodoterapia (9,30).

Em resumo, a iodoterapia é indicada nos pacientes com ressecção tumoral incompleta ou metástases aparentes após a tireoidectomia e que não são candidatos à reintervenção cirúrgica e em pacientes com ressecção tumoral aparentemente completa, mas classificados como de risco alto ou intermediário para doença persistente. Em contra partida, devem ser considerados o custo da terapia e seus potenciais efeitos adversos: alterações transitórias da função gonadal, sialoadenite aguda, adiantamento da menopausa, xerostomia e xeroftalmia persistentes, maior risco de um segundo câncer, reações de hipersensibilidade, depressão medular, leucopenia, trombocitopenia, leucemia aguda, anemia, anormalidades cromossômicas, síndromes da radiação, tireoidite, gastrite, dores na garganta, tosse e morte (3,6).

1.5.3. Preparo para Iodoterapia

O preparo possui como principal objetivo aumentar a captação e eficácia da iodoterapia. A principal medida relacionada à eficácia é a elevação dos níveis de TSH. A elevação deste hormônio pode ser obtida pela interrupção do uso de levotiroxina, induzindo hipotireoidismo endógeno ou pela administração exógena de TSH recombinante humano (TSHrh). Para terapia com iodo-131, administra-se 1 ampola do TSH recombinante (0,9 mg), por via intramuscular, por dois dias consecutivos,

seguida da atividade de iodo-131 24h após a segunda ampola. Outra questão a ser considerada no preparo deve ser a dieta pobre em iodo, cuja ingestão diária deverá estar abaixo de (50mcg/dia), que ocorre por pelo menos duas semanas antes ao tratamento. Antes da administração da dose, a dosagem de TSH deve ser maior que 30 mUI/l (3,4).

1.5.4. Definição da dose

No geral, em pacientes de baixo risco para doença persistente ou recorrente, 30 mCi de iodo-131 é eficaz para ablação, ficando 100 mCi reservada aos casos sabidamente com células grandes remanescentes. Em pacientes sem doença aparente, mas de intermediário ou alto risco, recomenda-se atividade de 100 mCi. Nos casos com persistência tumoral locorregional, não candidatos à reintervenção cirúrgica, recomenda-se 100 ou 150 mCi. Atividades acima de 200 mCi são consideradas apenas em adultos sabidamente com metástases distantes (3).

1.5.5. Radioterapia Externa

O tratamento mais comum para o CDT é a tireoidectomia seguida da iodoterapia. O uso da radioterapia externa sempre foi objeto de controvérsias, uma vez que não há estudos suficientes para comprovar a sua eficácia. Um estudo mostrou que pacientes acima de 60 anos que apresentam extensão tumoral extratireoidiana se beneficiam da radioterapia, com melhora da sobrevida e controle local da doença. Em resumo, a radioterapia externa pode ser indicada nos pacientes com idade superior a 45 anos, que apresentem extensão extra tireoidiana volumosa à cirurgia, pacientes com tumor residual e pouca resposta a iodoterapia e em pacientes acima de 60 anos, com doença extensa (pT4) e grande disseminação linfonodal, mesmo sem evidência de doença macroscópica (4,31).

1.5.6. Quimioterapia

A quimioterapia antineoplásica pode ser empregada como uma medida paliativa para 25% dos casos sintomáticos de CDT recorrente inoperável ou metastático, padrão folicular ou misto, que não concentram o radiofármaco iodo-131. Segundo o único estudo de fase III publicado, a doxorubicina é o fármaco classicamente empregado no tratamento paliativo, em monoterapia, com resultados terapêuticos modestos: taxa de resposta de 31% e sobrevida de 15% em 2 anos (32). Visto não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida, Ministério da Saúde não recomenda o uso desses medicamentos para pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide (4).

1.6. PÓS-IODOTERAPIA

Após a iodoterapia, todos os pacientes devem ser submetidos a PCI-pós dose que deve ser realizada de 7 a 10 dias após a administração do radiofármaco. Na PCI-pós dose é possível identificar a eficácia inicial e eventuais focos desconhecidos, avaliando o prognóstico e podendo alterar a conduta futura (4,33). Após a tireoidectomia total e ablação com iodo-131, tireoglobulina habitualmente torna-se indetectável e sua presença deve alertar para possíveis recidivas. A reavaliação da iodoterapia deve ser realizada de 6 a 12 meses após o tratamento inicial (Tabela 5) (20).

A supressão do TSH é uma terapia adjuvante importante para tumores bem diferenciados. Em indivíduos com metástases conhecidas, suprimir o TSH tem papel inibitório sobre o crescimento tumoral, progressão da doença e melhor desfecho. Mesmo em pacientes de baixo risco que alcançam remissão completa, o TSH persistentemente > 2 mIU/L está relacionado à pior evolução em longo prazo (3).

Tabela 5 - Reavaliação após o tratamento inicial.

Resposta excelente Todos os critérios:	Resposta aceitável Qualquer um dos critérios:	Resposta incompleta Qualquer um dos critérios:
Tg suprimida e estimulada	Tg suprimida < 1ng/mL e estimulada entre 1-10 ng/mL	Tg suprimida > 1ng/mL e estimulada > 10ng/mL
US cervical sem evidência	US cervical com alterações não específicas ou linfonodos estáveis <1cm	Tg em elevação
Exames de imagem ou de medicina nuclear negativos	Exames de imagem ou de medicina nuclear com alterações não específicas, porém não completamente normal	Evidência de doença persistente ou novas lesões em exames de imagens ou de medicina nuclear

Adaptado de Tuttle RM, 2010 (20). Legenda: Tg (tireoglobulina); US (ultrassom).

O acompanhamento deverá ser anual ou em intervalos menores em casos específicos, normalmente de 6 em 6 meses, por meio da realização de US de região cervical, dosagens de Tg e anti-Tg em uso de levotiroxina. Quanto maior o tempo sem evidência de recorrência, maior a chance de cura (4).

1.7. IODO

A suplementação de iodo deve ser monitorada para garantir a ingestão adequada evitando seu excesso. Os dados da OMS mostram que a ingestão adequada ou excessiva de iodo foi observada em mais de 30 países. Investigações desses casos identificaram vários fatores, incluindo altos níveis de iodização do sal e sobreposição de suplementação de iodo, bem como consumo de rotina de alimentos ricos em iodo. Riscos envolvidos no excesso de iodo, como hipotireoidismo, hipertireoidismo, cânceres, doenças autoimunes da tireoide (DAT), atraíram mais preocupações do que antes, devido ao excesso ser uma ocorrência cada vez mais frequente (34–36).

O OMS recomenda uma dose diária de 90 µg de iodo para crianças até o ano 5, 120 µg para crianças (6–12 anos), 150 µg de iodo para adolescentes e adultos e 250 µg para mulheres grávidas e lactantes. Por isso, o corpo humano recicla o íon I⁻, iodo ou compostos de iodo na dieta por desalogenação (37).

1.8. GENÉTICA

Nos últimos anos, um crescente interesse no conhecimento de alterações genéticas que ocorrem no câncer de tireoide vem se expandindo rapidamente. Isto originou novos questionamentos sobre sua etiologia, fornecendo novas ferramentas de diagnósticos e marcadores de prognósticos (38).

Com base no conjunto identificado de anormalidades moleculares, o Atlas do Genoma do Câncer de Tiroide (TCGA) realizou recentemente uma análise genética e epigenética abrangente de uma grande coorte de amostras de CPT por meio das técnicas mais inovadoras de sequenciamento. Isso representou a tentativa mais precisa de caracterização molecular do CPT realizada até o momento, levando à identificação de anormalidades genéticas com significado na grande maioria dos tumores analisados. Do total dos casos analisados, apenas 4% obteve ausência de alterações patogênicas moleculares (39) (Figura 2).

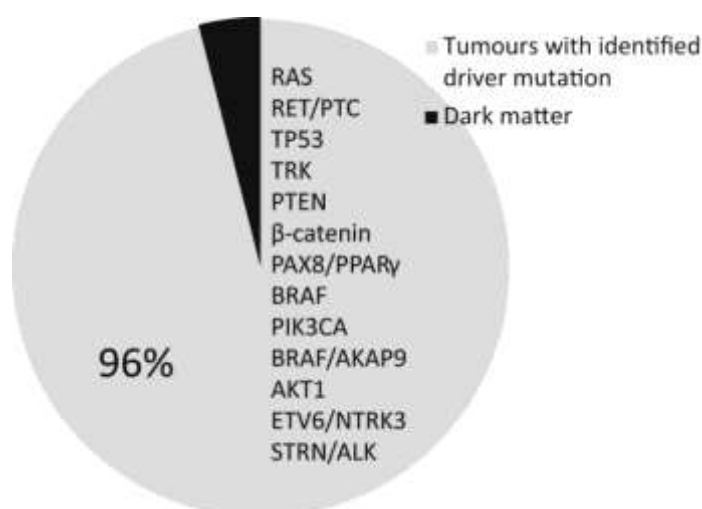


Figura 2: Estado atual da caracterização molecular do câncer diferenciado de tireoide. Legenda: em cinza, os tumores com mutações já identificadas e em preto mutações ainda desconhecidas em CPT (39).

Até o momento, a análise molecular de espécimes citológicos está lenta, porém progressiva na prática clínica. Embora mais estudos de validação sejam necessários para colocar os testes moleculares em um algoritmo de desenvolvimento definido, as mais recentes diretrizes da ATA indicaram esta abordagem como uma opção viável para uma determinação suplementar do risco de doença em caso de citologia indeterminada. Por outro lado, a aplicação da caracterização molecular no cenário prognóstico do câncer diferenciado da tireoide ainda está em um nível preliminar. Nos últimos anos, novos marcadores moleculares estão desvendando a biologia molecular do câncer de tireoide, e sua possível aplicação clínica está sendo avaliada atualmente (9).

1.9. POLIMORFISMO

O genoma humano é o conjunto de genes onde estão inseridos toda informação para o funcionamento e construção do organismo. As informações desses genes são codificadas pelo ácido desoxirribonucleico (DNA) que é formado por 4 bases que são ligadas em pares (adenina – timina; citosina – guanina). Assim, forma-se uma “base de dados”, que pode ser traduzida possibilitando identificar o conhecimento da causa de várias doenças, tendo assim o objetivo de combater ou evita-las. O Projeto Genoma Humano surgiu a fim de identificar as possíveis doenças, entre elas o câncer de tireoide, que arremete uma revolução na área da farmacogenômica e no sequenciamento dos genes (40).

SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) são variações encontradas em 90% do genoma humano, que podem ocorrer em um a cada 1.000 pares de bases, podendo ser responsáveis por diversas patologias. Observados na região codificante ou na região reguladora do gene, eles podem ocasionar a mudança na sequência de aminoácidos, alterando o desempenho do gene e por consequência seu produto. Variações genéticas superiores a 1% dos indivíduos de uma espécie, na qual um gene específico apresenta variações em sua sequência codificantes, não codificantes ou reguladoras, podem traduzir-se em fenótipos diferentes, pode ser compreendido como polimorfismo genético (41).

Um estudo de revisão analisou 25 estudos de caso-controle sobre a influência no CDT do polimorfismo de 24 genes que afetam vias fisiológicas como reparo de DNA, controle do ciclo celular, sinalização dependente de quinase, metabolismo endógeno, exógeno e hormonal. Dentre eles, foram analisados os genes *GSTM1*, *GSTT1*, *CHEK*, *XRCC3*, *RAD51*, *BRCA1*, *ERCC2*, *P53*, *CDKN2A*, *FAZ*, *FASL*, *VEGFA*, *TSHR*, *TG*, entre outros. Entre os genes investigados, foi encontrado alto risco de CDT associado aos genótipos combinados *GSTM1* e *GSTT1* e ao alelo homozigoto do gene *P53* 72Pro. Estudos semelhantes poderiam levar à detecção de outros polimorfismos e associações no CDT (42).

Diferentes alterações genéticas envolvendo o eixo *RET/PTC-RAS-BRAF* têm sido descritas como alterações somáticas causais em CPT e câncer folicular da tireoide. No geral, há evidências sobre que alterações no gene *P53* poderia desempenhar um papel na patogênese da CPT. Além disso, é amplamente sabido que as mutações somáticas que inativam a p53 são frequentemente encontradas em tumores da tireoide que se tornam indiferenciadas e apresentam um comportamento clínico agressivo (43).

1.10. MARCADOR DE SUPRESSÃO TUMORAL

1.10.1. Gene P53 e Proteína p53

Localizado no cromossomo 17 (17p13.1), o gene *P53* codifica uma proteína que atua como fator de transcrição regulando múltiplas funções celulares críticas para a manutenção da estabilidade genômica. Sua ativação impede a replicação do DNA danificado até que o reparo ou a apoptose possam ser concluídos. Mutações somáticas podem inativar proteína p53 e são encontradas em aproximadamente metade dos cânceres humanos (44). O *P53* é um gene supressor tumoral clássico, que age na regulação do desenvolvimento e do crescimento celular. Codifica uma proteína de 53kDa e 393 aminoácidos que têm a característica de ser expressa quando o DNA sofre algum tipo de dano em que a proteína p53 se liga ao local danificado do DNA e interrompe as células na fase G do ciclo celular (45).

O gene P53 foi identificado há mais de duas décadas; desde então, o conhecimento sobre sua função, os mecanismos envolvidos em sua regulação, os efeitos de sua inativação, a participação e ativação de outros genes, a associação com fenótipo e a utilização na terapia gênica não cessam e, portanto, a literatura afim é vasta (46).

Mutações no P53 foram recentemente encontradas em até 40% dos CPTs. Geralmente, as mutações pontuais estão localizadas na região entre os éxons 5 e 8 (Figura 3). Nas células cancerígenas da tireoide, a atividade supressora do P53 é inibida por mecanismos diferentes que impedem sua atividade transcricional, estabilidade das proteínas e sinalização. A estabilidade do P53 é regulada através de um processo de degradação proteica dependente da ubiquitina. Nas células cancerígenas da tireoide, a superexpressão ou regulação negativa de diferentes proteínas reguladoras influenciam fortemente este mecanismo (14).

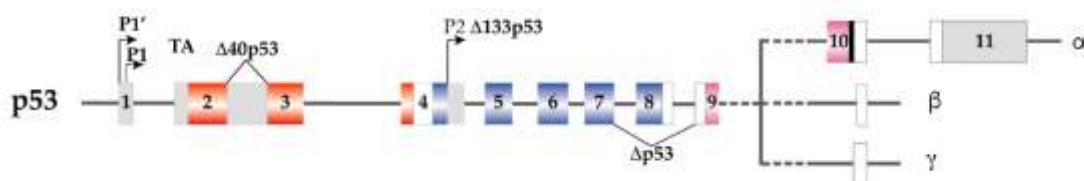


Figura 3: Estrutura éxon e íntron do gene P53. Os íntrons estão representados em cinza e enquanto os éxons são os corados (14).

1.11. GENES INFLAMATÓRIOS

1.11.1. Gene *TNFA* e Citocina TNF- α

As citocinas são os principais mediadores da inflamação, que agora estão sendo reconhecidas como uma das marcas do câncer. Produzida principalmente por macrófagos ativados, linfócitos T e células *natural killer* (NK), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina de 17 kDa identificada no final da década de 1970 (47). Estudos revelaram vários papéis do *TNFA* no desenvolvimento, imunidade e em

respostas patológicas em processos inflamatórios, rejeição de transplantes, artrite reumatoide, choque séptico, crescimento de tumores, invasão e metástases (48,49).

Embora o *TNFA* tenha sido identificado pela primeira vez como um fator solúvel capaz de induzir a necrose tumoral, vários mecanismos têm sido descritos pelos quais ele também pode promover o crescimento do câncer, invasão e metástase. Evidência coletiva mostrou que o *TNFA* é um mediador chave de inflamação e câncer. A produção constitutiva de *TNFA* a partir do microambiente tumoral é uma característica de muitos tumores malignos e sua presença está associada a um mau prognóstico. A nível celular, o *TNFA* exerce seus efeitos através de seus receptores para ativar vias de sinalização distintas que regulam a sobrevivência, proliferação ou morte celular (47).

O TNF- α é uma proteína constituída por 157 aminoácidos, cujo gene se localiza no cromossomo 6. Está envolvida em processos inflamatórios, apoptose, infecções graves e câncer (50). Dois polimorfismos na região promotora do gene de *TNFA* foram descritos, um presente na posição -308 e outro na posição -238 (51). O gene do *TNFA* possui comprimento total abrangendo 2,76 kb no DNA, com quatro éxons, três íntrons e reside no braço curto do cromossomo humano 6 (6p21.3). Esse gene foi observado como sendo muito polimórfico, como manifestado pelo enriquecimento de muitos SNPs exônicos, intrônicos e também promotores (52) (Figura 4).

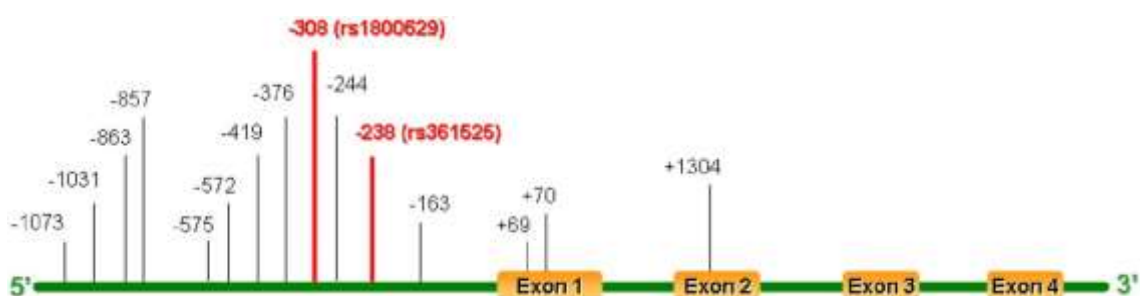


Figura 4: SNPs no gene *TNFA* (52).

1.12.2. Gene *IL6* e Citocina IL-6

Vários polimorfismos SNP identificados em genes de citocinas são pensados para influenciarem a expressão ou função dessas proteínas e muitos foram avaliados por seu papel na inflamação, doença e predisposição ao câncer. Variações genéticas em genes de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias influenciam a resposta individual a exposições carcinogênicas (53).

As citocinas são produzidas principalmente a partir de células do sistema imunológico, mas também são secretadas pelas células foliculares da tireoide. Elas regulam a reação inflamatória através de estimulação dos linfócitos T e B, resultando na produção de anticorpos e lesão tecidual, desempenhando papel crucial na tireoide autoimune, por atuarem recrutando células inflamatórias, aumento de moléculas capaz de perpetuar a resposta inflamatória e interferir na síntese do hormônio tireoidiano (54).

A interleucina-6 (IL-6) tem um papel importante na progressão tumoral, pode inibir a apoptose de células cancerosas e estimular angiogênese tumoral. Estudos clínicos mostraram que níveis séricos de IL-6 foram aumentados em pacientes com câncer, e esse aumento se correlacionou com o estágio tumoral e sobrevida do paciente (55).

Em resposta a cirurgia, as células humanas normalmente liberam mediadores como citocinas e catecolaminas. Entre essas citocinas, a IL-6 regula a síntese de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (PCR) em hepatócitos. A IL-6 é uma citocina multifuncional que, após a ligação ao receptor cognato (IL-6R), atua numa variedade de tecidos não endócrinos e endócrinos e órgãos, incluindo a tireoide (56). É secretada por diferentes tipos de células, incluindo macrófagos, linfócitos T e B, fibroblastos, células endoteliais e células cancerígenas (57).

A IL-6 é um fator de crescimento pleiotrópico que está envolvido na inflamação e carcinogênese, atuando como regulador em muitos tumores malignos. O gene da *IL6* está localizado no cromossomo 1q21.3 e um polimorfismo bem conhecido localizado na região promotora na posição 174 (Figura 5) tem sido associado com níveis de IL-6 circulante, onde a substituição G>C diminui a expressão proteica reduzindo a atividade promotora (53).

Estudos indicam que a IL-6 e suas vias de sinalização contribuem para a proliferação, migração e invasão de várias células tumorais e sua expressão está associada a mau prognóstico em muitos tipos de cânceres. Além disso, o papel fisiológico da IL-6 mostrou promover não apenas a proliferação tumoral, mas também metástases e sintomas de caquexia (58).

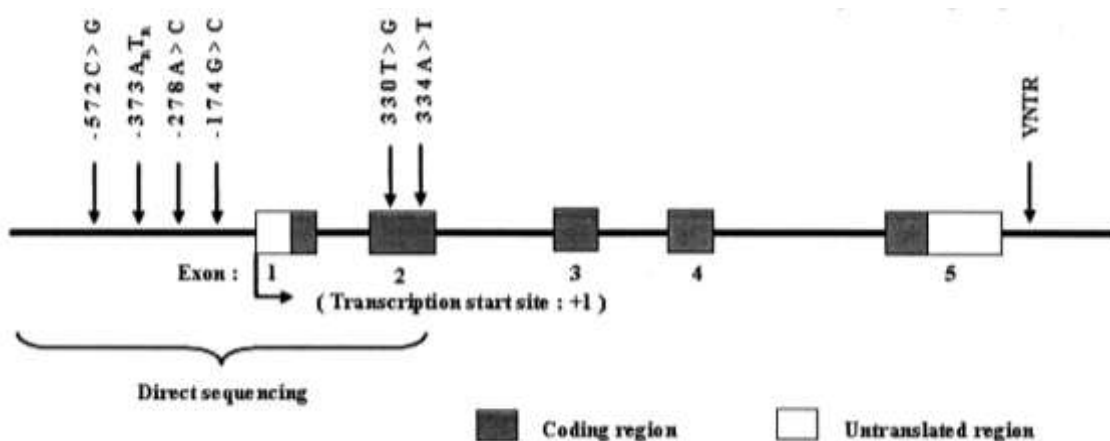


Figura 5: Representação esquemática do gene *IL6* (59).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Verificar a associação dos polimorfismos dos genes *P53*, *IL6* e *TNFA* com o câncer papilífero da tireoide e verificar a influência da iodoterapia nos níveis séricos das citocinas IL-6 e TNF- α em pacientes portadores de CPT.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos *P53*, *IL6* e *TNFA* nos pacientes do estudo;
- Associar a presença destes polimorfismos e susceptibilidade ao câncer de tireoide;
- Quantificar as citocinas IL-6 e TNF- α antes e após a iodoterapia.

3. MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO

Tratou-se de um estudo do tipo caso-controle para as análises genéticas e transversal para as análises inflamatórias somente do grupo caso.

3.2. CAMPO DE ESTUDO

Após a aprovação do projeto (ANEXO A) e aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do grupo caso (ANEXO B) e grupo controle (ANEXO C) iniciou-se o acompanhamento nos pacientes. O procedimento a que os participantes foram submetidos foi a coleta de aproximadamente 5 mL de sangue venoso em tubos com EDTA através de punção de veia periférica, com material novo e descartável. A coleta de sangue foi realizada pelo farmacêutico responsável pelo projeto de pesquisa Rafael Martins de Moraes. Além disso, os dados do prontuário clínico do paciente foram coletados (ANEXO D).

3.3. CÁLCULO DA AMOSTRA E DESCRIÇÃO

A amostra foi calculada estimando-se a prevalência de 1% de câncer de tireoide entre os tipos de câncer na população adulta, erro amostral de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, em número de pacientes 8.450, chegou-se a 12 participantes. Com a compensação de perdas, foi considerado uma amostra de 31 portadores de CPT. Com isso, este estudo foi composto por 31 indivíduos (20 mulheres e 11 homens; média de idade 43 anos \pm 13 anos). Por outro lado, o grupo controle foi composto por 63 participantes (47 mulheres e 16 homens, média de idade 40 anos \pm 9 anos) saudáveis.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão do grupo caso foram pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, que possuem câncer da tireoide e seriam submetidos a iodoterapia na empresa Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Já os critérios de exclusão foram menores de 18 anos, indivíduos que apresentassem diagnóstico câncer da tireoide, não eletivos a iodoterapia e que não desejassem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentissem em participar.

O grupo controle teve como critérios de inclusão indivíduos de ambos os sexos, que não possuem casos de câncer, não foram submetidos a iodoterapia e não aparentados dos pacientes do grupo caso. As amostras foram incluídas na pesquisa por não apresentarem nenhuma alteração histopatológica. Os critérios de exclusão foram para indivíduos menores de 18 anos, parentes de indivíduos com câncer da tireoide, não submetidos a iodoterapia e indivíduos que não desejassem participar da pesquisa.

3.5. COLETA DAS AMOSTRAS

As coletas de sangue total venoso foram realizadas em dois momentos após a assinatura do TCLE. A primeira foi realizada no dia do tratamento (iodoterapia) e a segunda 7 após a administração da dose, no momento da pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-dose, de acordo com o protocolo clínico aprovado pela Portaria Nº 7, de 3 de janeiro de 2014. A PCI teve como objetivo evidenciar a eficácia do tratamento e eventuais focos metastáticos não conhecidos anteriormente.

O material coletado foi distribuído em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante, conforme requisitado na norma *H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. Para os participantes do grupo controle, o recrutamento foi dado na sala de coleta de amostras no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia (FCE). Outros dados também foram coletados do grupo caso através do prontuário do paciente, tais como dados sócio-demográficos e exames histológicos, bioquímicos e de imagens.

Não foi possível obter a segunda coleta de uma paciente do sexo feminino. Portanto, incluímos suas análises somente na avaliação do polimorfismo do gene P53.

3.6. EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM

O DNA foi extraído de sangue periférico com uso do PureLink® Genomic DNA Mini Kit da empresa Invitrogen (catálogo #K1820-02, lote #19339891). A concentração de DNA foi determinada através da corrida eletroforética em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio. O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/μL. Em seguida, o DNA diluído foi submetido à estratégia PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para estudo da distribuição dos SNPs.

3.6.1. Gene P53

As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar os polimorfismos foram, respectivamente:

rs2078486 Senso 5'- CTGTGTGATTGTTAGTGCA/G
rs2078486 Antisenso 5'- AGTGGGATTGAGACTTTGG

As condições de termociclagem foram 95°C por 5 minutos, seguida por 32 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento dos oligonucleotídeos a 58°C por 45 segundos e 72°C por 60 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos. O equipamento utilizado foi o Termociclador Techne modelo TC-512.

Em cada reação foram utilizados 4,0μL de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/μL; 2,5μL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5μL de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 0,5μL de desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,5μL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio

Grande do Sul, Brasil), 5U/ μ L); 1,5 μ L de cada 39Technologies 39 deosforward e reverse (10 μ M, IDT 39 technologies); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 μ L por reação.

O produto da PCR para rs2078486 trata-se de um fragmento de 142 pb que amplifica as regiões contendo G ou A conforme a presença ou ausência do polimorfismo. Os produtos da PCR foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio na potência de 100W por 30 minutos.

3.6.2. Gene *IL6*

As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar o polimorfismo IL-6 G/C (rs549908/rs1946518, trata-se de um SNP) foram (fabricante: IDT Technologies®):

Senso 5' - ATGCCAAAGTGCTGAGTCAC-3'

Antisenso 5' - TCTTTGTTGGAGGGTGAGGG-3'

A amplificação foi realizada com o seguinte protocolo: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, seguida de 35 ciclos constituídos por desnaturação a 94°C por 60 segundos, anelamento a 55°C por 60 segundos e extensão a 72°C por 50 segundos, além de uma extensão final a 72°C por 7 minutos. Em cada reação, foram utilizados 4,0 μ L de DNA genômico na concentração de 2,5 ng/ μ L; 2,5 μ L de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5 μ L de MgCl₂ (Fermentas), 0,5 μ L de dNTPs (2,5mM; LGC); 0,5 μ L de Taq-Polimerase (Fermentas, 5U/ μ L); 1,5 μ L de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10 μ M); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 μ L por reação. O produto desta PCR é um fragmento de 208 pb. O produto da PCR foi digerido utilizando a enzima de restrição NlaIII (BioLabs, New England) (4 UI) a 37°C por 12 horas. A digestão foi evidenciada em gel de agarose a 3% com BE. A presença do alelo 1 (-174G) produziu um fragmento de 208bp e do alelo 2 (-174C) dois fragmentos de 123 e 85bp cada. Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio em uma potência de 100W por 20 minutos.

3.6.3. Gene *TNFA*

Para o estudo do polimorfismo rs1800629 do gene *TNFA* as sequências de oligonucleotídeos utilizadas neste trabalho foram (fabricante: IDT Technologies®):

Senso 5'- AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT -3'

Antisenso 5'- TCCTCCCTGCTCCGATTCCG -3'

Este par de oligonucleotídeos flanqueia a região promotora do gene *TNFA*, no qual ocorre uma troca do nucleotídeo G por A (rs1800629). A presença do alelo A no nucleotídeo -308 aumenta a transcrição do gene *TNFA* em aproximadamente duas vezes, elevando a produção desta citocina (60). As condições de termociclagem foram: 94°C por 12 minutos (desnaturação inicial), seguida por 40 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento dos oligonucleotídeos a 60°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 7 minutos e resfriamento por 4 minutos.

Em cada reação, foram utilizados 4,0 µL de DNA genômico na concentração de 2,5 ng/µL; 2,5 µL de tampão 10x (10 mM de Tris e 50 mM de KCl); 0,75 µL de MgCl₂ (Ludwig Biotech®), 2 µL de dNTPs (2,5mM; Ludwig Biotech®); 0,4 µL de Taq-Polimerase (Ludwig Biotech®, 5U/µL), 1 µL de cada oligonucleotídeos *forward* e *reverse* (IDT®, 10 pM); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 µL por reação. O fragmento resultante dessa PCR era constituído por 107 pb. O produto da PCR (fragmento, 107pb) foi digerido com a enzima NcoI (JenaBioscience®). O alelo 1 (G) cria um sítio de restrição, e o fragmento de 107pb é clivado em dois de 87pb e 20pb (não visualizado no gel); o alelo 2 (A) não é clivado pela enzima, e assim, o polimorfismo foi dividido em genótipo de clivagem (GG), heterozigoto (AG) e genótipo de não clivagem (AA). Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 µL da PCR; 5µL de tampão 10x UB; 1 µL de enzima NcoI (10U/µL), completando com água Milli-Q para um volume final de 50 µL por reação. O sistema foi mantido a 37°C por 3 horas.

Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em gel de agarose a 3%, com brometo de etídio 0,1% em uma potência de 100W por 20 minutos.

3.7. PERFIL INFLAMATÓRIO

Para a medição de mediadores imunológicos, amostras de sangue total foram coletadas em tubos livres de endotoxina em dois momentos: na admissão ao tratamento com iodo e aos sete dias após o tratamento. O soro foi separado do sangue total coagulado dentro de 1 hora da coleta e armazenado em alíquotas a -80°C até o dia do processamento, quando as amostras foram analisadas em lotes usando kits específicos de ensaio imuno-sentenciados ligados à enzima (Life Technologies, Waltham, MA, EUA) e processados em duplicata. As doses mínimas detectáveis foram determinadas experimentalmente como 1,0 pg/mL e 1,6 pg/mL para IL-6 e TNF- α , respectivamente. As medições de todas as citocinas resultaram em coeficientes médios intra-ensaio de variação abaixo de 5%.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. As frequências genotípicas e alélicas dos pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide que foram submetidos a iodoterapia foram comparadas ao grupo controle por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%. Também foram calculadas Oddsratio (OR) das frequências alélicas e genotípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram consideradas associações com probabilidades menores que 5% ($P < 0,05$). O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3.9. COMITÊ DE ÉTICA

O consentimento informado foi obtido de todos os sujeitos antes da coleta de informações. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional CAAE nº 57382416.6.0000.0023 (ANEXO A).

O TCLE foi obtido de todos os participantes do presente estudo para o grupo caso (ANEXO B) e grupo controle (ANEXO C). Antes da coleta do material, houve esclarecimentos sobre o significado e o possível uso dos resultados previstos. Aos participantes de pesquisa foi oferecida a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES

Os dados a seguir descrevem as características gerais dos pacientes portadores do câncer da tireoide submetidos a iodoterapia. A média de idade dos participantes foi de $47,47 \pm 12,3$ anos, o índice de massa corporal foi em média $27,81 \pm 5,67$ (kg/m²) e a dose média administrada de $141,67 \pm 44$ mCi. A proporção entre mulheres e homens foi de 19:11 (Tabela 6).

Tabela 6 - Médias e desvios padrão dos fatores relacionados a idade (anos), índice de massa corporal (kg/m²), dose administrada (mCi) e proporção entre os sexos.

	Média	Desvio padrão	Proporção
Idade (anos)	47,47	12,3	
IMC (kg/m ²)	27,81	5,67	
Dose (mCi)	141,67	44	
Sexo (F:M)			19:11

A distribuição do estadiamento TNM do grupo caso está descrito na Tabela 7. Dos 31 participantes do estudo, foi possível a obtenção do estadiamento TNM de apenas 15.

Tabela 7 – Distribuição do estadiamento TNM nos pacientes CPT.

Estadiamento	Contagem
pT(M2)	1
pT1a	1
pT1a;pN1a;pMx	1
pT1b (m) pNx	1
pT2;N0	1
pT2;N1;Mx	1
pT3;pN1b;pMx	1
pT4;pN1b	1
T4N1M0	1
pT1b;pN1b;pMx	2
pT3	2
pT3;pN1a;pMx	2

4.2. FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DOS POLIMORFISMOS

4.1.2. Gene P53 rs2078486

As frequências genotípicas do polimorfismo P53 rs2078486 nos indivíduos sadios estavam em equilíbrio Hardy-Weinberg ($P=0,274$). A distribuição genotípica do polimorfismo no íntron 1 do gene P53 não se diferenciou significativamente entre indivíduos com câncer papilífero da tireoide e os sadios, sendo que o número de indivíduos com os genótipos AA, GA e GG foram de 9, 8 e 14, respectivamente, no grupo CPT e de 6, 21 e 36 no grupo controle ($P=0,052$) de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo rs2078486 no gene P53 em pacientes com CPT e grupo controle.

Genótipos	P53 rs2078486				P
	CPT		controle		
	N	%	N	%	
AA	9	29,0	6	9,5	0,052
GA	8	25,8	21	33,3	
GG	14	45,2	36	57,1	
Total	31	100	63	100	
GG	14	45,2	36	57,1	0,273
GA+AA	17	54,8	27	42,9	
Total	31	100	63	100	
AA	9	29,0	6	9,5	0,019*
GG+GA	22	71,0	57	90,5	
Total	31	100	63	100	
Alelos	N	%	N	%	P
A	26	41,9	33	26,2	0,029*
G	36	58,1	93	73,8	
Total	62	100	126	100	

* P<0,05.

Houve associação estatisticamente significante do genótipo recessivo AA entre os demais GG+GA (P=0,019). A avaliação entre alelos A e G corroborou com a análise genotípica (P=0,029). Pode-se concluir que o alelo A é recessivo e está associado ao câncer papilífero da tireoide.

4.1.3. Gene *IL6* rs1800795

As frequências genotípicas do polimorfismo rs1800795 do gene *IL6* nos indivíduos sadios estavam em equilíbrio Hardy-Weinberg (P=0,752). A distribuição genotípica não se diferenciou significativamente entre indivíduos com câncer papilífero da tireoide e os sadios (P=0,415), sendo que o número de indivíduos com os genótipos GG, GC e CC foram de 14, 10 e 6, respectivamente no grupo CPT e de 11, 15 e 4 no grupo controle (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo rs1800795 no gene *IL6* em pacientes com CPT e grupo controle.

Genótipos	<i>IL6</i> rs1800795				P
	CPT		Controle		
	N	%	N	%	
GG	14	46,7	11	36,7	0,415
GC	10	33,3	15	50,0	
CC	6	20,0	4	13,3	
Total	30	100	30	100	
GG	14	46,7	11	36,7	0,431
GC + CC	16	53,3	19	63,3	
Total	30	100	30	100	
CC	6	20,0	4	13,3	0,489
GG + GC	24	80,0	26	86,7	
Total	30	100	30	100	
Alelos	N	%	N	%	P
G	38	63,3	37	61,7	0,841
C	22	36,7	23	38,3	
Total	60	100	60	100	

Não houve associação estatisticamente significativa do genótipo dominante GG entre os demais GC+CC ($P=0,431$) e do recessivo CC contra os demais GG + GC ($P=0,489$). Além disso, a avaliação entre os alelos G e C foi analisada ($P=0,841$). Pode-se concluir que a presença do polimorfismo rs1800795 do gene *IL6* não foi associado ao câncer papilífero da tireoide quando o modelo dominante ou recessivo é analisado.

4.1.4. Gene *TNFA* rs1800629

As frequências genotípicas do polimorfismo rs1800629 do gene *TNFA* nos indivíduos sadios estavam em equilíbrio Hardy-Weinberg ($P=0,096$). A distribuição genotípica se diferenciou significativamente entre indivíduos com câncer papilífero da tireoide e os sadios, sendo que o número de indivíduos com os genótipos GG, GA e

AA foram de 21, 6 e 3, respectivamente no grupo CPT e 16, 14 e 0, respectivamente no grupo controle (P=0,032) de acordo com a Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo rs1800629 no gene *TNFA* em pacientes com CPT e grupo controle.

Genótipos	<i>TNFA</i> rs1800629				P
	CPT		controle		
	N	%	N	%	
GG	21	70,0	16	53,3	0,032*
GA	6	20,0	14	46,7	
AA	3	10,0	0	0,0	
Total	30	100	30	100	
GG	21	70,0	16	53,3	0,185
GA + AA	9	30,0	14	46,7	
Total	30	100	30	100	
AA	3	10,0	0	0,0	0,119
GG + GA	27	90,0	30	100	
Total	30	100	30	100	
Alelos	N	%	N	%	P
G	48	80,0	46	76,7	0,655
A	12	20,0	14	23,3	
Total	60	100	60	100	

*P<0,05

Não houve associação estatisticamente significativa do genótipo dominante GG entre os demais GA + AA (P=0,185) e do recessivo AA contra os demais GG + GA (P=0,119). Além disso, a avaliação entre os alelos G e A foi analisada (P=0,655). Pode-se concluir que a presença do polimorfismo rs1800629 do gene *TNFA* não foi associado ao câncer papilífero da tireoide quando o modelo dominante ou recessivo é analisado.

4.1. PERFIL INFLAMATÓRIO

As concentrações séricas de [IL-6] pg/mL após a iodoterapia foi em média três vezes maior ($22,99 \pm 12,18$ pg/mL) do que antes do tratamento ($7,98 \pm 4,34$ pg/mL) ($P < 0,001$), assim como os valores analisados de [TNF- α] pg/mL, em média três vezes maior ($32,91 \pm 20,18$ pg/mL) do que inicialmente ($11,21 \pm 7,11$ pg/mL) ($P < 0,001$) (Tabela 11). Além disso, foi possível observar diferença estatística entre as dosagens séricas de ambas citocinas entre os indivíduos caso (antes) e controle ($P < 0,001$).

Tabela 11 - Médias, desvio padrão, contagem e erro padrão da média das concentrações séricas de [IL-6] pg/mL e [TNF- α] pg/mL antes e depois da iodoterapia.

		Contagem	Média	Desvio padrão	Erro padrão da média
[IL-6] pg/mL	Antes	30	7,98 ^{ab}	4,34	17,90
	Depois	30	22,99 ^b	12,18	48,28
	Controle	30	2,10 ^a	0,86	3,35
[TNF- α] pg/mL	Antes	30	11,21 ^{cd}	7,11	29,94
	Depois	30	32,91 ^d	20,18	80,41
	Controle	30	6,08 ^c	3,36	10,51

^a $P < 0,001$; ^{ab} $P < 0,001$; ^c $P < 0,001$; ^{cd} $P < 0,001$. As letras diferentes denotam diferença estatística.

Em um gráfico de barras, o aumento médio das duas citocinas após a iodoterapia fica ainda mais compreensiva ($P < 0,001$) (Gráfico 1).

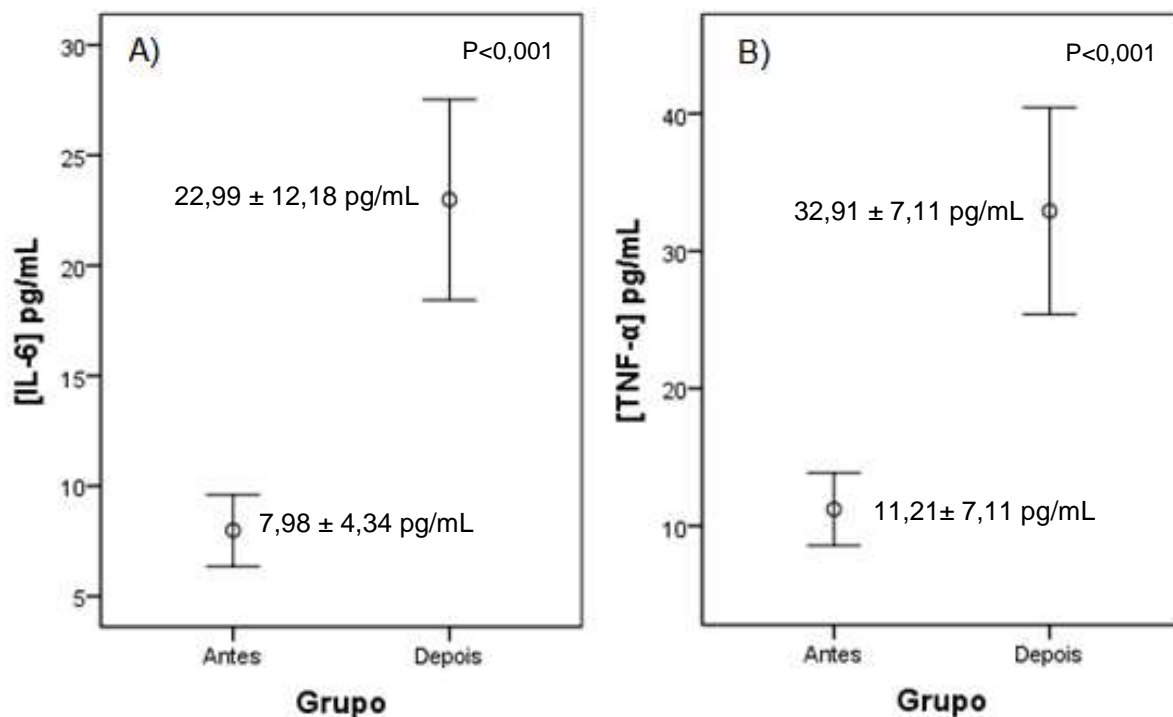


Gráfico 1 - Gráfico de barras com as médias das concentrações séricas de interleucina-6 (A) e TNF- α (B) dos grupos antes e depois da iodoterapia.

4.1.1. Associação Genotípica Versus Citocinas

Ao compararmos os genótipos no polimorfismo *IL6* rs1800795 entre ausência (GG) e presença de mutação (GC + CC) é possível verificar que não houve diferença entre as médias dos níveis séricos de interleucina-6 antes ($P=0,05$) e depois ($P=0,201$) do tratamento (Tabela 12).

Tabela 12 - Médias, desvio padrão e contagem dos genótipos de *IL6* associados com as concentrações séricas de interleucina-6 antes e depois da iodoterapia.

	<i>IL6</i> rs1800795						
	GG			GC + CC			
	Média	Desvio padrão	N	Média	Desvio padrão	N	P
[IL-6] pg/mL - Antes	9,63 ^a	4,10	14	6,54 ^a	4,14	16	0,050
[IL-6] pg/mL - Depois	26,01 ^a	11,08	14	20,35 ^a	12,83	16	0,201

Nota: Valores na mesma linha e subtabela que não compartilham o mesmo índice são significativamente diferentes em $P < 0,05$ no teste bilateral de igualdade para médias de coluna. Células sem subscrito não são incluídas no teste. Testes assumem variações iguais.

^a Os testes são ajustados para todas as comparações entre pares dentro de uma linha de cada subtabela interna usando a correção de Bonferroni.

Apesar das médias séricas de TNF- α serem distintas antes e depois da iodoterapia entre os genótipos analisados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os genótipos com ausência (GG) e presença de mutação (GA + AA) ($P > 0,05$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Médias, desvio padrão e contagem dos genótipos de *TNFA* associados com as concentrações séricas de TNF- α antes e depois da iodoterapia.

	<i>TNFA</i> rs1800629						
	GG			GA + AA			
	Média	Desvio padrão	N	Média	Desvio Padrão	N	P
[TNF- α] pg/mL - Antes	10,74	5,81	21	12,31	9,83	9	0,588
[TNF- α] pg/mL - Depois	31,90	16,41	21	35,27	28,17	9	0,683

4.2. ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DOS PARÂMETROS ANALISADOS

As correlações analisadas estão descritas na Tabela 14. As concentrações séricas antes de IL-6 pg/mL foram fortemente correlacionadas depois do tratamento ($\rho=0,985$; $P=0,000$), assim como de TNF- α pg/mL ($\rho=0,987$; $P=0,000$). Esses dados corroboraram com o gráfico de barras (Gráfico 1). Também foi possível correlacionar as duas citocinas IL-6 pg/mL e TNF- α pg/mL nos períodos analisados. Os resultados mostraram que houve correlação positiva moderada antes do tratamento entre as citocinas IL-6 pg/mL e TNF- α pg/mL ($\rho=0,505$; $P=0,004$) e fraca correlação depois do tratamento ($\rho=0,435$; $P=0,016$).

A dose de iodo-131 utilizada foi fracamente correlacionada com [IL-6] pg/mL depois ($\rho=0,362$) do tratamento ($P<0,05$). Porém, ao correlacionar com [TNF- α] pg/mL, os dados mostraram forte correlação antes ($\rho=0,858$) e depois ($\rho=0,855$) da iodoterapia ($P<0,01$).

Tabela 14 - Correlação da dose administrada (mCi) e as concentrações séricas de IL-6 (pg/mL) e TNF- α (pg/mL) antes e depois da iodoterapia.

		Dose administrada (mCi)	[IL-6] pg/mL		[TNF- α] pg/mL	
			Antes	Depois	Antes	Depois
Dose administrada (mCi)	ρ	1	0,366*	0,362*	0,858**	0,855**
	P		0,047	0,050	0,000	0,000
	N	30	30	30	30	30
[IL-6] pg/mL - antes	ρ	0,366*	1	0,985**	0,505**	0,426*
	P	0,047		0,000	0,004	0,019
	N	30	30	30	30	30
[IL-6] pg/mL - depois	ρ	0,362*	0,985**	1	0,492**	0,435*
	P	0,050	0,000		0,006	0,016
	N	30	30	30	30	30
[TNF- α] pg/mL - antes	ρ	0,858**	0,505**	0,492**	1	0,987**
	P	0,000	0,004	0,006		0,000
	N	30	30	30	30	30
[TNF- α] pg/mL - depois	ρ	0,855**	0,426*	0,435*	0,987**	1
	P	0,000	0,019	0,016	0,000	
	N	30	30	30	30	30

* $P<0,005$; ** $P<0,001$.

5. DISCUSSÃO

Diversos marcadores moleculares têm sido avaliados, particularmente em nódulos tireoidianos com citologia indeterminada, podendo ser realizados em laboratórios que já fazem imuno-histoquímica de rotina e ajudarem a identificar lesões malignas, principalmente o carcinoma papilífero (3). Até hoje, poucos estudos avaliaram a produção de citocinas por indivíduos ou células cancerosas expostas a altas doses de radiação ionizante.

Poucos trabalhos replicaram a associação do gene P53 rs2078486 com alguma patologia. Um estudo de caso-controle confirmou risco elevado de câncer de pulmão associado ao alelo ancestral G do SNP P53 rs1042522. Além disso, está entre os primeiros trabalhos a relatar uma tendência de aumento do risco de câncer de pulmão associados aos genótipos GA ou GG do SNP P53 rs2078486 (OR ajustada=1,22; IC95%=0,91-1,63) em uma população asiática (61). Outro realizado nos Estados Unidos, não foi genotipado porque possuía altas correlações nas populações de controle com os SNPs que foram selecionados para replicação em câncer de ovário epitelial invasivo (62).

Pesquisadores sugeriram que o genótipo variante do SNP P53 rs2078486 estava significativamente associado ao aumento dos riscos de câncer de ovário e esquizofrenia ($P=0,029$; $OR=1,21$; $IC95\%=1,02-1,42$). Portanto, isso sugere que pode haver diferença funcional entre os diferentes genótipos do SNP P53 rs2078486, o que pode afetar o risco de desenvolver vários tipos de câncer e outras doenças humanas (44,62,63).

Em nosso estudo, foi possível verificar que os polimorfismos genéticos analisados nos genes *IL6* e *TNFA* não foram associados a susceptibilidade ao câncer papilífero da tireoide. Porém, foi possível verificar aumento de ambas citocinas após a iodoterapia ($P<0,001$).

Um estudo Indiano avaliou a IL-6 sérica em indivíduos saudáveis, com doenças benignas da tireoide e com CPT. Os resultados mostram que os níveis circulantes de IL-6 foram significativamente maiores em CPT ($246,41 \pm 69,41$ pg/mL) do que indivíduos saudáveis ($4,88 \pm 0,99$ pg/mL) ($P=0,002$), assim como no nosso estudo. Além disso, foi possível verificar que a expressão da citocina IL-6 estava localizada no citoplasma das células foliculares da tireoide. Sua expressão foi detectável em 87%

dos pacientes com doenças benignas da tireoide e IRS-4 foi o escore mediano, enquanto nos pacientes com CPT foi detectável em 96% dos tumores com mediana de IRS-8. Notou-se que a expressão de IL-6 foi maior em 52% dos pacientes com CPT, em comparação com apenas 29% dos pacientes benignos com doença da tireoide exibindo maiores expressões ($\chi^2=6,228$, $r=+0,221$, $P=0,012$). Os níveis circulantes de IL-6 foram significativamente maiores em pacientes do sexo masculino ($P=0,016$) e em pacientes com CPT com maior tamanho de tumor ($P=0,043$), presença de metástase ($P<0,001$) e extensão extratireoidiana de tumores ($P=0,019$) quando comparados com suas respectivas contrapartes. As curvas ROC também confirmaram que a IL-6 sérica exibia uma boa eficácia discriminatória entre indivíduos saudáveis e pacientes com CPT ($AUC=0,708$, $P<0,001$). Além disso, também poderiam diferenciar significativamente pacientes com CPT de pacientes com doenças benignas da tireoide ($AUC=0,643$, $P=0,003$) (58).

A IL-6 foi expressa por 21 dos 30 espécimes cirúrgicas de CPT, com a seguinte distribuição intra-variante: 13/21 convencional, 4/4 folicular, 1/1 oncocítico, 1/1 sólido crescimento e variante esclerosante difusa 2/2. Além disso, uma correlação inversa com a agressividade também foi observada em termos de estadiamento TNM ($P=0,01$) (56).

Um estudo comparou concentrações de IL-6 sérica em indivíduos com câncer da tireoide e controles. Os resultados mostraram que os níveis foram maiores ($5,42 \pm 9,76$ pg/mL) em relação aos indivíduos sadios ($2,19 \pm 3,30$ pg/mL) ($P = 0,021$). Os níveis de IL-6 não foram correlacionados com níveis de TSH (mU/L), T3 (nmol/L), T4 (nmol/L), IMC (kg/m²), peso da glândula (g) e volume do câncer (cm³) ($P > 0,05$) (64).

Os níveis circulantes de TNF- α em pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide ($49,37 \pm 11,73$ pg/mL) foi superior a indivíduos saudáveis ($2,16 \pm 0,37$ pg/mL) ($P<0,001$). Além disso, as curvas ROC foram geradas para revelar a eficácia dos níveis séricos a fim de diferenciar os indivíduos saudáveis e os pacientes CPT. Os resultados demonstraram que TNF- α exibiu boa eficácia discriminatória ($P=0,000$). A expressão de TNF- α foi observada no citoplasma dos folículos tireoidianos em 89% (74/83) dos pacientes com CPT. Além disso, uma correlação inversa significativa foi observada nos níveis circulantes de TNF- α e na expressão da proteína TNF- α nos tecidos primários de pacientes com CPT ($r=-0,254$, $P=0,021$). Esse fato pode ser explicado por dois fatores. Em primeiro lugar, a ausência de desprendimento da proteína que estava superexpressa pelas células tumorais na circulação e, em

segundo lugar, os níveis mais elevados na circulação podem ser devidos à estimulação da sua produção pelas células imunitárias em resposta à condição do tumor. Assim, o TNF- α pode ter um papel no desenvolvimento de tumores e no prognóstico de pacientes com câncer de tireoide (47).

Um estudo brasileiro investigou os níveis circulantes de IL-6 e TNF- α em resposta a multivariadas de drogas para controle da pressão arterial (PA). Ao contrário do nosso trabalho, em geral, os resultados mostraram redução significativa dos níveis de interleucina-6 ($P=0,006$) e TNF- α ($P<000,1$). Os autores concluíram que o tratamento com anti-hipertensivos foi eficaz na reversão do estado pró-inflamatório de baixo grau de citocinas séricas encontradas em mulheres idosas com diferentes distúrbios inflamatórios. Isso mostra que dependendo da intervenção, as concentrações séricas das citocinas em questão podem aumentar ou reduzir (65).

Algumas comorbidades também podem influenciar o aumento de citocinas. Um trabalho demonstrou que os pacientes CPT com tireoidite de Hashimoto (HT) produziram concentrações significativamente maiores de IL-6 (6038 ± 2288 pg/mL) do que os pacientes com CPT sem HT (1897 ± 1651 pg/mL) ($P=0,011$) (66).

Estudos anteriores relataram que algumas citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, tem um efeito angiogênico. Além disso, a inflamação foi correlacionada com o prognóstico, e altos níveis séricos de IL-6 no pré-tratamento mostraram influenciar a resposta à quimioterapia (67).

As citocinas inflamatórias parecem representar um mecanismo comum de doença incluindo distúrbios neuropsiquiátricos incluindo depressão maior. Verificou-se que pacientes com depressão maior exibem biomarcadores inflamatórios de sangue periférico aumentados. Acredita-se que a ativação de vias inflamatórias no cérebro contribua para a diminuição do suporte neurotrófico e liberação/recaptação de glutamato alterada, bem como estresse oxidativo, levando a citotoxicidade e perda de elementos gliais, consistente com achados neuropatológicos que caracterizam os transtornos depressivos (68). Em nosso estudo, observou-se aumento das citocinas interleucina-6 e TNF- α após a iodoterapia. Além do manejo comumente empregado, esse dado pode contribuir para melhor acompanhamento psicológico do paciente, inibindo as citocinas pró-inflamatórias afim de melhorar o humor deprimido e aumentar a resposta do tratamento.

A radiação ionizante, que foi emitida pelo radiofármaco na iodoterapia, pode ativar fatores pró, antiproliferativo e vias de sinal alterando o equilíbrio homeostático,

entre sobrevivência e morte celular, regular vários genes e fatores envolvidos na progressão do ciclo celular, reparo ao DNA, inflamação e indução de morte celular (69). A produção de citocinas em resposta à radiação ionizante tem um efeito significativo na modulação do sistema imunológico através da ativação de cascatas de citocinas (70) e é dependente do tempo, com pico geralmente às 4–24 horas após irradiação com diminuição subsequente aos níveis basais dentro de 24 horas a alguns dias (71). Porém, em nosso estudo, a segunda amostra foi realizada 7 dias após o início do tratamento. Contudo, vale ressaltar que, mesmo após 7 dias da iodoterapia, o radiofármaco ainda estava presente, pela meia-vida efetiva, que pode ser explicada pela fração remanescente do iodo-131, que para 10 dias é de 0,423, 15 dias de 0,275 e 25 dias de 0,116 da atividade inicial (6).

Certamente, o equilíbrio inflamatório das citocinas após a exposição à radiação ionizante é de suma importância para determinação do resultado positivo ou negativo, eventuais reações adversas e resistência ao tratamento. Um estudo publicado em Taiwan demonstrou que a regulação da IL-6 foi positivamente ligada à resistência à radiação, enquanto a sua inibição aumentou a sensibilidade da radiação das células cancerígenas na próstata (72).

Em relação ao TNF- α , alguns estudos documentaram seu papel no desenvolvimento da fibrose. Várias estratégias envolvendo sua inativação foram projetadas para proteger o tecido normal por danos pós-irradiação (73,74). Possivelmente a radiação da iodoterapia possa influenciar no aparecimento de tecido fibroso. O uso de um receptor solúvel de TNF- α pode neutralizar parcialmente a sua atividade e prevenir lesão pulmonar induzida por radiação (75). Barker, CA (2018) sugere a combinação dos tratamentos de radioterapia e imunoterapia, por provocar eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (76).

6. CONCLUSÃO

É o primeiro trabalho brasileiro e um dos poucos no mundo a estudar o SNP P53 rs2078486. O estudo gera indícios que indivíduos portadores do genótipo recessivo AA do polimorfismo rs2078486 foram associados ao CPT na população brasileira estudada. No entanto outros estudos deverão ser desenvolvidos para melhor contribuição deste polimorfismo no câncer papilífero da tireoide.

Os polimorfismos analisados *IL6* rs1800795 e *TNFA* rs1800629 não foram associados ao câncer papilífero da tireoide na população brasileira estudada. Apesar disso, foi possível identificar aumento de ambas citocinas após o tratamento com o radiofármaco iodeto de sódio. Além disso, foi possível observar diferença estatística entre as dosagens séricas de ambas citocinas entre os indivíduos caso (antes) e controle. Avaliar fatores genéticos e determinar os níveis circulantes de citocinas como IL-6 e TNF- α pode servir como um método não invasivo promissor para auxiliar no manejo após a iodoterapia em pacientes portadores do carcinoma papilífero da tireoide.

REFERÊNCIAS

1. Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. 2013;(October):1–13.
2. Bahls S. A relação entre a função tireoidiana e a depressão : uma revisão The relation between thyroid function and depression : a review. 2004;26(1):41–9.
3. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;
4. RDC Nº 7, de 3 de Janeiro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. 2014;
5. Bongiovanni M, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : A Meta-Analysis. 2012;333–9.
6. Nuclear NAM. IOD-IPEN-131 (iodeto de sódio-131). [Bula]. IPEN. (131 I):1–6.
7. Doherty GM, Haugen BR, Mazzaferri EL, Mciver B, Ph D, Pacini F, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2009;19(11).
8. García-Jiménez C, Santisteban P. TSH signalling and cancer. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2007;51(5):654–71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000500003&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management. 2016;26(1):1–133.
10. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 128 p.
11. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables Statement of Search Strategies Used and Sources of Information Clinical Ramifications of Epidemiological Studies. Clin Oncol [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;22(6):395–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2010.05.004>
12. Wild CP. World Cancer Report 2014. Int Agency Res Cancer. 2014;
13. Ekblom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. 1997;75(March 1996):451–6.

14. Manzella L, Stella S, Pennisi MS, Tirr E, Massimino M, Romano C, et al. New Insights in Thyroid Cancer and p53 Family Proteins. *Int J Mol Sci.* 2017;
15. Aschebrook-kilfoy B, Schechter RB, Shih YT, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, et al. The Clinical and Economic Burden of a Sustained Increase in Thyroid Cancer Incidence. 2013;22(July):1252–60.
16. Khosravi MH, Kouhi A, Saeedi M, Kouhi A, Ali H. Thyroid Cancers : Considerations , Classifications , and Managements Thyroid Cancers : Considerations , Classifications , and Managements.
17. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules : Clinical Importance , Assessment , and Treatment. 2007;36:707–35.
18. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;
19. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine- Needle Aspiration. 2015;91(October):4295–301.
20. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation : Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association S. *Thyroid.* 2010;20(12).
21. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. 2018;(June):658–65.
22. Amorim, BJ. Cerci, JJ, Gomes, GV, Maroni M, Mesquita, CT, Filho G. Posicionamento da SBMN em relação às atuais diretrizes da Associação Americana de Tireoide para Manejo de Pacientes Adultos com Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado da Tireoide. 2016;(Ata 2015).
23. Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SAR. Simplifying the TNM System for Clinical Use in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;27(11).
24. Mankarios D, Baade P, Youl P. Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine.* 2013;
25. RDC N° 38, de 4 de Junho de 2008. Dispõe sobre a instalação e o

- funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear “in vivo”. 2008;
26. Convenção Única sobre Entorpecentes ,. 1998;1961(c).
 27. Araújo EB De. Radiofármacos para diagnóstico e terapia. 2005;
 28. Carballo M, Quiros RM. To Treat or Not to Treat: The Role of Adjuvant Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Patients. 2012;2012.
 29. Monteiro L, Júnior P, Marino FM, Prado LM. Revista de Medicina e Saúde de Brasília ARTIGO ORIGINAL Análise epidemiológica de portadores de câncer diferenciado de tireóide tratados com iodoterapia. Rev Med e Saúde Brasília. 2012;131–6.
 30. Muratet J, Giraud P, Daver A, Minier J, Gamelin E, Larra F. Predicting the Efficacy of First Iodine-131 Treatment in Differentiated Thyroid Carcinoma. J Nucl Med. 1997;38(9).
 31. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. 2005;418–27.
 32. Plus D. A Randomized Trial of Doxorubicin. Cancer. 1985;(Ca 10572).
 33. Mullan BP, Wiseman GA, Guiti Z, Thorson LM, Gorman CA, Fatourechi V, et al. Are Thyroidology Posttherapy Radioiodine Scans Informative and Do They Influence Subsequent Therapy of Patients with Differentiated Thyroid Cancer ? Thyroid. 2000;10(7):573–7.
 34. Practice E. Review Article EP13180.RA IODINE DEFICIENCY AND EXCESS IN CHILDREN: WORLDWIDE STATUS IN 2013 Running title: Worldwide iodine status. Endocr Pract. 2013;
 35. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(5):382–7.
 36. Pearce EN, Sc M. U . S . Iodine Nutrition : Where Do We Stand ? Thyroid. 2008;18(11).
 37. Vieja A De, Santisteban P. Role of Iodide Metabolism in Physiology and Cancer. Soc Endocrinol. 2018;(February):1–39.
 38. Buffet C, Groussin L. Molecular perspectives in differentiated thyroid cancer Avancées récentes en tumorigenèse thyroïdienne. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;76(1):1S8-1S15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4266\(16\)30009-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4266(16)30009-9)

39. Marotta V, Sciammarella C, Colao A. Application of molecular biology of differentiated thyroid cancer for clinical prognostication. *Endocr Relat Cancer*. 2016;(Schlumberger 1998).
40. Familiar M. UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA Faculdade de Ciências da Saúde Porto , 2013 Faculdade de Ciências da Saúde Porto , 2013. 2013;
41. Salazar-Pelaéz LM, Grisales ROF, Yepes O EZ, Vargas KO, Calle DT. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia , Colômbia. *Arch Oral Res*. 2012;8(1):19–30.
42. Adjadj E, Schlumberger M, Vathaire F De. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;10(2):181–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70020-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70020-8)
43. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. 2006;6(April):292–306.
44. Schildkraut JM, Iversen ES, Wilson MA, Clyde MA, Patricia G, Palmieri RT, et al. Association between DNA Damage Response and Repair Genes and Risk of Invasive Serous Ovarian Cancer. *DNA Repair Ovarian Cancer*. 2010;5(4).
45. Nath SK, Kelly JA, Namjou B, Lam T, Bruner GR, Scofield RH, et al. Evidence for a Susceptibility Gene , SLEV1 , on Chromosome 17p13 in Families with Vitiligo-Related Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Hum Genet*. 2001;1401–6.
46. Hall PA, McCluggage WG. Assessing p53 in clinical contexts : unlearned lessons and new perspectives. 2006;1–6.
47. Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, Patel DH, Patel GH, Ghosh NR. Significance of TNF- α and the Adhesion Molecules : L-Selectin and VCAM-1 in Papillary Thyroid Carcinoma. 2016;2016.
48. Sword AD, Aggarwal BB. SIGNALLING PATHWAYS OF THE TNF SUPERFAMILY : *Nat Rev*. 2003;3(September).
49. Baay M, Brouwer A, Pauwels P, Peeters M, Lardon F. Tumor Cells and Tumor-Associated Macrophages : Secreted Proteins as Potential Targets for Therapy. 2011;2011.
50. Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Student IJMR Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res*.

- 2012;(January):127–30.
51. Kaluza W, Reuss E, Grossmann S, Hug R, Schopf RE, Galle PR, et al. Different Transcriptional Activity and In Vitro TNF- α Production in Psoriasis Patients Carrying the TNF- α 238A Promoter Polymorphism. 2000;1180–3.
 52. Tu Y, Fan G, Zeng T, Cai X, Kong W. Association of TNF- α promoter polymorphism and Graves ' disease : an updated systematic review and meta-analysis. Biosci Rep. 2018;0(February):1–8.
 53. Özgen AG, Karadeniz M, Erdogan M, Berdeli A, Saygili F, Yilmaz C. The (-174) G / C polymorphism in the interleukin-6 gene is associated with risk of papillary thyroid carcinoma in Turkish patients. J Endocrinol Invest. 2009;491–4.
 54. Lumachi F, Basso SMM, Orlando R. Cytokine Cytokines , thyroid diseases and thyroid cancer. Cytokine [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;50(3):229–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2010.03.005>
 55. Ma Y, Ren Y, Dai Z, Wu C, Ji Y, Xu J. IL-6 , IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. Adv Clin Exp Med. 2017;4–9.
 56. Ruggeri RM, Villari D, Simone A, Scarfì R, Attard M, Orlandi F, et al. Co-expression of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-6 receptor (IL-6R) in thyroid nodules is associated with co-expression of CD30 ligand / CD30 receptor. J Endocrinol Invest. 2002;6(13):959–66.
 57. I NTERLEUKIN -6 : From Basic Science to Medicine — 40 Years in Immunology. Annu Rev Immunol. 2005;
 58. Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, Patel DH, Patel GH, Ghosh NR. Significance of Interleukin-6 in Papillary Thyroid Carcinoma. 2016;2016.
 59. Jeon J, Kim H, Kim S, Park H, Suh C, Jeon J, et al. Interleukin 6 Gene Polymorphisms Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus in Koreans Interleukin 6 Gene Polymorphisms Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus in Koreans. 2010;37(11).
 60. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. J Leukoc Biol. 1999;66(4):562–6.
 61. Li Y, Chang S, Niu R, Liu L, Crabtree-ide CR, Zhao B, et al. TP53 genetic polymorphisms , interactions with lifestyle factors and lung cancer risk : a case control study in a Chinese population. BMC Cancer. 2013;
 62. Schildkraut JM, Goode EL, Clyde MA, Iversen ES, Moorman PG, Berchuck A, et

- al. Single Nucleotide Polymorphisms in the TP53 Region and Susceptibility to Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2009;(6):2349–58.
63. Yang Y, Xiao Z, Chen W, Sang H, Guan Y, Peng Y, et al. Tumor suppressor gene TP53 is genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. *Neurosci Lett.* 2004;369:126–31.
64. Provatopoulou X, Georgiadou D, Sergeantanis TN, Zografos GN. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. *Inflamm Res.* 2014;
65. Moraes CF, Tonet-furioso AC. Tailored antihypertensive drug therapy prescribed to older women attenuates circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . *Clin Interv Aging.* 2015;209–15.
66. Zivancevic S, Olgica S, Ivana M. Cytokine production in patients with papillary thyroid cancer and associated autoimmune Hashimoto thyroiditis. *Cancer Immunol Immunother.* Springer Berlin Heidelberg; 2015;
67. Hara M, Nagasaki T, Shiga K, Takahashi H. High serum levels of interleukin - 6 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer : the effect on the outcome and the response to chemotherapy plus bevacizumab. *Surg Today.* Springer Japan; 2016;
68. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents : The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *BPS [Internet]. Society of Biological Psychiatry;* 2008;65(9):732–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
69. Maria F, Maggio D, Minafra L, Forte GI, Cammarata FP, Lio D, et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *J Inflamm.* 2015;1–11.
70. Schae D, Kachikwu EL, McBride WH. Cytokines in Radiobiological Responses : A Review Cytokines in Radiobiological Responses : A Review Do. *Radiat Res.* 2012;178(6):505–23.
71. Acute OF, Gene P, By E, Irradiation B. Biology Original Contribution INDUCTION OF ACUTE PHASE GENE EXPRESSION BY BRAIN IRRADIATION. 1995;33(3):619–26.
72. Wu C, Chen M, Chen W, Hsieh C. The role of IL-6 in the radiation response of prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2013;1–11.
73. Lee JW, Zoumalan RA, Valenzuela CD, Nguyen PD, Tutela JP, Roman BR, et al. Regulators and mediators of radiation-induced fibrosis : Gene expression

- profiles and a rationale for Smad3 inhibition. *YMHN* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;143(4):525–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.06.912>
74. Oikonomou N, Harokopos V, Zalevsky J, Valavanis C, Kotanidou A, Szymkowski DE. Soluble TNF Mediates the Transition from Pulmonary Inflammation to Fibrosis. *PLoS One*. 2006;(1).
 75. Rzon S, Trembacz H, Pys K, Zalewska M. Soluble TNF- a Receptor I Encoded on Plasmid Vector and Its Application in Experimental Gene Therapy of Radiation-Induced Lung Fibrosis. *Arch Immunol Ther*. 2011;315–26.
 76. Barker CA, Kim SK, Budhu S, Matsoukas K, Daniyan AF, Angelo SPD. Cytokine release syndrome after radiation therapy: case report and review of the literature. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*; 2018;1–7.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: **INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES EM PADRÕES MOLECULARES NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DO CÂNCER DA TIREOIDE SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM O RADIOFÁRMACO IODETO DE SÓDIO**

Pesquisador: Rafael Martins de Moraes

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 57382416.6.0000.0023

Instituição Proponente: INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR E ENDOCRINOLOGIA DE BRASÍLIA LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.532.976

Apresentação do Projeto:

Apresentação de emenda ao projeto **INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES EM PADRÕES MOLECULARES NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DO CÂNCER DA TIREOIDE SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM O RADIOFÁRMACO IODETO DE SÓDIO (131I)**, aprovado em 15 de março de 2017, parecer 1.965.528.

Será incluído, ao projeto original aprovado, o instrumento WHOQOL-BREF, constituído de 26 perguntas. Para o instrumento WHOQOL-BREF, foi gerado um TCLE à parte que será aplicado em pessoas que já são participantes da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

A emenda ao projeto visa incluir um questionário para avaliar a qualidade de vida dos indivíduos submetidos ao tratamento de câncer de tireoide com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (131I).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco da aplicação do instrumento WHOQOL-BREF é mínimo, podendo ocorrer desconforto ao responder perguntas. Caso o participante da pesquisa necessite de algum acompanhamento

ANEXO B – TCLE (GRUPO CASO)

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA -
IMEB**ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE
(GRUPO CASO)****INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES EM PADRÕES MOLECULARES NO
PROGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DO CÂNCER DA
TIREOIDE SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM O RADIOFÁRMACO
IODETO DE SÓDIO (^{131}I)**

IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

**Pesquisador(a) responsável: Rafael Martins de Moraes e Izabel Cristina
Rodrigues da Silva**

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O texto abaixo apresenta todas as informações necessárias sobre o que será feito. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará prejuízo.

O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE).

Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.

Antes de assinar, faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo

O objetivo específico deste estudo é avaliar a influência de alterações genéticas e concentrações de proteínas no sangue no tratamento de câncer de tireoide submetido ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio(^{131}I).

Você está sendo convidado a participar exatamente por possuir idade maior que 18 anos, de ambos os sexos, é portador de câncer da tireoide e está em tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (^{131}I) na empresa Imagens Médicas de Brasília(IMEB).

Procedimentos do estudo

Sua participação consiste em assinar o TCLE, coletar cerca de 5 mL de sangue venoso com material adequado, novo e descartável, A sua participação se dará por meio de coleta de sangue total venoso (cerca de 5mL), realizada por um profissional devidamente treinado, com um tempo estimado de 10 minutos para cada visita (a primeira antes da administração do Radiofármaco Iodeto de Sódio (^{131}I), a segunda no dia do pós-dose e a terceira quando o Senhor(a) realizar a etapa o controle da doença).

Será avaliada sua parte genética que está possivelmente relacionada com as alterações para o câncer e problemas na tireoide. Os resultados serão devolvidos pela profa. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, biomédica e geneticista, professora da UnB. Se houver alterações que comprometam sua saúde, você será encaminhado ao serviço de atendimento hospitalar.

Para uma melhor compreensão do estudo, anotaremos do seu prontuário os exames bioquímicos complementares, tais como anti-tireoglobulina, anti-tireoideperoxidase, hemograma, tireoglobulina, TSH, imagens do leito tireoidiano/PCI outros.

Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

A pesquisa será realizada na Empresa IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA – IMEB e as análises laboratoriais no laboratório de análises clínicas da FCE/UnB

Riscos e benefícios

Este estudo possui riscos, entre eles mínimas formações de hematomas ou dor, possíveis infecções e em casos mais raros lesão nervosa e punção acidental arterial.

Medidas preventivas serão tomadas durante a coleta para minimizar qualquer risco ou incômodo. São elas: os materiais de coleta serão adequados ao procedimento, novos e descartáveis. A sala de coleta deverá ser única e

exclusivamente para coleta, permanecendo no local somente o paciente e o flebotomista, com exceções para participantes que necessitam a presença de algum acompanhante, além da sala estar prontamente higienizada. Caso ocorra alguma contaminação, o local deverá ser imediatamente desinfetado, comunicando ao superior imediato do acidente ocorrido.

Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento, você não precisa realizá-lo.

Os resultados desta pesquisa serão compartilhados, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade, com a comunidade científica envolvida sob a forma de publicação de artigos científicos sobre o

assunto, além de contribuir para maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença do câncer da tireoide.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.

Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas.

Os dados e instrumentos utilizados (sangue coletado, exames de imagens, histopatológicos, laboratoriais e prontuário) ficarão guardados sob a responsabilidade dos pesquisadores Rafael Martins de Moraes e Izabel Cristina Rodrigues da Silva com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um

todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/Uniceub, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail cep.uniceub@uniceub.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Eu, _____ RG _____,

após receber a explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos nesta pesquisa concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Este Termo de Consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor(a).

Brasília, _____ de _____ de _____.

Participante

Rafael Martins de Moraes

ANEXO C – TCLE (GRUPO CONTROLE)

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA -
IMEB**ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (GRUPO
CONTROLE)****INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES EM PADRÕES MOLECULARES NO
PROGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DO CÂNCER DA TIREOIDE
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM O RADIOFÁRMACO IODETO DE SÓDIO
(¹³¹I)**

IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

**Pesquisador(a) responsável: Rafael Martins de Moraes e Izabel Cristina
Rodrigues da Silva**

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O texto abaixo apresenta todas as informações necessárias sobre o que será feito. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará prejuízo.

O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE).

Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.

Antes de assinar, faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo

O objetivo específico deste estudo é avaliar a influência de alterações genéticas e concentrações de proteínas no sangue no tratamento de câncer de tireoide submetido ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (^{131}I) e comparar com indivíduos que não serão/não foram submetidos ao tratamento.

Você está sendo convidado a participar exatamente por possuir idade maior que 18 anos, de ambos os sexos, não possuir registro de câncer e não ser submetido ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (^{131}I), não aparentados dos pacientes do grupo caso.

Procedimentos do estudo

Sua participação consiste em assinar o TCLE, coletar cerca de 5 mL de sangue venoso com material adequado, novo e descartável. A sua participação se dará por meio de coleta de sangue total venoso (cerca de 5mL), realizada por um profissional devidamente treinado, com um tempo estimado de 10 minutos.

Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

Será avaliada sua parte genética que está possivelmente relacionada com as alterações para o câncer e problemas na tireoide. Os resultados serão devolvidos pela profa. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, biomédica e geneticista, professora da UnB. Se houver alterações que comprometam sua saúde, você será encaminhado ao serviço de atendimento hospitalar.

A pesquisa será realizada na Empresa IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA – IMEB e as análises laboratoriais no laboratório de análises clínicas da FCE/UnB

Riscos e benefícios

Este estudo possui riscos, entre eles mínimas formações de hematomas ou dor, possíveis infecções e em casos mais raros lesão nervosa e punção acidental arterial

Medidas preventivas serão tomadas durante a coleta para minimizar qualquer risco ou incômodo. São elas: os materiais de coleta serão adequados ao procedimento, novos e descartáveis. A sala de coleta deverá ser única e exclusivamente para coleta, permanecendo no local somente o paciente e o flebotomista, com exceções para participantes que necessitam a presença de algum

acompanhante, além da sala estar prontamente higienizada. Caso ocorra alguma contaminação, o local deverá ser imediatamente desinfetado, comunicando ao superior imediato do acidente ocorrido.

Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento, você não precisa realizá-lo.

Com sua participação nesta pesquisa você poderá compartilhar entre a comunidade envolvida sob a forma de publicação de artigos científico sobre o assunto, além de contribuir para maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença do câncer da tireoide.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.

Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas.

Os dados e instrumentos utilizados (sangue coletado, exames de imagens, histopatológicos, laboratoriais e prontuário) ficarão guardados sob a responsabilidade dos pesquisadores Rafael Martins de Moraes e Izabel Cristina Rodrigues da Silva com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertenceu qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/UniCEUB, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone

3966.1511 ou pelo e-mail cep.uniceub@uniceub.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Eu, _____ RG _____,

após receber a explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos nesta pesquisa concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Este Termo de Consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor(a).

Brasília, _____ de _____ de _____.

Participante

Rafael Martins de Moraes

ANEXO D – PRONTUÁRIO CLÍNICO

Ficha para Dose Terapêutica com Radiofármaco Iodeto de Sódio (¹³¹ I)		
Nome:		
Sexo:		
Telefone para contato:		
e-mail:		
Idade:		
Sexo:	Masculino ()	Feminino ()
Indicação e CID:		
1) História Clínica		
Medicamentos em uso:		
Fumante:	Sim ()	Não ()
Pré-disposição:	Sim ()	Não ()
2) Exames Complementares		
Anti-tireoglobulina:		
Anti-tireoide peroxidase:		
B-HCG:		
Hemograma:		
Leito tireoidiano/PCI:		
Tireoglobulina:		
Outros:		
3) Histopatológico		
4) Ecografia		
5) Relacionado à Dose		
Dose sugerida de tratamento:		
Reposição hormonal:		
Uso do TSHrh		
Data da suspensão do hormônio:		
Início da dieta pobre em Iodo:		