



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA

JÉSSICA NAYANE GOMES DE SOUZA

**POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE DRD3 EM PACIENTES
COM CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE**

Brasília
2022.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS
EM SAÚDE

JÉSSICA NAYANE GOMES DE SOUZA

**POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE DRD3 EM PACIENTES
COM CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr (a). Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Brasília, 2022.

Nayane G de Souza, Jéssica
Polimorfismo genético do gene drd3 em pacientes com carcinoma
papilífero da tireoide
/ Jéssica Nayane G de Souza; orientador Izabel Cristina
Rodrigues da Silva. -- Brasília, 2022.
57 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e Tecnologias
da Saúde) --Universidade de Brasília, 2022.

1. Câncer papilífero da tireoide. 2. Polimorfismo. 3. DRD3
. I. de Cristina R da S , Izabel, orient. II. Título.

JÉSSICA NAYANE GOMES DE SOUZA

POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE DRD3 EM PACIENTES
COM CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

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

DR BRUNO ROGÉRIO DE SOUZA . (MEMBRO 1)
INSTITUTO FEDERAL DE BRASÍLIA - IFB

DRA. (MEMBRO 2) GREICE MARIA R. DE S. GARCIA
CENTRO UNIVERSITÁRIO ESTÁCIO DE RASÍLIA

DRA. DANIELE CASTILHO ORSI (SUPLENTE)
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

A minha amada, querida e grande avó, Benedita Gomes da Silva, in memoriam, que partiu me deixando como herança os princípios e valores de força, respeito e amor, da maneira mais linda e humilde, que em toda sua trajetória de vida, me educou preparando me para trilhar minha caminhada com real garra e perseverança.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar força e sabedoria necessários para concluir esta pesquisa com êxito, mesmo diante da perda incalculável de minha amada e querida vó e de todas as demais dificuldades, me mostrando que com Ele posso sempre superar meus limites e as maiores barreiras impostas pela vida.

À Universidade de Brasília (UnB), à Faculdade de Ceilândia (FCE) juntamente com todo o corpo de docente por me proporcionar oportunidade indispensável e todo aprendizado em toda a Pós-Graduação.

À minha grande mentora e orientadora Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, pelo carinho, aprendizado, suporte, orientação, paciência, compreensão desde quando me confiou a oportunidade em participar deste projeto de pesquisa.

Aos técnicos de laboratório Lorena e Elias por todo auxílio durante os experimentos laboratoriais.

As minhas amigas de laboratório Ligia Canongia, Aline Ribeiro, Ana Caroline Almeida, Jéssica Batalha por me apoiarem sempre, sendo parte de grande importância no desenvolvimento das análises estatísticas do trabalho.

As minhas amigas Kelen Barreto e Marília Garcia, que apoiaram de maneira essencial no desenvolvimento teórico deste trabalho.

Ao CNPq, FAPDF e UnB pelo apoio financeiro.

Aos meus pais, José Nildo e Maria Bernadete; minha tia mãe Alzira Gomes e minha irmã Vanessa Frota, que contribuíram integralmente para minha formação acadêmica e pessoal, com todo amor, carinho, atenção, incentivo, paciência nos meus dias de estresse e apoio incondicional.

À toda minha família e amigos pela compreensão e incentivo, de maneira tão valiosa durante minha pós-graduação.

“De fato a fonte da vida, justiça, virtude e sabedoria está em Deus; mas para nós se trata de uma fonte secreta e inacessível. Todavia uma abundância dessas coisas é exibida a nós em Cristo de modo que nos seja consentido ter refúgio nEle; pois Ele está pronto para fluir até nós desde que abramos um canal pela fé. ... Logo veremos Céu vazio, Terra improdutiva e, em síntese todas as coisas serão nulas em valor se desejarmos ser participantes dos dons de Deus de qualquer outra forma que não por meio de Cristo.”

João Calvino

Mas Deus escolheu as coisas loucas deste mundo para confundir as sábias; e Deus escolheu as coisas fracas deste mundo para confundir as fortes. Para envergonhar os sábios, Deus escolheu aquilo que o mundo acha que é loucura; e, para envergonhar os poderosos, ele escolheu o que o mundo acha fraco. 1º Coríntios

1:27

Improvável mas escolhida, incapaz mas vencedora !

RESUMO

Ao longo do processo de proliferação, as células podem sofrer alterações que por meio de mutações genéticas, podem gerar cânceres, que irão alterar toda a programação normal do desenvolvimento celular. Alterações genéticas e epigenéticas, os chamados polimorfismos genéticos ou mutações, são os responsáveis pelo frequente aparecimento de cânceres. Atualmente em incidência global o câncer de tireoide encontra-se em nono lugar, sendo o câncer endócrino mais comum do mundo. Proteínas biomarcadoras de doenças psicossomáticas, também foram associadas à patogênese de cânceres. Na depressão, os níveis de dopamina estão diminuídos na fenda sináptica, ocorrendo a desregulação dos níveis de TSH (hormônio tireoestimulante), aumentando o risco de câncer de tireoide. Considerando o DRD3, gene receptor dopaminérgico tipo 3, que está associado às emoções e comportamentos e, também ao desenvolvimento de cânceres, localizado na posição 3q13.3 no cromossomo. O polimorfismo Ser9Gly (rs6280) é a variante mais estudada do gene, está localizado no éxon 1, região codante do gene DRD3, trata-se de uma troca nucleotídica de adenina (A) por guanina (G), resultando na substituição dos aminoácidos serina por glicina na posição 9 da proteína DRD3. O objetivo do estudo foi verificar se o receptor de dopamina D3 (DRD3) polimorfismo Ser9Gly (rs6280) afeta a suscetibilidade ao carcinoma papilífero da tireoide e/ou seu prognóstico, bem como as características clínicas dos pacientes. Uma metodologia de estudo descritivo observacional de casos-controle em pacientes com Carcinoma Papilífero da Tireoide, CPT, que foram submetidos à tireoidectomia e ao tratamento com radiofármaco iodeto de sódio (¹³¹I) e voluntários saudáveis não relacionados. A genotipagem DRD3 SNP Ser9Gly (rs6280) foi feita por PCR-RFLP, e os resultados foram observados, compilados e analisados usando o SPSS versão 28.0. As frequências genotípicas dos voluntários saudáveis estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os genótipos e as frequências dos alelos entre os grupos CPT e controle, embora o grupo CPT contasse proporcionalmente com menos alelos S ancestrais em comparação com o polimórfico G. Da mesma forma, não houve associação entre o polimorfismo e as características clínicas dos pacientes com CPT. Em conclusão o polimorfismo DRD3 Ser9Gly (rs6280) não foi associado com a suscetibilidade ao CPT na população brasileira estudada, nem com outras características e prognósticos do CPT. Outros estudos devem ser realizados em outras populações com diferente composição genética para ajudar a compreender os possíveis efeitos.

Palavras-chave: câncer papilífero da tireoide; polimorfismo, DRD3, iodoterapia.

ABSTRACT

During the proliferation process, cells can undergo changes that, through genetic mutations, can generate cancers, which will alter the entire normal programming of cell development. Genetic and epigenetic alterations, the so-called genetic polymorphisms or mutations, are responsible for the frequent appearance of cancers. Currently in global incidence, thyroid cancer is in ninth place, being the most common endocrine cancer in the world. Biomarker proteins of psychosomatic diseases have also been associated with the pathogenesis of cancers. In depression, dopamine levels are decreased in the synaptic cleft, causing dysregulation of TSH (thyroid-stimulating hormone) levels, increasing the risk of thyroid cancer. Considering DRD3, type 3 dopaminergic receptor gene, which is associated with emotions and behaviors and also with the development of cancers, located at position 3q13.3 on the chromosome. The Ser9Gly polymorphism (rs6280) is the most studied variant of the gene, it is located in exon 1, coding region of the DRD3 gene, it is a nucleotypic exchange of adenine (A) for guanine (G), resulting in the substitution of serine amino acids by glycine at position 9 of the DRD3 protein. The aim of the study was to verify whether the dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly (rs6280) polymorphism affects susceptibility to papillary thyroid carcinoma (PTC) and/or its prognosis. Methods: This descriptive observational case-control study included patients with PTC who underwent thyroidectomy and radiopharmaceutical treatment with sodium iodide (¹³¹I) and unrelated healthy volunteers. DRD3 SNP Ser9Gly (rs6280) genotyping was performed by PCR-RFLP, and the results were observed, compiled and analyzed using SPSS version 28.0. Results: The genotypic frequencies of healthy volunteers were in Hardy-Weinberg equilibrium. No statistical difference was found between genotypes and allele frequencies between the PTC and control groups, although the PTC group had proportionally fewer ancestral S alleles compared to the polymorphic G. Likewise, there was no association between the polymorphism and the clinical characteristics of patients with PTC. Conclusion: The DRD3 Ser9Gly (rs6280) polymorphism was not associated with PTC susceptibility in the Brazilian population studied, nor with other characteristics and prognoses of PTC. Further studies should be carried out in other populations with different genetic makeup to help understand possible effects.

Key words: papillary thyroid cancer; polymorphism, DRD3, iodine therapy.

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
ATP - Adenosina trifosfato
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*
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
TNM - Sistema de classificação de tumores malignos. Tumor (T), Linfonodos (N), Metástase (M)
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

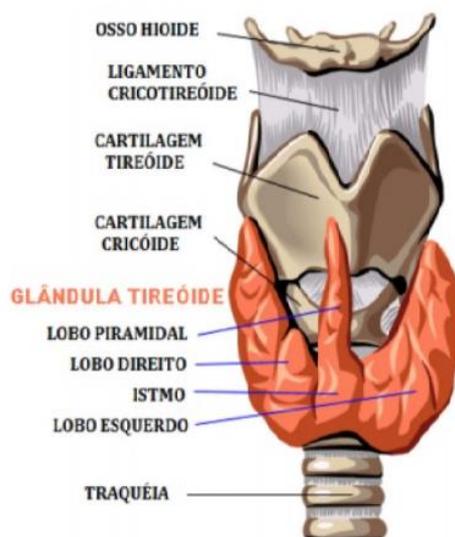
Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE E OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS	13
1.2 CÂNCER DE TIREOIDE	17
1.2.1 EPIDEMIOLOGIA	18
1.2.2. ESTADIAMENTO	20
1.2.3 TRATAMENTO	22
1.2.3.1 Cirurgia	22
1.2.3.2 Iodoterapia com Radiofármaco Iodeto de Sódio (iodo-131)	22
1.2.3.3 Preparo para Iodoterapia	23
1.2.3.4 Definição da dose	23
1.2.3.5 Radioterapia Externa	24
1.2.3.6 Quimioterapia	24
1.2.3.7 PÓS-IODOTERAPIA	24
1.2.3.8 IODO	25
1.3 POLIMORFISMO E GENÉTICA	26
1.4 Gene DRD3	27
1.4.1 DESCRIÇÃO DO GENE E SUA ATUAÇÃO NA FISIOLOGIA HUMANA	27
1.4.2 DOPAMINA NA FISIOLOGIA DO TSH	27
1.4.3 DOPAMINA E SEUS RECEPTORES NO PAPEL DO CANCER	28
2. OBJETIVOS	30
2.1 OBJETIVO GERAL	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Participantes da pesquisa	30
3.2 Métodos de laboratório	31
3.3 Análise estatística	32
4. RESULTADOS	33
4.1 RESULTADO DAS ANÁLISES MOLECULARES	33
5.0 DISCUSSÃO	36
CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	47
ANEXO B – TCLE (GRUPO CASO)	49
ANEXO C – TCLE (GRUPO CONTROLE)	53
ANEXO D – PRONTUÁRIO CLÍNICO	57

1. INTRODUÇÃO

1.1 FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE E OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Figura 1 - Glândula Tireoide



Fonte: Sanar, 2019. (1)

A tireoide pode provocar diversas patologias ocasionadas por disfunções em sua fisiologia, são cerca de 5% dos indivíduos portadores destes distúrbios tireoideanos que desenvolvem um nódulo palpável em algum momento da vida. Bócio, adenoma, tireoidite, câncer é o mais comum os nódulos, são alguns destes acometimentos gerados na tireoide, casos que vem aumentando gradativamente a cada ano (2).

A tireoide é a maior glândula endócrina do corpo humano, localiza-se no plano mediano do pescoço, abraçando parte da traquéia e logo abaixo da laringe, sendo constituída por dois lobos achatados, unidos por uma região central, denominada istmo (figura 1). Histologicamente possui dois tipos de células, as parafoliculares, que produzem a calcitonina e as foliculares, região de maior concentração de iodo e onde são produzidos os hormônios da tireoide (HT). Os hormônios sintetizados pela glândula tireoide são a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) (são formados a partir do aminoácido tirosina), que estão envolvidos na regulação do metabolismo. Quando ocorrem alterações nos níveis destes hormônios a função da tireoide pode ser afetada gerando hiper ou hipotireoidismo, assim como, podendo afetar a morfologia do órgão,

gerando aumento difuso ou nodular, ou mesmo as duas formas (3,4,5).

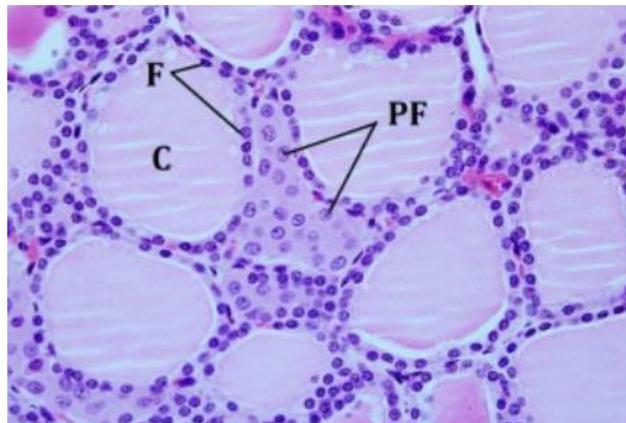
Para que sejam mantidos os níveis ideais de atividade metabólica no organismo, os hormônios da tireoide citados anteriormente, precisam ser continuamente secretados em quantidades exatas; o mecanismo específico de feedback negativo vai atuar sobre o hipotálamo e a hipófise. Secretado pela adenohipófise ou hipófise anterior, o TSH, hormônio tireoestimulante, tem por finalidade, aumentar a secreção de T4 e T3) pela glândula tireoide. A secreção do TSH é controlada por um outro hormônio hipotalâmico, o TRH, hormônio de liberação da tireotrofina (é um tripeptídeo, piroglutamil histidil prolinamida, processado a partir de um grande precursor, o prepro-TRH) chega até a hipófise anterior, através do eixo hipotalâmico-hipofisário, gerando o controle dos níveis de hormônios tireoidianos, que devido a diminuição da secreção de TSH, quando liberados no sistema sanguíneo, T3 e T4 exercem seus efeitos em vários órgãos. Quando percebido pelo organismo alto nível de T3 e T4 no sangue, o hipotálamo libera uma menor quantidade de TRH, conseqüentemente, diminuindo a síntese de TSH, ocorrendo também o oposto quando existir baixa nos níveis de hormônios tireoideanos no sangue, este é o processo de retroalimentação de feedback negativo, responsável por manter os níveis destes hormônios no sangue (6,7).

A tireoide também sintetiza o iodo oxidado, I₃, quando ocorre a fusão, um átomo de iodo fornece Monoiodotirosina T1, produzindo na segunda iodetação a Diiodotirosina T2, formando o T4, união de duas moléculas de T2 e, o T3, a união de uma molécula de T1 com outra de T2. A glândula tireoide também produz a calcitonina, hormônio importante para a metabolização do cálcio. As paratireoides, situam se atrás da tireoide e são responsáveis por atuar no metabolismo do cálcio (8).

O folículo tireoideano, uma unidade morfofuncional, são as células foliculares que compõem o aspecto estrutural da tireoide, desempenhando o papel receptor de TSH, que estimula a secreção e síntese dos hormônios da tireoide. As células foliculares se encontram na superfície basal, em contato direto com a corrente sanguínea. No núcleo periventricular (PVN) do hipotálamo, onde é liberado o TRH diretamente para a glândula pituitária anterior, é estimulada a liberação do TSH, projetando neurosecretores na circulação portal hipofisária. Em seguida, o TSH chega até a glândula tireoide pelo sangue e se liga ao receptor do hormônio liberador da tireoide o TSH-R, na região basolateral folicular tireoideana. Este receptor quando acoplado à proteína G, ativa a adenilatociclase, uma enzima que catalisa a hidrólise de ATP

(adenosina trifosfato), elevando os níveis de concentração de AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico), um nucleotídeo sintetizado no interior da célula a partir do ATP. Esta elevação de AMPc, ativa as células foliculares da tireoide, incluindo a ativação da enzima tireoideana peroxidase (TPO), captação de iodo da corrente sanguínea e síntese da tireoglobulina (9).

Figura 2 - Corte histológico de uma tireoide. Foliculos com parede formada por epitélio simples cúbico



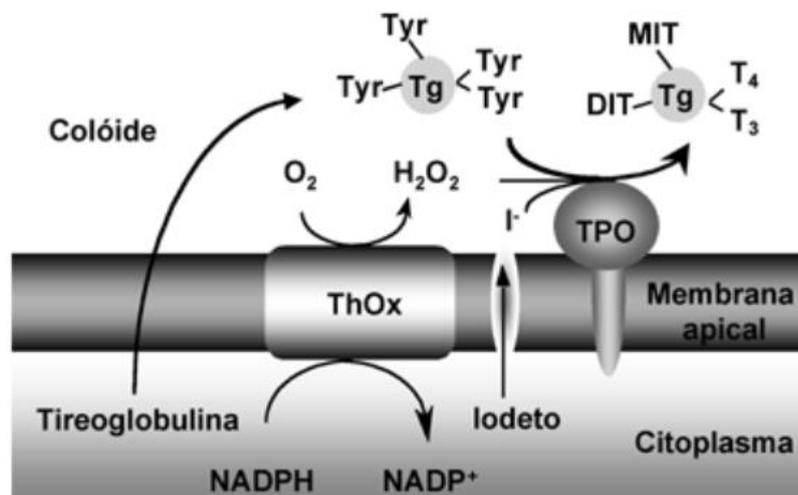
Legenda: F - Células Foliculares / C - Colóide / PF - Células Parafoliculares
 Fonte: Sanar, 2019.(1)

O iodo localizado na membrana basal da célula, é captado pelo cotransportador Na^+/I^- (NIS – simporte de sódio e iodeto), transporta 1 íon de iodeto para 2 íons de sódio para o plasma (vai contra o gradiente negativo de concentração). Esta ação NIS de transporte, é ocasionada devido a bomba de Na^+/K^+ ATPase que por difusão facilitada bombeia sódio para fora da célula. O iodeto é transportado para fora das células tireoideanas através da membrana apical, em direção ao lúmen folicular, passando por uma molécula que irá realizar este cotransporte de íons cloreto-iodeto, a pendrina, tornando-se um canal aniônico. Ainda no lúmen folicular, existe pouco iodeto, (iodo inorgânico) por ser oxidado rapidamente pela TPO (enzima peroxidase tireoideana) que na presença de peróxido de hidrogênio (formado pela enzima duoxidase ou DUOX) catalisa esta oxidação do iodeto, atuando como doador de oxigênio para esta reação oxidativa. Dentro da membrana apical, já se encontram a pendrina, TPO e DUOX fazendo com que a oxidação do iodeto se ligue diretamente à tirosina. Após oxidado, o iodo torna-se organificado no lúmen, por ação da TPO, sendo acoplado a um resíduo de tirosina que está na molécula de tireoglobulina, afirmando

que os hormônios tireoideanos são formados no interior das moléculas de tireoglobulina. A tirosina iodada torna-se monoiodotirosina, MIT, em seguida diiodotirosina, DIT. Em seguida, MIT+DIT formam triiodotironina (T3). DIT+DIT podem acoplar-se formando tiroxina (T4). A tireoglobulina, precisa ser clivada em T3 e T4 para estes hormônios se tornarem livres e serem liberados na circulação. Será o TSH o principal estimulador desta liberação, com isso enzimas desidases de tirosina clivam o iodo dessas ligações moleculares, permitindo que este iodo seja reciclado para a glândula tireoide, voltando a exercer função na síntese dos hormônios tireoideanos (figura 3) (9,11).

Os efeitos biológicos gerados pelos hormônios da tireoide, também serão ocasionados através de interações com receptores nucleares, situados em locais específicos do DNA, gerando controle de síntese de proteínas específicas por ativação ou inibição de genes alvos. Não obstante, outras ações dos hormônios da tireoide sugerem envolvimento não genômico por desencadear efeitos muito rápidos, minutos ou segundos (10).

Figura 3 - Organificação do iodo na membrana apical da célula folicular



Legenda: tireoideana. Tg- tireoglobulina / TPO - tireoperoxidase / ThOx - oxidase tireoideana

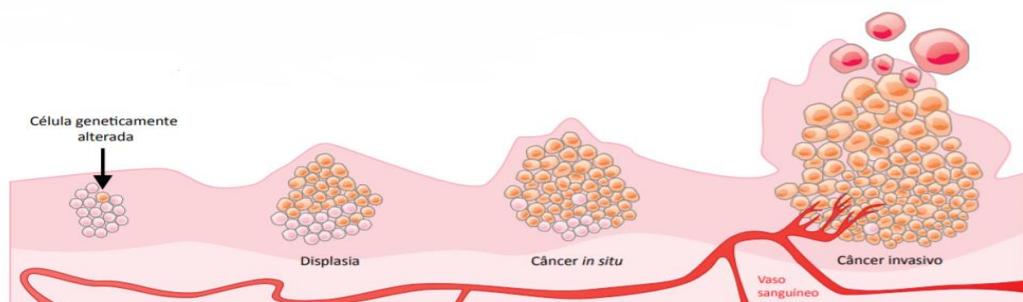
Fonte: Mário Vaisman, Doris Rosenthal e Denise P Carvalho, 2004. (11)

1.2 CÂNCER DE TIREOIDE

O câncer pode ser classificado como um conjunto de mais de 100 doenças que possuem o crescimento desordenado de células, que vem invadindo tecidos e órgãos vizinhos. Um processo contínuo e natural que leva as células normais, a se multiplicarem de forma ordenada, porém em alguns casos, algumas nunca se dividem, a exemplo, os neurônios. Já outras, como as células do tecido epitelial, se dividem continuamente. Entende-se então, que a proliferação celular, não seja necessariamente, a presença de uma malignidade, sendo uma resposta de necessidade específica do organismo. As células cancerosas possuem um crescimento diferente das células normais, em vez de morrerem, continuam seu crescimento incontrolável dando forma a outras células anormais. Em algum momento da vida poderá existir essa anormalidade, ocasionando diversos transtornos funcionais, o câncer é um destes transtornos. O câncer é caracterizado pela perda do controle da divisão celular com capacidade de invasão em outras estruturas orgânicas. A proliferação celular pode ser controlada ou não controlada. O crescimento controlado será um aumento local e limitado a um número de células e tecidos, são células normais com pouca alteração em sua forma e fisiologia, podendo ter efeito reversível, são as hiperplasias, metaplasias e displasias (figura 4) (12).

A glândula tireoide pode ser palco de várias neoplasias, desde sarcomas, linfomas, teratomas à carcinomas epidermóide, sendo também, local de metástases de tumores malignos de outras regiões, mama, pulmões, rins, entre outros órgãos (13).

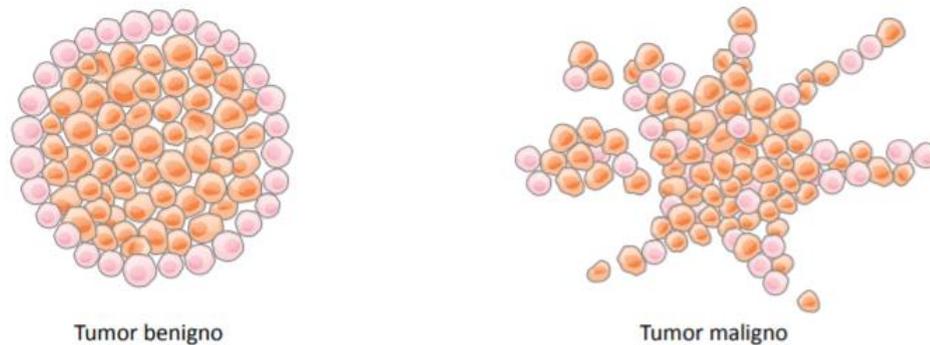
Figura 4 - Tipos de Crescimento celular



Fonte: INCA, 2020 (12)

No crescimento não controlado, encontra-se um tecido de massa anormal, com desenvolvimento autônomo, são as neoplasias, também chamadas de tumores. As neoplasias podem ser classificadas em benignas ou malignas, em que o primeiro tem expansão lenta e limites nítidos, mesmo não invadindo tecidos vizinhos podem comprimir órgãos lateralizados; a exemplos são os lipomas, com origem em tecidos de gorduras; o mioma, se origina no tecido muscular liso; e o adenoma, o tumor benigno originado das glândulas. Já as neoplasias malignas, são autônomas, tendo a capacidade de invadir tecidos vizinhos e provocar as chamadas metástases, são resistentes a tratamentos e levam à óbitos (figura 5) (11 e 12).

Figura 5 - Tipos de tumores



Fonte: INCA, 2020 (12)

As células foliculares podem originar os cânceres bem diferenciados (papilífero e folicular); já nas parafoliculares, originam o câncer medular (4).

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Atualmente o câncer de tireoide corresponde a 1% das neoplasias malignas, sendo mais frequente em tumores endócrinos malignos. Apesar do crescente número dos casos de câncer de tireoide, sua etiologia ainda é pouco conhecida. Não obstante, diferenças nos índices de incidência internacional apontam para fatores de estilo de vida, ambientais ou dieta, que contribuem significativamente para o desenvolvimento do câncer de tireoide (14).

Segundo o INCA o câncer é um dos problemas mais complexo de saúde pública, considerando a magnitude epidemiológica, social e econômica. Pelo menos um terço dos novos casos que ocorrem a cada ano poderiam ser prevenidos, sendo esta prevenção e controle prioridade para o Ministério de Saúde (12).

Os casos de carcinoma diferenciados de baixo risco se manifestam em cerca de 10% de pacientes com recidiva tumoral, embora apresentem resultados excelentes frente ao tratamento, e apenas 2% pode vir a óbito por tumor tireoideano. Os casos de alto risco possuem uma sobrevida de 10 anos, variando em casos entre 0% e 60%. Já para os carcinomas indiferenciados, ou ditos, anaplásicos, acompanhados de um mal prognóstico e descontrole da doença tendo como consequência a morte, ocorrendo pouco tempo após o diagnóstico (13).

Em 2018 foram constatados 567 mil novos casos de câncer de tireoide no mundo, ocupando a nona posição em cânceres mundialmente, o equivalente a 3%. Cerca de 35.575 óbitos apresentados em 141 mil novos casos. No Brasil foram 748 óbitos por câncer de tireoide no ano de 2018, evidenciados em 509 mulheres e 239 homens, devido o hormônio estrogênio, as mulheres são mais suscetíveis a desenvolverem esta malignidade, pois este hormônio estimula a proliferação de células tireoideanas, inclusive o acometimento por nódulos. Carcinoma medular pode se apresentar de variadas formas, inclusive familiar, estando associada a tumores malignos ou benignos, na forma bilateral, situação comumente conhecida como Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla, MEN, tipo II, apresentando feocromocitoma (tumores que sintetizam catecolaminas, apresentando cromafins, (células neuroendócrinas, em sua composição) e hiperplasia das paratireoides. Normalmente o tumor modular é detectado devido sua produção de Calcitonina, agindo como marcador biológico prévio, podendo chegar a 50% os casos de metastases cervicais. Após o diagnóstico a sobrevida de 5 anos pode variar entre 40% a 95% (14).

1.2.2. ESTADIAMENTO

As extensões dos tumores devem ser classificadas e o método utilizado é o estadiamento, o que irá constatar a evolução da doença. O estadiamento pode ser clínico ou patológico, avaliando o grau de disseminação, permitindo ao médico oncologista, determinar um tratamento mais específico a cada paciente. Este sistema de estadiamento foi preconizado pela União Internacional Contra o Câncer, UICC, o sistema TNM de classificação de tumores malignos. Essa classificação é baseada na extensão anatômica da doença, considerando características do tumor (T), características dos linfonodos e do órgão em de localização do tumor (N), presença ou ausência de metástase (M), os 3 parâmetros recebem graduações, T0 a T4, N0 a N3, M0 a M1 (12).

Uma abordagem quantitativa com base na histologia, idade, metástases linfonodais, tamanho do tumor e extensão extratireoideana, foi desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer* (AJCC/UICC) denominado TNM, um sistema de estadiamento que avalia os estágios da doença, categorizando os pacientes para o risco de morte por câncer de tireoide. A medida que surgem novos estudos são incorporados resultados de testes moleculares, ainda não totalmente correlacionados ao risco de morte, necessitando de revalidações de combinações de marcadores potenciais para o prognóstico promissor da doença (Tabela 1 e 2) (15,16, 17).

Tabela 1 - 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 à tireoide ou qualquer tumor de tamanho com a mínima extensão ex extratireoidiana (extensão para esternotireoidi 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 de nervolaríngeo.
T4b	Tumor de qualquer tamanho, invadindo a fascia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou envolvendo a artéria carótida.
Nx	Linfonodos regionais não avaliados
N0	Ausência de metástases nos linfonodos regionais
N1a	Metástase linfática em nível VI pré-traqueal paratraqueal e nódulos linfáticos pré-laríngeos
N1b	Metástase unilateral, bilateral ou contralateral cervical de nível I,II, III, IV ou V, ou linfonodo retrofaríngeo ou mediastinal superior de nível VII
M0	Ausência de metástases
M1	Presença de metástases

American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ª Edição (17)

Tabela 2 - 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, T4a, N1b, M1, N0, N0, N1
IVb		T4b, qualquer N, M0
IVc		Qualquer T, N, M1

Fonte: MORAES, 2018 (18)

1.2.3 TRATAMENTO

1.2.3.1 Cirurgia

Apresentado pela ATA (Associação Americana de Tireoide), a indicação cirúrgica ocorre, por conta do risco da doença quando a citologia for indeterminada e o tumor for >4cm, quando há suspeita de carcinoma papilífero da tireoide indicado na biopsia, independente do tamanho tumoral, tireoidectomia ou lobectomia, considerando a redução de morbidade não apenas na retirada do tumor em sua forma primária com metástases locoregionais, as condutas serão também baseadas no prognóstico e recorrência da doença (19).

1.2.3.2 Iodoterapia com Radiofármaco Iodeto de Sódio (iodo-131)

Segundo a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 medicamento será definido por qualquer produto farmacêutico que foi elaborado e obtido tecnicamente, objetivando uma atividade profilática, curativa e paliativa, considerando ainda aqueles para fins de diagnóstico. Em concordância, radiofármacos, são medicamentos, para fim diagnóstico ou terapêutico, em sua forma usual, terão um ou mais radionuclídeos (20).

A iodoterapia se enquadra nos dois grupos aos quais pertencem os radiofármacos, a finalidade diagnóstica, que avalia toda a fisiologia e anatomia de qualquer tecido e órgão e a finalidade terapêutica, que assume o tratamento de determinada patologia. A exemplos do uso da iodoterapia serão: radioablação, que destroi o que restou do tecido glandular após o procedimento cirúrgico, atingindo também metástases proximais ou distais (21).

A iodoterapia será indicada para os casos de pacientes que fizeram a retirada total da tireoide, sem risco de uma nova intervenção cirúrgica, não obstante, que possuam risco alto ou intermediário para a recidiva da doença, ainda assim, devem ser apontados os efeitos adversos que geram alterações transitórias da função gonadal, xerostomia e xerofthalmia, menopausa adiantada, depressão medular que poderá gerar anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucemia aguda, assim como tosse e dores de garganta constantes, tireoidite, gastrite, a possibilidade de um segundo câncer (22).

Alguns quesitos serão avaliados pelo médico para verificar a real necessidade

do paciente para a iodoterapia, considerando o estado clínico, extensão da cirurgia, doença residua ou metastática, data e resultado de diagnósticos histopatológicos, complicação, tamanho tumoral, medicações e hormônios em uso (levotiroxina) que possam interferir na eficácia do tratamento, fatores de risco mediante exposição ao contraste por iodo (23)

O iodeto de sódio (ioso-131), quando administrado, mesmo que na apresentação de solução ou cápsula, é absorvido no trato gastrointestinal sendo redistribuído para tireoide e rins, tendo menor biodisponibilidade nas extensões da mucosa gástrica e nasal, glândulas salivares. Ao chegar na tireoide as células epiteliais, por transporte ativo, removem da circulação sanguínea o iodeto, sendo oxidado a iodo no tecido folicular, que será ligado aos resíduos de tirosil da tireoglobulina. Com meia vida de aproximadamente 8 dias, a emissão de radiação gama torna o iodeto de sódio o radiofármaco teranóstico, que em atividade tem gera a função diagnóstica ou de tratamento (24).

1.2.3.3 Preparo para Iodoterapia

A finalidade do preparo para seguir com a iodoterapia consiste na captação efetiva do radiofármaco, com isso o foco principal é o aumento das dosagens de TSH, isso pode ser adquirido pelo simples interrupção da levotiroxina, gerando o hipotireoidismo endógeno, ou mesmo pela administração de TSH recombinante humano. Para o procedimento de iodoterapia-131, 1 ampola de TSH recombinante será administrada via IM, consiste em 0,9mg, durante dois dias. acrescida da atividade de iodo- 131, por 24 horas,após a segunda dosagem do TSH recombinante. A dieta do paciente deverá possuir uma dose diária de iodo abaixo de (50mcg/dia) e TSH acima de 30 mUI/l (22).

1.2.3.4 Definição da dose

A dosagem para a iodoterapia varia de acordo com o estágio de doença de cada paciente, por exemplo, indivíduos com baixo risco e recorrencia de doença, 30 mCi de iodo-131 é eficaz para ablação, sendo 100 mCi para células remanescentes. Indivíduos que não apresentam doença entre mas possuem risco alto ou intermediário, serão indicados 100 mCi. Incidencia de persistencia tumoral locorregional, sem

possibilidade cirúrgica, indicação de 100 ou 150 mCi. Casos de metástases distantes confirmadas em adultos, atividade superior à 200 mCi (22).

1.2.3.5 Radioterapia Externa

Apesar de inúmeras controvérsias relacionadas a eficácia da prática da radioterapia, ainda assim, pacientes de um estudo, com extensão tumoral extratireoideana, obtiveram êxito com a radioterapia externa, no controle da doença e sobrevida. Por conseguinte, compreende-se que a radioterapia é recomendada para casos com pacientes com idade acima dos 45 anos, com excesso tireoideano, resíduo tumoral, disseminação linfonodal e pacientes sem resposta a iodoterapia (19,25).

1.2.3.6 Quimioterapia

Como medida paliativa, em 25% dos casos em pacientes sintomáticos, a quimioterapia antineoplásica poderá ser inserida no tratamento, em casos de CDT recorrente inoperável ou metastático, folicular ou misto, sem apresentação de radiofármaco iodo-131. A dexorrubicina é o fármaco de primeira indicação para o tratamento de forma paliativa, com resposta de 31% e sobrevida em 2 anos de 15%, não sendo recomendado para casos de carcinoma diferenciado da tireoide (19).

1.2.3.7 PÓS-IODOTERAPIA

Pacientes com metástase serão submetidos à supressão de TSH, gerando inibição do crescimento tumoral e progressão da patologia (22). O procedimento denominado PCI-pós, ao qual o paciente será submetido após a iodoterapia, deverá ser realizado 7 ou 10 dias após a administração do radiofármaco. Neste momento será possível a identificação de possíveis focos desconhecidos, avaliando a eficácia ao qual ocorreu o tratamento inicial, sendo necessárias possíveis intervenções alterações de conduta e dosagens. A cada 6 meses serão necessárias dosagens de tireoglobulina após a tireoidectomia, o marcador deverá estar indetectável, do contrário, seja um alerta para uma recidiva da doença (Tabela 3) (19, 26, 27).

Tabela 3 - Reavaliação após o tratamento inicial.		
Resposta excelente a 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 > 10 ng/ml
Us servical sem evidência	Us servical com alterações não específica ou linfonodos estáveis < 1 cm.	Tg em elevação
Exame de imagem ou de medicina nuclear negativo	Exame de imagem ou de medicina nuclear negativo com alterações não específicas, porém não completamente normal.	Evidência de doença persistente ou novas lesões em exames de imagem ou de medicina nuclear.

Tuttle RM, 2010 (26). Legenda: Tg (tireoglobulina); US (ultrassonografia).

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 (19).

1.2.3.8 IODO

Dados da OMS mostraram ingestão excessiva de iodo em alguns países, riscos estão envolvidos neste excesso, tais como hiper ou hipotireoidismo, cânceres e doenças autoimunes da tireoide, atraindo um maior monitoramento para garantir uma ingestão adequada sem acometimentos à saúde (28, 29).

A recomendação da OMS é 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, com isso o corpo humano recicla o ion de iodo I⁻ ou simplesmente o compostos de iodo na dieta por desalogenação (30)

1.3 POLIMORFISMO E GENÉTICA

Ao conjunto de genes onde estão todas as informações para fisiologia e construção do organismo dar-se o nome de genoma humano. Estas informações são codificadas pelo DNA, ácido desoxirribonucleico, formado por 4 bases nitrogenadas, ligadas paralelamente, adenina e timina; citosina e guanina. O projeto Genoma Humano surgiu com a finalidade de identificar doenças, a exemplo, o câncer de tireoide, por meio dos dados codificados pelo DNA, informações são traduzidas possibilitando o conhecimento da origem de várias doenças (31)

Genes são moléculas constituídas por DNA, uma extensa sequência de nucleotídeos onde podem ser encontradas variações de forma estável na população em geral, sendo definidas por polimorfismos genéticos (32).

Os polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA que podem criar ou extinguir sítios de reconhecimento de enzimas de restrição e parecem estar associados a apenas uma base (33).

Os SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms, polimorfismo de nucleotídeo único) são alterações de um em cada mil pares de bases, chamado de mutação pontual, responsável por gerar inúmeras patologias. Com o Projeto Genoma Humano mais de quatro milhões de SNPs foram identificados. Esta mudança pode levar à troca de aminoácido na proteína codificada pelo gene na maior ou menor taxa de expressão da proteína normal, alterando a funcionalidade do gene; variações superiores a 1% dos indivíduos de uma espécie, apresentando variações nas sequências codificadoras de um gene específico se reproduz em fenótipos diferentes, considerados polimorfismos genéticos (34).

A frequência de alelos heterozigotos para o polimorfismo genético ocorre em mais de 1% da população. Algumas dessas alterações ocorrerão em sequências não codificadoras do gene, que na maioria dos casos não terão efeito em suas funções; outras ocorrerão em sequências codificadoras, levando à produção de proteínas defeituosas. Deste modo, em alguns casos o polimorfismo genético pode aumentar a suscetibilidades as patologias (35).

Do ponto de vista genético, é fundamental compreender a complexidade de uma doença com base em uma abordagem sistemática, orientada pelas diferenças genéticas existentes, associando-as à fatores externos e internos dos indivíduos, sendo eles: fatores ambientais, alimentação, estilo de vida, histórico clínico familiar,

tabagismo, álcool, idade, patologias, etc, proporcionando maior compreensão das doenças a nível individual (36).

1.4 Gene DRD3

1.4.1 DESCRIÇÃO DO GENE E SUA ATUAÇÃO NA FISIOLOGIA HUMANA

O gene DRD3 é expresso nas áreas límbicas do cérebro contribuindo para as ações cognitivas, emocionais e endócrinas; com o polimorfismo nucleotídeo SNP funcional, Ser9Gly (rs6280), tem a capacidade de produzir uma proteína com afinidade e poder de se ligar a dopamina em seu estado de alteração. A substituição nucleotídica gerada neste polimorfismo, irá produzir autoreceptores D3 que além de possuírem maior afinidade dopaminérgica, farão sinalização intracelular (37).

O receptor de dopamina D3 (DRD3), expresso nas regiões mesolímbicas do cérebro, região esta, associada às emoções e comportamentos, é codificado pelo gene DRD3, localizado na posição 3q13.3 no cromossomo. O polimorfismo Ser9Gly (rs6280) é a variante mais estudada do gene e está localizado no éxon 1, região codante do gene DRD3. Trata-se de uma troca nucleotídica de adenina (A) por guanina (G), resultando na substituição dos aminoácidos serina por glicina na posição 9 da proteína DRD3 gene receptor dopaminérgico tipo 3, sendo esta variação do sítio polimórfico, que irá gerar maior afinidade dopaminérgica, ampliando a sinalização intracelular da dopamina (38).

Atualmente, estudos moleculares atribuíram epidemiologicamente o polimorfismo Ser9Gly com risco aumentado para a esquizofrenia, não obstante, alguns autores, definiram que Ser9Gly não estaria associado à doença, diante disso, atribuiu-se que esse potencial viés, está relacionado ao pequeno tamanho das amostras, considerando ainda, a origem genética de cada população em estudo (37).

1.4.2 DOPAMINA NA FISIOLOGIA DO TSH

Quando associada aos seus receptores, a dopamina (DA), 3 hidroxitiramina, executam sinalizações que atribuem funções como regulação do sono, alimentação, mecanismos cognitivos, atenção e atividades mentais, regulação hormonal, olfato, visão. Cumprindo seu papel de neurotransmissor de catecolaminas, também atua como precursor de norepinefrina e epinefrina (39).

Algumas proteínas biomarcadoras de doenças psicossomáticas, foram associadas à patogênese de muitos cânceres, considerando sua progressão e prognóstico. Os glicocorticóides fazem a supressão da secreção do TSH e a dopamina regula os níveis deste hormônio tireoestimulante. Na depressão, como os níveis de dopamina estão diminuídos na fenda sináptica, conseqüentemente ocorre a desregulação dos níveis de TSH, aumentando o risco de câncer de tireoide (40).

O TSH definido como um hormônio glicoproteico, é produzido pela hipófise. Esta produção, ocorre através de um estímulo gerado pelo TRH, o hormônio liberador de tirotropina, um neuropeptídeo, produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo por neurônios. Ao adentrar na circulação o TSH atinge a glândula tireoide se ligando ao seu receptor TSHR estimulando a mobilidade do iodo e produção de T4 e T3. Esse mecanismo ocorre na membrana basolateral das células foliculares tireoideanas. T3 e T4 atingem as células da hipófise anterior, executando feedback que interrompe a síntese de TSH, por meio dos mecanismos negativos das subunidades do TSH, alfa e beta, de tal maneira, T3 e T4 diminuem a síntese de TRH na região hipotalâmica neural. A supressão de TRH e TSH pode ocorrer quando há um aumento dos hormônios da tireoide, T3 e T4, gerando o hipertireoidismo. Outros hormônios esteroidais exógenos, assim como a dopamina, contribuem também para a supressão de TRH e TSH. O hipotireoidismo vai gerar o inverso, elevando os níveis de TSH (41).

A dopamina regula o TSH através do eixo hipotálamo hipófise, inibindo diretamente a secreção do TSH, regulando os níveis de TSH em pacientes com hipotireoidismo, por exemplo, que estão com níveis elevados de TSH (42).

A dopamina também pode ser alterada mediante a exposição ambiental ou ocupacional a altos níveis de Mn (manganês). Envolvidos diretamente com o neurodesenvolvimento e modulação do TSH, a dopamina e seus receptores, quando alterados por exposição excessiva ao Mn, sugerem resultados patológicos por alteração de hormônios tireoideanos (43).

1.4.3 DOPAMINA E SEUS RECEPTORES NO PAPEL DO CANCER

Quando se liga aos receptores dopaminérgicos na membrana pós- sináptica e aos seus autoreceptores na membrana pré-sináptica, a dopamina age com um

neurotransmissor (37).

Um estudo recente mostrou que, os receptores de dopamina estão associados à regulação do comportamento do tumor cancerígeno, como morte, proliferação, invasão e migração das células tumorais podendo também limitar o progresso do tumor por meio da ativação da imunidade tumoral (44).

Nas últimas décadas, muitas têm sido as descobertas frente ao neurotransmissor dopamina, e função de sinalização associada aos receptores em processos patológicos e normais, incluindo tumorais. A dopamina, pertence a família das catecolaminas e evidências de anos de estudos, sugerem sua forte ligação com o câncer, caracterizando seu potencial frente ao tratamento antitumoral. Os receptores de Dopamina (DRs) atuam em inúmeras células autoimunes, regulando diferenciação e ativação, mecanismos que exercem relevância nos processos de imunoterapia anticâncer. Apesar de um processo com custo elevado e tantas vezes sem sucesso, o reaproveitamento de drogas dopaminérgicas possui eficácia potencialmente positiva para terapias tumorais. Não obstante, são necessários dados mais claros que fundamentem o mecanismo de ligação que envolve DRs e o câncer (39).

Outro estudo observou que os receptores da dopamina exercem papel fundamental na regulação da morte de células tumorais, autofagia de morte induzida, ferroptose, apoptose, afetando não apenas a movimentação tumoral como também, contribuindo para a limitação do seu progresso ativando a imunidade tumoral. São cinco os tipos de receptores de dopamina, DRs, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5. Podem ser divididos em DRs semelhantes a D1 e os semelhantes a D2, podem ser diferenciados quanto a estrutura genética e celular, onde os DRs do tipo D2 possuem terceira alça citoplasmática maior com calda curta no terminal carboxil. Em regiões de codificação D1 não terá íntron diferente de D2, DRD3 terá três íntrons, codificando proteínas não funcionais e gerando variantes *splicing*. Um estudo *in vivo*, concluiu que a dopamina tem o poder de suprimir a progressão cancerígena, induzindo a apoptose em células leucêmicas, reduzindo a frequência de células tronco com câncer também induzidas à apoptose. Combinada ao sunitinibe a dopamina potencializa o efeito desta droga no câncer de mama quando há resistência terapêutica (44).

Outro estudo indicou que o nível de dopamina foi menor nos tecidos cancerígenos gástrico em humanos e ratos, quando comparados com tecidos normais, compreendendo que, uma dose não tóxica de dopamina pode inibir o crescimento do câncer gástrico e a angiogênese, aumentando ainda, a eficácia de drogas

anticancerígenas, dados estes relatados em camundongos com com câncer de cólon e de mama (44).

Dois compostos antagonistas de DRD3, SRI-21979 e SRI-30052, tiveram atividade de penetração potencial na barreira encefálica, contribuindo para uma possível janela terapêutica. Considerando que níveis altos de DRD3 foram associados, com um prognóstico ruim de tumores primários, dados do *The Cancer Genome Atlas* concluíram que antagonistas de DRD3 são eficazes no Glioblastoma de tumor cerebral com resistência à quimioterapia com temozolomida, sendo os antagonistas de DRD3 uma possibilidade terapêutica anticâncer (45).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação entre o polimorfismo no receptor D3 da dopamina e a susceptibilidade ao CPT bem como as características clínicas de pacientes atendidos em serviço de saúde localizado no Distrito Federal (Brasil)

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Efetuar a genotipagem destes pacientes por meio da estratégia PCR-RFLP para análise do polimorfismo da região codante do gene do receptor D3 da dopamina (*DRD3 Ser9Gly ,rs6280*) em amostras de sangue periférico;
- Associar a presença deste polimorfismo e a susceptibilidade ao câncer de tireoide;
- Analisar a associação do polimorfismo estudado com manifestações clínicas, acompanhamento, tratamento, prognósticos e estadiamento da doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Participantes da pesquisa

Por se tratar de um estudo observacional, descritivo e transversal, os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos. Um tamanho de amostra de

12 participantes foi calculado pelo software Raosoft (Sample Size Calculadora), estimando uma prevalência de 1% de câncer de tireoide entre os tipos de câncer na população adulta (n= 8.450 pacientes) do Distrito Federal, Brasil, erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 95% (IC). Assim, 30 pacientes com CPT e 18 controles saudáveis não relacionados foram submetidos à análise DRD3 SNP Ser9Gly (rs6280). O grupo caso (CPT) foi composto por 19 mulheres e 11 pacientes do sexo masculino CPT, na proporção de 2:1. A média de idade foi de $47,7 \pm 12,4$ anos. O grupo controle, por outro lado, consistiu de 18 voluntários saudáveis pareados e não relacionados ao grupo caso (12 mulheres e 6 do sexo masculino, com média de idade de $51,2 \pm 6,3$ anos).

Todos os pacientes com CPT estudados eram residentes do Distrito Federal, Brasil, e foram submetidos à tireoidectomia e radioiodo (^{131}I) em um serviço privado de saúde do Distrito Federal. Participantes de ambos os grupos foram excluídos se: tivessem menos de 18 anos de idade, tivessem diagnóstico de câncer de tireoide, mas não fossem elegíveis para radioiodoterapia, e se o participante, ou seu representante legal, não consentisse em participar da pesquisa.

O Comitê de Ética do UNICEUB aprovou este estudo sob CAAE nº 57382416.6.0000.0023, e todos os participantes da pesquisa tinham história clínica detalhada e sua evolução resultante acompanhada.

3.2 Métodos de laboratório

Amostras de sangue periférico em jejum (10 mL) foram coletadas em tubos de EDTA e o DNA genômico foi extraído usando o método da coluna de centrifugação com o kit de extração de DNA genômico de sangue total (Kit Mini Invisorb Spin Blood da Invitex (250), Catálogo nº CA10-0005, lote nº 1031100300) de acordo com o instruções do fabricante. A concentração de todas as amostras de DNA foi uma média de 20 ng/ μL .

A genotipagem do SNP Ser9Gly (rs6280) do DRD3 foi realizada pela análise baseada na reação em cadeia da polimerase no polimorfismo do comprimento do fragmento (PCR-RFLP). Os primers utilizados foram para frente 5'-GCTCTATCTCCAACTCTCACA - 3 e reverso 5'-AAGTCTACTCACCTCCAGGTA - 3 (10).

As condições de termociclagem foram 93°C/3 min (desnaturação inicial), seguida

de 30 desnaturações ciclos a 93°C/30s, sucedidos por 56°C/30s para o anelamento dos primers e 72°C/30s para os fragmentos extensão. A extensão final foi realizada a 72°C/8 min. Esses primers amplificaram um fragmento de DNA de 304 pb que foi então digerido usando a enzima de restrição Mlsl (MscI) (Invitrogen, código de catálogo: ER1211). Essa digestão foi realizada em banho-maria a 37°C por 1 hora e meia e então revelado através de gel de agarose a 3%, corado com brometo de etídio usando o transiluminador. Foi observado o seguinte padrão genotípico: o polimórfico GG homocigoto com duas bandas (206 bp e 98 bp), o heterocigoto SG com três bandas (304 bp, 206 bp, e 98 pb), e o ancestral homocigoto SS com apenas uma banda de 304 pb.

3.3 Análise estatística

As frequências alélicas e genotípicas foram estimadas por contagem direta e expressas em porcentagem. O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) testou a aptidão do genótipo no grupo controle. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher e o odds ratio (OR) foram aplicados para comparar as distribuições de frequência, analisar possíveis associações com os alelos e genótipos entre os dois grupos avaliados (caso e controle), e descreveu suas estatísticas resumidas. O teste de Kruskal-Wallis comparou as frequências genotípicas de pacientes com CPT com suas características clínicas: tireoglobulina, TSH e IMC. O teste exato de Fisher e o OR foram usados para analisar a associação entre a distribuição de antitireoglobulina (UI/mL), sexo biológico e dose do radiofármaco administrado. As análises estatísticas foram realizadas com SPSS (versão 28.0.0.0, SPSS, Chicago, IL, EUA) para Windows, adotando um nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADO DAS ANÁLISES MOLECULARES

A Tabela 4 descreve o polimorfismo do Receptor de Dopamina D3 (DRD3) Ser9Gly (rs6280) frequências genóticas e alélicas. A maioria dos participantes do grupo de casos tinha pelo menos um alelo mutado (79,3%, N = 23). Notavelmente, o grupo CPT teve proporcionalmente menos alelos S ancestrais em comparação com o grupo polimórfico G (48,3% versus 51,7%), e esse cenário se inverte no grupo controle (55,6% versus 44,4%), respectivamente. No entanto, não foi encontrada diferença estatística entre as frequências de genótipos e alelos dos dois grupos avaliados. A distribuição do genótipo do grupo controle obedeceu ao Hardy-Weinberg princípio (P= 0,159).

As características clínicas dos pacientes com CPT analisadas em relação ao polimorfismo foram a concentração de tireoglobulina (ng/mL), TSH (μ UI/mL), antitireoglobulina (UI/mL), sexo biológico, índice de massa corporal (IMC) e dose administrada de iodo-131 (mCi). Não foram encontradas associações entre o polimorfismo DRD3 Ser9Gly (rs6280) e essas variáveis (Tabelas 5 e 6). Notavelmente, uma concentração mediana de TSH ligeiramente aumentada foi observada em pacientes com o homocigoto genótipo polimórfico GG.

Tabela 4: Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo do receptor de dopamina D3 (DRD3) Ser9Gly (rs6280) e grupo controle

		Grupo				P		IC (OR)	
		câncer		controle					
		Contagem	% de N da coluna	Contagem	% de N da coluna				
DRD3 Ser9Gly (rs6280)	SS	6	20,7%	4	22,2%	0,537&	NA		
	SG	16	55,2%	12	66,7%				
	GG	7	24,1%	2	11,1%				
	Total	29	100,0%	18	100,0%				
	SS	6	20,7%	4	22,2%	0,589#	0,91(0,22- 3,81)		
	SG + GG	23	79,3%	14	77,8%				
	Total	29	100,0%	18	100,0%				
	GG	7	24,1%	2	11,1%	0,239#	2,55 (0,47 - 13,91)		
	SG + SS	22	75,9%	16	88,9%				
	Total	29	100,0%	18	100,0%				
Alelos									
DRD3 Ser9Gly (rs6280)	S	28	48,3%	20	55,6%	0,492#	0,75 (0,32 - 1,72)		
	G	30	51,7%	16	44,4%				
	Total	58	100,0%	36	100,0%				

*&teste qui-quadrado de Pearson; Teste Exato de #Fisher; IC: intervalo de confiança; N: número; OR: razão de chances; NA: Não aplicável; Fonte: Própria autora

Foram analisados também a relação das variantes genéticas com algumas características clínicas dos pacientes com o CPT, a concentração sérica de tireoglobulina, TSH, antitireoglobulina, IMC, sexo, dose administrada e estadiamento de tumores (TNM).

Na tabela 5 foram mensurados parâmetros que estão relacionados com o estado clínico do paciente, a saber: concentrações de tireoglobulina, TSH, idade, IMC e dose administrada do radiofármaco, em nenhum houve diferença das medianas entre os genótipos ($P > 0,05$). Quando associados outras características clínicas dos pacientes, tais como estadiamento tumoral (TMN), sexo, antitireoglobulina, também não se observou associação estatística (tabela 6).

Tabela 5: Medianas, percentis 25 e 75, valor de P de tireoglobulina, TSH, idade, IMC, Dose administrada de Radiofármaco em pacientes com CPT, de acordo com o genótipo do receptor de dopamina D3 (DRD3) Ser9Gly (rs6280).

	<u>Gene DRD3</u>									Valor de P
	SS			SG			GG			
	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	
[Tireoglobulina] ng/mL	2,88	3,00	3,08	1,11	6,12	20,45	0,77	1,41	31,99	0,634
[TSH] uUI/mL	19,75	66,86	119,67	7,46	65,91	103,36	71,96	76,65	121,00	0,583
Idade	43,0	49,0	59,0	38,0	48,0	50,5	34,0	47,0	65,0	0,807
IMC	20,81	23,63	26,26	24,30	28,43	31,21	24,62	26,22	38,22	0,147
Dose administrada	150,0	150,0	150,0	100,0	150,0	150,0	150,0	150,0	200,0	0,426

Teste estatístico #Kruskal-Wallis. IMC: índice de massa corporal; TSH: hormônio estimulante da tireoide. Fonte: própria autora.

Tabela 6: Distribuição da concentração de antitireoglobulina, sexo, status TNM em pacientes com CPT e dose de radiofármaco administrado em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT), de acordo com o receptor de dopamina D3 (DRD3) Ser9Gly.

	<u>Gene DRD3</u>							Valor de P
	SS		SG		GG			
	Contagem	% de N da coluna	Contagem	% de N da coluna	Contagem	% de N da coluna		
antitireoglobulina	<20	4	100,0%	7	63,6%	6	100,0%	0,106
	>20	0	0,0%	4	36,4%	0	0,0%	
T status	T1+T2	1	50,0%	7	77,8%	0	0,0%	0,116
	T3+T4	1	50,0%	2	22,2%	2	100,0%	
N status	N0	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	0,565
	N1	2	100,0%	3	75,0%	2	100,0%	
M status	M0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	NA
	M1	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	
Sexo	F	5	83,3%	9	56,3%	5	71,4%	0,459
	M	1	16,7%	7	43,8%	2	28,6%	
Dose administrada	50	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	0,262
	100	1	16,7%	7	43,8%	0	0,0%	
	150	5	83,3%	7	43,8%	4	57,1%	
	200	0	0,0%	1	6,3%	1	14,3%	
	250	0	0,0%	1	6,3%	1	14,3%	

&teste qui-quadrado de Pearson; N: número. Fonte: própria autora.

5.0 DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que o Receptor de Dopamina D3 (DRD3) na presença de polimorfismo Ser9Gly (rs6280) não foi associada à suscetibilidade ao câncer papilar de tireoide (Tabela 4).

Assim como em outros órgãos, existem mutações que podem levar a neoplasias malignas na tireoide, além de ser o órgão do sistema endócrino mais comum em desenvolver tumores. O aumento desta doença vem sendo notada nas últimas décadas. Tumores derivados de células foliculares podem ser diferenciados em três categorias, sendo eles: os bem diferenciados, pouco diferenciados e anaplásicos. Os bem diferenciados estão relacionados a agressividade e a letalidade dos tumores. O câncer mais comum de tireoide é o carcinoma papilar de tireoide bem diferenciados (CPT) que tem o crescimento lento, um baixo potencial metastático (se alastra pelo corpo lentamente) e desfecho favorável. Porém seu perfil genômico muda com sua progressão para uma melhor adaptação (46).

Um estudo prospectivo, onde foram avaliados 43 pacientes com câncer diferenciado de tireoide, observou que os níveis de antitireoglobulina foram maiores em pacientes com a doença persistente quando em comparação com aqueles que já não possuíam mais tumor, sugerindo que a determinação da antitireoglobulina oferece informações adicionais para o acompanhamento do prognóstico do paciente (47).

Outro estudo de coorte, analisou dados de 220 pacientes com CPT submetidos a tireoidectomia com antitireoglobulina positiva, comparados com outros 1020 pacientes com CPT e antitireoglobulina negativo. Concluiu se então que os pacientes com antitireoglobulina positiva eram mais propensos a ter a doença persistente ou recorrente do que o outro grupo com antitireoglobulina negativa (48).

Algumas proteínas biomarcadoras de doenças psicossomáticas, foram associadas à patogênese de muitos cânceres, considerando sua progressão e prognóstico. A expressão e o significado clínico-patológico da proteína DRD3, que está relacionada à saúde mental, foi alvo de estudos que avaliaram a relação deste gene com o desenvolvimento do condrossarcoma, câncer de mama, câncer de pulmão, dentre outros cânceres, que tiveram relação significativa com a expressão genética ou polimorfismo da proteína DRD3. He L, et al. (2019) descobriram que a expressão DRD3 foi maior no tecido maligno de condrossarcoma do que no tecido benigno e que a expressão desse gene relacionado a saúde mental está também associada ao mau

prognóstico, progressão e gravidade dessa malignidade óssea (49).

A dopamina regula os níveis deste hormônio tireoestimulante. Na depressão, como os níveis de dopamina estão diminuídos na fenda sináptica, conseqüentemente ocorre a desregulação dos níveis de TSH, aumentando o risco de câncer de tireoide (50).

A dopamina, ou 3-hidroxitiramina, é um neurotransmissor de catecolaminas associado a vários processos neurológicos, incluindo controle motor, cognição, aprendizado e recompensa (51). Em adição a isto e outros processos do sistema nervoso central (SNC), a dopamina influencia inúmeras funções periféricas, incluindo motilidade gastrointestinal, liberação de hormônios, pressão arterial e equilíbrio de sódio. Os receptores de dopamina são amplamente expressos no cérebro, retina, trato gastrointestinal, rim, glândulas adrenais, coração, gânglios simpáticos e vasos sanguíneos (52). Existem atualmente cinco receptores de dopamina conhecidos: DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5. De acordo com seus diferentes regulamentos de atividade da adenilil ciclase (AC), Os receptores de dopamina podem ser divididos em duas famílias: receptores de dopamina semelhantes a D2 (D1LDRs) e receptores de dopamina semelhantes a D2. (D2LDRs). A produção de cAMP pode ser estimulada pela ativação de D1LDRs, ao contrário D2LDRs (DRD2, DRD3 e DRD4) (53).

A estrutura genética de dois tipos de receptores de dopamina também pode ser diferente - por exemplo, na codificação de regiões, D1LDRs não possuem íntrons, enquanto D2LDRs possuem vários íntrons. O gene DRD3 contém cinco íntrons (54). Normalmente, os D2LDRs podem gerar variantes de emenda funcionais, mas a emenda do DRD3 variantes codificam proteínas não funcionais (55). A variante DRD3 Ser9Gly (rs6280) é um polimorfismo funcional de nucleotídeo único (SNP) no primeiro exon do gene DRD3, que substitui, na posição 9 no DRD3 domínio N-terminal extracelular, uma serina para o aminoácido glicina aumentando significativamente a afinidade de DRD3 para dopamina e amplificando sua sinalização intracelular de dopamina (56).

Notavelmente, evidências crescentes mostram que os receptores de dopamina podem regular o comportamento do tumor, como morte de células tumorais, proliferação, invasão e migração. Na busca por entender a patogênese de diferentes tipos de câncer e o papel dos receptores de dopamina, vários estudos epidemiológicos e investigações moleculares têm sido conduzidas para verificar possíveis fatores de risco e alvos para terapia ligados aos receptores de dopamina.

No entanto, os dados sobre o papel dos D2LDRs no câncer são inconsistentes. Por um lado, quando ativados, D2LDRs parece induzir apoptose ou pelo menos inibir a proliferação de células cancerígenas (57), enquanto que, por outro lado, o antagonismo desses receptores também foi sugerido por ter efeitos anticancerígenos (55).

Por exemplo, o knockdown de DRD2 reduziu significativamente a viabilidade das células tumorais no ducto pancreático adenocarcinoma e glioblastoma. Da mesma forma, o tratamento com agente único com antagonistas de D2LDR foi antitumorigênico em câncer cervical e endometrial, células de melanoma e células-tronco de câncer de mama (59,60,61). O agonista de D2LDRs também foi relatado por Hoepfner et al. (2015) para reduzir a angiogênese e a infiltração tumoral de células supressoras derivadas de mieloides, inibindo assim a progressão do câncer de pulmão. Da mesma forma, o estresse crônico altera perfis de expressão do gene D2LDR em câncer de pulmão de células não pequenas (62,63).

Contrariamente, o agonista DRD3 inibe a expressão do gene supressor tumoral NF1, contribuindo para desenvolvimento de tumores malignos da bainha do nervo periférico (64). Em outro tipo de tumor, foi analisado que o desenvolvimento de tumores malignos na bainha do nervo periférico está relacionado ao gene DRD3, que por sua vez, inibe a expressão do gene supressor de tumor-NF1 (neurofibromatose tipo 1) (65).

A ativação de D2LDR pode reduzir células cancerígenas proliferação em células de câncer gástrico pela regulação positiva do fator 4 tipo Krüppel via ERK1/2 e Akt 7 inibição da fosforilação (66). Além disso, He et al. (2019) sugeriram que DRD3, DAXX e DISC1 poderiam servir não apenas como biomarcadores da progressão do condrossarcoma, mas também como preditores de seu prognóstico (67).

Nesse contexto, um interessante estudo epidemiológico demonstrou que pacientes esquizofrênicos com uma sinalização elevada de DRD2 (Receptor de Dopamina D2) teve um risco aumentado de câncer que poderia ser revertido com o uso de antagonistas de DRD2 (68). Estudos epidemiológicos semelhantes mostraram que o risco de câncer, especialmente câncer relacionado ao tabagismo, é diminuído em pacientes com doença de Parkinson (PD). No entanto, esses pacientes com DP teriam um risco aumentado de melanoma maligno, não melanoma câncer de pele e câncer de mama (69).

Este estudo não encontrou relação entre o polimorfismo DRD3 Ser9Gly (rs6280)

e a dose do radiofármaco administrado, nem com algumas das características clínicas dos pacientes com CPT, como concentração sérica de TSH (Tabelas 5 e 6). A não associação deste polimorfismo com tirotropina pode ter consequências significativas para o conhecimento de biomarcadores e sua relação com o tratamento de pacientes com CPT submetidos à iodoterapia.

A terapia com iodo é mais eficaz em pacientes com níveis elevados de TSH no sangue (70), embora os efeitos da dopamina podem interferir com este tratamento. A dopamina afeta o hipotálamo-hipófise-tireoide eixo através da ativação de D2LDR, mas parece ter efeitos opostos no hipotálamo e na hipófise tireotrope. As infusões de dopamina em voluntários saudáveis reduziram a amplitude do pulso de TSH sem alterações da frequência de pulso do TSH (71). A bromocriptina parece afetar de forma semelhante a amplitude do pulso de TSH, provavelmente através do mesmo mecanismo D2LDR. A dopamina também estimulou o TRH na liberação do hipotálamo de um rato através do mecanismo D2LDR. No entanto, o efeito geral da dopamina reduz as concentrações séricas de TSH, de modo que esse efeito estimulador direto no hipotálamo não pode anular o efeito inibidor da dopamina na hipófise. Em contraste, Savitz et al. (2013) (72) descobriram que no DRD3 alelo de glicina (G) da variante Ser9Gly (rs6280) correlacionou-se com maior liberação de dopamina. Da mesma forma, um teste *in vitro* demonstrou que o alelo glicina (G) produz autorreceptores D3 com maior afinidade pela dopamina em estados de receptores acoplados e desacoplados à proteína G e uma sinalização mais robusta de cAMP e MAPK (73).

Um estudo realizado na Ásia com amostras de sangue periférico de 30 pacientes com câncer de mama e 30 saudáveis, avaliadas por PCR em tempo real, observou alterações na expressão de genes receptores de dopamina, entre eles o DRD3, como fatores de estresse, em pacientes com câncer de mama comparados aos indivíduos saudáveis, o estudo mostrou que as condições mentais e fisiológicas do indivíduo estão diretamente relacionadas a promoção e desenvolvimento de cânceres, sendo eficaz a mudança no estilo de vida dos pacientes em incidência de estresse (74). Além disso, em mulheres tailandesas em que se associava o uso do álcool com o desenvolvimento de câncer de mama, para saber se havia essa relação foram feitos testes em 1067 mulheres, sendo dessas 570 casos, com diagnóstico de câncer de mama, e 497 controles, que não tinham diagnóstico de câncer de mama. A análise por PCR comprovou que os polimorfismos genéticos na via metabólica do folato e do álcool, entre eles o DRD3 (rs167770), têm relação com o desenvolvimento do câncer

de mama principalmente em mulheres em pré- menopausa (75).

Segundo Pornour M et al. 2014, determinar a expressão de genes do receptor da dopamina, pode ser promissor, pois alterações destes receptores por fatores de estresse, podem ser avaliadas para a seleção de drogas apropriadas, como por exemplo, agonistas do tipo D2 (agonistas dopaminérgicos parciais, ou seja, ativa parcialmente os receptores de dopamina, controlando os efeitos adversos) para o tratamento do câncer de mama.

CONCLUSÃO

A análise genética é um importante método utilizado para melhor compreender patologias, inclusive o câncer. Portanto, é de suma importância estudos que possam expandir a gama de conhecimento frente ao CPT, juntamente com as variáveis polimórficas relacionadas a esta patologia, proporcionando especificidade quanto ao diagnóstico, análise prognóstica, tratamento centralizado na doença e paciente, promovendo mais qualidade de vida ao portador da patologia.

Apesar de ainda pouco compreendida, a identificação quanto mais precoce, de alterações genéticas, podem favorecer o tratamento do indivíduo, com eficácia mais significativa frente às intervenções clínicas.

Este estudo contém algumas limitações. A falta de completude dos prontuários não permitiu outras variáveis clínicas a serem analisadas, como as doses de outros medicamentos que podem influenciar nos resultados encontrados.

Em conclusão, a variante DRD3 Ser9Gly (rs6280) não foi associada ao CPT na população estudada. Quanto às demais características e prognósticos do CPT, não foram observadas associações significativas detectadas ligadas a esse polimorfismo DRD3, principalmente em relação à concentração sérica de TSH. Essas análises pressupõem a busca de potenciais biomarcadores para entender a suscetibilidade e o prognóstico do CPT, e mais estudos devem ser realizados em outras populações com composição genética diferente para ajudar a entender possíveis efeitos e comparar as flutuações alélicas.

REFERÊNCIAS

1. Disponível em <<https://www.sanarmed.com/tireoide> > Acesso 2 ago 2022
2. Soares,GVD, Soares, CVD, Medeiros, TKF& Santos, EB(2020).Physiological disorders related to the thyroid gland: a literary review.Research, Society and Development, 9(7): 1-11, e376974258
3. Rangel, Elaine Maria Leite Avaliação do Ambiente Virtual de Aprendizagem no Ensino de Fisiologia em um Curso de Licenciatura em Enfermagem. Ribeirão Preto, 2009.
4. Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. 2013;(October):1–13.
5. Maria Cristina Silva Montenegro Corrêa. Anatomia e Fisiologia. E-Tec. Curitiba. 2011.
6. 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.
7. Moura EG, Moura CCP. Regulation of thyrotropin synthesis and secretion. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(1):40-52.
8. Soares,GVD, Soares, CVD, Medeiros, TKF& Santos, EB(2020).Physiological disorders related to the thyroid gland: a literary review.Research, Society and Development, 9(7): 1-11, e376974258.
9. Curso de Fisiologia Endócrina. “Apostila”. Homônios Tireoideanos. Professora Helena Carvalho. <<https://jaleko-files.s3-sa-east-1.amazonaws.com/apostila-web/hormônios-tireoideanos.pdf>> Acesso em 2 ago 2022
10. NUNES, Maria Tereza. Thyroid hormones: mechanism of action and biological significance. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 47, p. 639-643, 2003.
11. Vaisman, Mário et al. “Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo” [Enzymes involved in thyroid iodide organification]. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia vol. 48,1 (2004): 9-15. doi:10.1590/s0004-2730200400010000
12. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro : INCA, 2020.
13. INCA Revista Brasileira de Cancerologia, 2002, 48(2): 181-185 CONDUZAS DO INCA/MS / INCA/MS PROCEDURES
14. Gonçalves, Laura Faustino; Mituuti, Cláudia Tiemi; Haas, Patrícia. Efetividade da Alimentação na Prevenção do Câncer de Tireoide: Revisão Sistemática / Effectiveness of Food in Preventing Thyroid Cancer: Systematic Review / Eficacia de los Alimentos en la Prevención del Cáncer de Tiroides: Revisión Sistemática Rev. bras. cancerol ; 66(4): e-101072, 2020
15. 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).
16. Mankarios D, Baade P, Youl P. Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. Endocrine. 2013;
17. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ª Edição.
18. MORAIS, Rafael Martins de. 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. 2018. 73 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)—Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
19. RDC No 7, de 3 de Janeiro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. 2014.
20. RDC No 38, de 4 de Junho de 2008. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear “in vivo”. 2008; e Convenção Única sobre Entorpecentes .. 1998;196

21. Araújo EB De. Radiofármacos para diagnóstico e terapia. 2005; e Carballo M, Quiros RM. To Treat or Not to Treat: The Role of Adjuvant Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Patients. 2012;2012.
22. 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; e Nuclear NAM. IOD-IPEN-131 (iodeto de sódio-131). [Bula]. IPEN. (131 I):1–6.)
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management. 2016;26(1):1–133
24. Nuclear NAM. IOD-IPEN-131 (iodeto de sódio-131). [Bula]. IPEN. (131 I):1–6.)
25. 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
26. 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);
27. 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
28. Practice E. Review Article EP13180.RA IODINE DEFICIENCY AND EXCESS IN CHILDREN: WORLDWIDE STATUS IN 2013 Running title: Worldwide iodine status. Endocr Pract. 2013; e Pearce EN, Sc M. U . S . Iodine Nutrition: Where Do We Stand? Thyroid. 2008;18
29. 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>
30. Vieja A De, Santisteban P. Role of Iodide Metabolism in Physiology and Cancer. Soc Endocrinol. 2018;(February):1–39.
31. Familiar M. UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA Faculdade de Ciências da Saúde Porto , 2013 Faculdade de Ciências da Saúde Porto , 2013. 2013;
32. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286(5439):487-91.
33. LODISH, H. et al. Análise genética em biologia molecular. Biologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Revinter, p. 255-93, 2002.
34. RONDINELLI, Edson; MOURA-NETO, Rodrigo Soares. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. Hipertensão arterial II. v. 26, n. 01, p. 2004, 2003.
35. SMITHIES, Oliver. Grouped variations in the occurrence of new protein components in normal human serum. Nature. 175, 307 - 308, 1955
36. Dong, O. M. e Wiltshire, T. (2017). Advancing precision medicine in healthcare: addressing implementation challenges to increase pharmacogenetic testing in the clinical setting. Physiological Genomics, 49(7), 346–354. doi.org/10.1152/physiolgenomics.00029.2017
37. Qi XL, Xuan JF, Xing JX, Wang BJ, Yao J. No association between dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism (rs6280) and risk of schizophrenia: an updated meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:2855-2865
38. Cordeiro, Q. 2007 E LI XN, ZHENG JL ET AL. , 2020
39. Christopher E Grant, Amy L Flis, Bríd M Ryan, Understanding the role of dopamine in cancer: past, present and future, Carcinogenesis , Volume 43, Issue 6, June 2022, Pages 517–527, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgac045>.
40. Walger,C.F , Eli .,F.M. Widely used drugs in clinical practice that interact with thyroid hormones.Rev Soc Bras Clin Med. 2014 out-dez.
41. Voutsadakis IA. The TSH/Thyroid Hormones Axis and Breast Cancer. Journal of Clinical

- Medicine. 2022; 11(3):687. <https://doi.org/10.3390/jcm11030687>
42. Hans Graf, Gisah Amaral Carvalho. Fatores Interferentes na Interpretação de Dosagens Laboratoriais no Diagnóstico de Hiper e Hipotireoidismo. *Fev 2002*. scielo.br/j/abem/a/HVQSSYCVf3tCnsSgjbBNHGd/?lang=pt#
 43. Fiore, Maria et al. "Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review." *International journal of environmental research and public health* vol. 16,7 1185. 2 Apr. 2019, doi:10.3390/ijerph16071185
 44. Wang X, Wang ZB, Luo C, Mao XY, Li X, Yin JY, Zhang W, Zhou HH, Liu ZQ. The Prospective Value of Dopamine Receptors on Bio-Behavior of Tumor. *J Cancer*. 2019 Mar 3;10(7):1622-1632. doi: 10.7150/jca.27780. PMID: 31205518; PMCID: PMC6548012.
 45. Williford SE, Libby CJ, Ayokanmbi A, Otamias A, Gordillo JJ, Gordon ER, Cooper SJ, Redmann M, Li Y, Griguer C, Zhang J, Napierala M, Ananthan S, Hjelmeland AB. Novel dopamine receptor 3 antagonists inhibit the growth of primary and temozolomide resistant glioblastoma cells. *PLoS One*. 2021 May 4;16(5):e0250649. doi: 10.1371/journal.pone.0250649. PMID: 33945569; PMCID: PMC8096095.
 46. Gondolfi, G; Ragazzi, M. et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* ; 172(4): 403-13, 2015 Apr.
 47. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med*. 1992 Aug;33(8):1478-80. PMID: 1634938.
 48. Cosimo Durante, Sara Tognini, Teresa Montesano, Fabio Orlandi, Massimo Torlontano, Efisio Puxeddu, Marco Attard, Giuseppe Costante, Salvatore Tumino, Domenico Meringolo, Rocco Bruno, Fabiana Trulli, Maria Toteda, Adriano Redler, Giuseppe Ronga, Sebastiano Filetti, Fabio Monzani. Clinical Aggressiveness and Long-Term Outcome in Patients with Papillary Thyroid Cancer and Circulating Anti-Thyroglobulin Autoantibodies and on behalf of the PTC Study Group *Thyroid* 2014 24:7, 1139-1145
 49. He L, Shi X, Chen R, Wu Z, Yang Z, Li Z. Association of Mental Health-Related Proteins DAXX, DRD3, and DISC1 With the Progression and Prognosis of Chondrosarcoma. *Front Mol Biosci*. 2019 Nov 26;6:134. doi: 10.3389/fmolb.2019.00134. PMID: 31850367; PMCID: PMC6888811.
 50. Walger, C.F., Eli., F.M. Widely used drugs in clinical practice that interact with thyroid hormones. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014 out-dez.
 51. Sotnikova TD, Beaulieu JM, Espinoza S, Masri B, Zhang X, Salahpour A, et al. The dopamine metabolite 3-methoxytyramine is a neuromodulator. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 18];5(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20976142/>
 52. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2022 Jul 18];39(1):31–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446950/>
 53. Vandenbergh DJ, O'Connor RJ, Grant MD, Jefferson AL, Vogler GP, Strasser AA, et al. GENETIC STUDY: Dopamine receptor genes (DRD2, DRD3 and DRD4) and gene-gene interactions associated with smoking-related behaviors. *Addiction Biology* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2022 Jul 18];12(1):106–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1369-1600.2007.00054.x>
 54. Anney RJ, Rees MI, Bryan E, Spurlock G, Williams N, Norton N, et al. Characterisation, mutation detection, and association analysis of alternative promoters and 5' UTRs of the human dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2002 7:5 [Internet]. 2002 Jun 18 [cited 2022 Jul 18];7(5):493–502. Available from: <https://www.nature.com/articles/4001003>
 55. Gingrich JA, Caron MG. Recent Advances in the Molecular Biology of Dopamine Receptors. <http://dx.doi.org/101146/annurev.ne16030193001503> [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2022 Jul 18];16:299–231. Available from:

- <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ne.16.030193.001503>
56. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, Shen PH, Szczepanik J, Nugent A, et al. The Functional DRD3 Ser9Gly Polymorphism (rs6280) Is Pleiotropic, Affecting Reward as Well as Movement. *PLOS ONE* [Internet]. 2013 Jan 30 [cited 2022 Jul 18];8(1):e54108. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054108>
 57. He L, Shi X, Chen R, Wu Z, Yang Z, Li Z. Association of Mental Health-Related Proteins DAXX, DRD3, and DISC1 With the Progression and Prognosis of Chondrosarcoma. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2022 Jul 18];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31850367/>
 58. Sachlos E, Risueño RM, Laronde S, Shapovalova Z, Lee JH, Russell J, et al. Identification of Drugs Including a Dopamine Receptor Antagonist that Selectively Target Cancer Stem Cells. *Cell*. 2012 Jun 8;149(6):1284–97.
 59. Jandaghi P, Najafabadi HS, Bauer AS, Papadakis AI, Fassan M, Hall A, et al. Expression of DRD2 Is Increased in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Inhibitors Slow Tumor Growth in Mice. *Gastroenterology*. 2016 Dec 1;151(6):1218–31
 60. Li J, Zhu S, Kozono D, Ng K, Futralan D, Shen Y, et al. Genome-wide shRNA screen revealed integrated mitogenic signaling between dopamine receptor D2 (DRD2) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in glioblastoma. *Oncotarget* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 18];5(4):882. Available from: [/pmc/articles/PMC4011590/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2411590/)
 61. Kang S, Dong SM, Kim BR, Park MS, Trink B, Byun HJ, et al. Thioridazine induces apoptosis by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in cervical and endometrial cancer cells. *Apoptosis* [Internet]. 2012 Sep 30 [cited 2022 Jul 18];17(9):989–97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10495-012-0717-2>
 62. Hoepfner LH, Wang Y, Sharma A, Javeed N, van Keulen VP, Wang E, et al. Dopamine D2 receptor agonists inhibit lung cancer progression by reducing angiogenesis and tumor infiltrating myeloid derived suppressor cells. *Molecular Oncology*. 2015 Jan 1;9(1):270–81.
 63. Sheikhpour M, Ahangari G, Sadeghizadeh M, Deezagi A. A novel report of apoptosis in human lung carcinoma cells using selective agonist of D2-like dopamine receptors: A new approach for the treatment of human non-small cell lung cancer. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2022 Jul 18];26(2):393–402. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/039463201302600212>
 64. D'Agata. Protective effect of the dopamine D3 receptor agonist (7-OH-PIPAT) against apoptosis in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) cells. *International Journal of Oncology* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Jul 18];37(4):927–34. Available from: http://www.spandidospublications.com/10.3892/ijo_00000743/abstract
 65. He, Lile et al. "Association of Mental Health-Related Proteins DAXX, DRD3, and DISC1 With the Progression and Prognosis of Chondrosarcoma." *Frontiers in molecular biosciences* vol. 6 134. 26 Nov. 2019, doi:10.3389/fmolb.2019.00134
 66. Ganguly S, Basu B, Shome S, Jadhav T, Roy S, Majumdar J, et al. Dopamine, by Acting through Its D2 Receptor, Inhibits Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I)- Induced Gastric Cancer Cell Proliferation via Up-Regulation of Krüppel-Like Factor 4 through Down-Regulation of IGF-IR and AKT Phosphorylation. *The American Journal of Pathology*. 2010 Dec 1;177(6):2701–7.
 67. He L, Shi X, Chen R, Wu Z, Yang Z, Li Z. Association of Mental Health-Related Proteins DAXX, DRD3, and DISC1 With the Progression and Prognosis of Chondrosarcoma. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2022 Jul 18];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31850367/>
 68. Chiang TI, Lane HY, Lin CH. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1A (rs1800497) affects bone density. *Scientific Reports* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2022 Jul 19];10(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70262-0>
 69. Krasowska D, Gerkowicz A, Mlak R, Leziak M, Małeczka-Massalska T, Krasowska D. Risk of Nonmelanoma Skin Cancers and Parkinson's Disease— Meta-Analysis and

- Systematic Review. *Cancers* (Basel) [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2022 Jul 19];13(4):1–13. Available from: [/pmc/articles/PMC7913207/](#)
70. Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 19];29(3):240. Available from: [/pmc/articles/PMC4192807/](#)
71. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Dec 1;23(6):793–800.
72. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, Shen PH, Szczepanik J, Nugent A, et al. The Functional DRD3 Ser9Gly Polymorphism (rs6280) Is Pleiotropic, Affecting Reward as Well as Movement. *PLOS ONE* [Internet]. 2013 Jan 30 [cited 2022 Jul 18];8(1):e54108. Available from:
73. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Jul 11 [cited 2022 Jul 19];103(28):10753–8. Available from: [www.hapmap.org](#)
74. Pornour M, Ahngari G, Hejazi SH, Ahmadkhaniha HR, Álvaro ME. Dopamina receptor gene (DRD1-DRD5) expression changes as stress factors associated with breast cancer. *Asian PAC J Câncer Prev*.2014;15(23):10339-43. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10339. PMID: 25556472.
75. Sangrajrang, S., Sato, Y., Sakamoto, H. et al. Polimorfismos genéticos no metabolismo do álcool e folato e risco de câncer de mama: um estudo caso-controle em mulheres tailandesas. *Breast Cancer Res Treat* 123, 885–893 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0804-4>

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 (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(¹³¹I).

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 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 Morais 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:		