



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**YASMIN CRISTINA FERNANDES OLIVEIRA**

**ANÁLISE DO LOCI DYS438 EM PACIENTES PORTADORES  
DO CÂNCER DA TIREOIDE.**

**BRASÍLIA, 2018.**

YASMIN CRISTINA FERNANDES OLIVEIRA

**ANÁLISE DO LOCI DYS438 EM PACIENTES PORTADORES DO  
CÂNCER DA TIREOIDE.**

Monografia de Conclusão de  
Curso apresentada como  
requisito parcial para  
obtenção do grau de  
Farmacêutico, na  
Universidade de Brasília,  
Faculdade de Ceilândia.

**Orientador: Prof. Edgar Guimarães Bione.**

**Co-orientador(a): Prof(a). Izabel Cristina Rodrigues da Silva.**

BRASÍLIA, 2018.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira, Yasmin  
OOL48a      Análise do Loci DYS438 em pacientes portadores do câncer da tireoide / Yasmin Oliveira; orientador Edgar Guimarães Bione; co-orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva. -- Brasília, 2018.  
70 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Glândula tireoide. 2. Câncer da tireoide. 3. Polimorfismo genético. 4. Cromossomo Y. 5. Loci DYS438. I. Guimarães Bione, Edgar, orient. II. Cristina Rodrigues da Silva, Izabel, co-orient. III. Título.

YASMIN CRISTINA FERNANDES OLIVEIRA

**ANÁLISE DO LOCI DYS438 EM PACIENTES PORTADORES  
DO CÂNCER DA TIREOIDE.**

**BANCA EXAMINADORA**



---

Orientador(a): Prof. Dr. Edgar Guimarães Bione.  
(Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília)



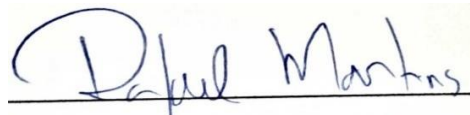
---

Co-Orientador(a): Prof(a). Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva.  
(Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília)



---

Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte.  
(Centro Universitário Planalto do Distrito Federal - UNIPLAN)



---

Rafael Martins de Moraes.  
(Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2018.

*Aos estudantes que saíram do conforto de  
viver em sua terra natal, ao lado de sua  
família, em busca da realização profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que deu o dom da vida, me fortalecendo nos momentos de angústia e desespero. Abençoando minha caminhada, alimentando o meu foco e a minha disciplina. Mostrando-me que todo problema tem solução e que precisamos confiar que o melhor está por vir.

A minha mãe Carmen Lúcia, minha heroína, que acreditou e incentivou para realizar esse sonho. Por todo o seu esforço em superar as dificuldades em busca de uma educação de qualidade às filhas. Seu amor incondicional e sua dedicação em me tornar uma mulher de caráter e guerreira diante de todas as adversidades ao longo de minha vida.

Agradeço a minha Irmã Ingrid que esteve sempre disposta a me ouvir e apoiar para nunca desistir.

A sobrinha Laura, que apesar de não compreender ainda, me proporciona inúmeras alegrias e sempre me fortaleceu mesmo com sua singela inocência.

As minhas queridas tias, Vera e Célia, pela dedicação e ajuda durante a graduação e para que eu continue crescendo profissionalmente.

Aos meus primos, em especial a Farmacêutica Larissa, que me incentivou a realizar esse curso e por me inspirar a ser uma excelente profissional.

Aos meus amigos, Bianca Sarmiento, Eduardo Mendes, Henry Morgan, Ingrid Mairlla, Lara Oliveira, Lucas Alves e Samir Andrade, que expressaram sua amizade através do companheirismo, amparo e encorajamento durante minha busca pelo crescimento pessoal e profissional. Obrigada por sempre estarem comigo.

As minhas companheiras de laboratório, Tallyta Gonçalves, Jéssica Caroline e Adara Cerqueira pela parceria e por dividirem seus conhecimentos ao longo do projeto.

Ao meu Orientador prof. Dr. Edgar Bione e Co-orientadora prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Izabel Cristina pela disposição na orientação, apoio e incentivo. Minha eterna gratidão e admiração por vocês.

Ao Farmacêutico Rafael Martins e a Biomédica Lígia Canongia por aceitarem o convite para compor a banca de avaliação.

Por fim, aos professores que colaboraram com o meu aprendizado na Universidade de Brasília, preceptores de estágio, colegas das áreas da saúde, e todos que me apoiaram na minha vida pessoal e acadêmica.

*“O difícil se faz agora, o impossível  
leva um pouco mais de tempo”.*

*(David Ben-Gurion)*

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>LISTA DE IMAGENS</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>2</b>
2.1. GLÂNDULA TIREÓIDE .....	2
2.2. CÂNCER DA TIREOIDE .....	3
2.2.1. <i>Subtipos do câncer da tireóide</i> .....	4
2.2.2. <i>Proto-oncogenes</i> .....	5
2.3. DIAGNÓSTICO .....	6
2.4. TRATAMENTO .....	6
2.5. TÉCNICA DA BIOLOGIA MOLECULAR .....	7
2.6. CROMOSSOMO Y .....	8
2.6.1. LOCI DYS438 .....	9
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>9</b>
<b>4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS</b> .....	<b>9</b>
OBJETIVO GERAL .....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>11</b>
<b>ARTIGO</b> .....	<b>17</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>18</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>19</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODO</b> .....	<b>22</b>
2.1. CÁLCULO DA AMOSTRA E DESCRIÇÃO .....	22
2.2. COMITÊ DE ÉTICA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	22



2.3. EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM .....	22
2.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS INDIVÍDUOS .....	23
2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
<b>3. DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
4.1. GENOTIPAGEM DO POLIMORFISMO DO LOCI DYS438. ....	24
4.2. SISTEMA DE ESTADIAMENTO DO TUMOR (TNM). ....	25
4.3. OUTRAS CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS:.....	27
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>6. ANEXOS.....</b>	<b>35</b>
ANEXO 1: PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	35
ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (GRUPO CASO). ....	43
ANEXO 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (GRUPO CONTROLE). ....	47
ANEXO 4: DADOS CLÍNICOS DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES .....	51
ANEXO 5: NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA DE ESCOLHA PARA PUBLICAÇÃO – JORNAL BRASILEIRO DE PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL (JBPML).....	52

## RESUMO

O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endócrino. O loci DYS438 é um dos haplótipos estendidos mais utilizados na identificação humana por ter alta capacidade de discriminação haplotípica. Os marcadores polimórficos STRs são empregados por serem aptos em análise e comparação da origem de grupos específicos populacionais. O objetivo do presente trabalho foi identificar a distribuição do polimorfismo genético do Loci DYS438, em participantes portadores do câncer da tireóide papilífero que foram submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $I^{131}$ ). No estudo transversal, foram utilizadas onze amostras de pacientes do sexo masculino, portadores da neoplasia que realizaram a radioiodoterapia, genotipadas através da estratégia da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Houve diferenças estatísticas tanto ao relacionar a distribuição genotípica dos indivíduos caso nos diferentes estadiamentos do tumor quanto nas análises das dosagens dos marcadores tumorais. Porém, a dosagem administrada de iodoradioativo está elevada no grupo de indivíduos que apresentam-se em estádios iniciais. O polimorfismo do loci DYS438 pode ser uma forma de diferenciar os indivíduos portadores do câncer da tireoide.

**Palavras-chave:** Câncer da tireoide, Radioisótopos do Iodo, polimorfismo genético, Y-STR.

## ABSTRACT

Thyroid cancer is the most frequent malignant neoplasm of the endocrine system. The DYS438 loci is one of the most widely used haplotypes in human identification because it has high capacity for haplotype discrimination. The Polymorphic markers STRs are employed for being able to analyze and compare the origin of specific population groups. The objective of the present study was to identify the distribution of the genetic polymorphism in the DYS438 Loci in patients with papillary thyroid cancer who underwent treatment with the Radiopharmaceutical Sodium Iodide ( $I^{131}$ ). In the cross-sectional study, were used eleven samples of male patients with neoplasia who underwent radioiodine therapy were genotyped using the Polymerase Chain Reaction (PCR) strategy. There were statistical differences both in relation to the genotypic distribution of the individuals in the different stages of the tumor and in the analysis of the tumor marker dosages. However, the administered dose of iodoradioactive is elevated in the group of individuals who present in the initial stages. The DYS438 loci polymorphism may be a way of differentiating individuals with thyroid cancer.

**Keywords:** Thyroid cancer, Genetic polymorphism, Radioisotopes of iodine, Y-STR.



## **Lista de imagens**

Imagem 1 - Esquema de liberação dos hormônios da tireoide.....	2
--	---

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 - Distribuição de amostra e genotipagem dos pacientes.....	25
Tabela 2 - Distribuição dos valores de p na comparação de análises.....	29

## Lista de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição percentual dos genótipos .....	25
Gráfico 2 - Distribuição dos genótipos conforme o status T .....	25
Gráfico 3 - Distribuição dos genótipos conforme status N.....	26
Gráfico 4 - Distribuição dos genótipos conforme a faixa de anti-tireoglobulina. ....	27
Gráfico 5 - Distribuição dos genótipos conforme a faixa de tireoglobulina. ....	27
Gráfico 6 - Distribuição dos genótipos conforme a faixa de hormônio estimulante da tireóide (TSH).....	28
Gráfico 7 - Distribuição dos genótipos conforme dose de radiação administrada. ....	28
Gráfico 8 - Distribuição dos genótipos conforme o índice de massa corporal (IMC).	29

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais frequente no sistema endócrino, os habitantes que residem em áreas com falta de iodo são os mais propícios a desenvolvê-lo. Identifica-se como um nódulo na região cervical e sua incidência é de 1% em neoplasias nocivas nos casos novos. O câncer da tireoide distingue-se em subtipos de carcinomas: papilar; folicular; medular e anaplásico. No diagnóstico são utilizados o exame físico com palpação (< 1 cm), a ecografia, a cintilografia e a punção aspirativa com agulha fina (PAAF). As estimativas de novos casos no Distrito Federal para o ano de 2018 à população padrão mundial são de 7,26 para mulheres e de 1,34 para homens a cada 100 mil habitantes (INCA, 2018).

O sistema de estadiamento do tumor (TNM) ocorre somente após o diagnóstico de câncer e antes do início do tratamento. Refere-se ao tumor oriundo (T), com suas peculiaridades e extensão anatômica. Além disso, as particularidades dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão no qual o tumor encontra-se (N) e o surgimento ou não de metástase à distância (M). São categorizadas entre T0 e T4, N0 a N3 e M0 e M1<sup>15</sup>. A utilização do sistema possibilitaria a prevenção de tratamento em excesso, a condução do período de vigilância médica aos pacientes de baixo risco, e a orientação do melhor protocolo terapêutico àqueles de alto risco<sup>9</sup>.

O genoma é constituído por três bilhões de bases o que determina milhões de particularidades a cada ser humano. Para que haja uma avaliação mais específica é necessário a utilização de marcadores genéticos ou moleculares onde designam o perfil de fragmentos referentes ao DNA. Os marcadores polimórficos são os minissatélites (VNTR – *Variablenumber tandem repeat*, ou Repetições variáveis *em Tandem*) e microssatélites (STR – *short tandem repeats*, ou repetições curtas *em Tandem*) que possibilitam a investigação do vínculo genético. Os STRs são empregados por serem aptos em análise e comparação da origem de populações (CRUZ et. al, 2010).

Os microssatélites podem ser analisados pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação das regiões e identificação dos polimorfismos. O Y-STR são pequenas repetições *in tandem* do cromossomo Y que são fundamentadas, principalmente, por regiões não recombinantes. O loci DYS438 é um pentanucleotídeo localizado no braço longo do cromossomo Y, possui quatro alelos



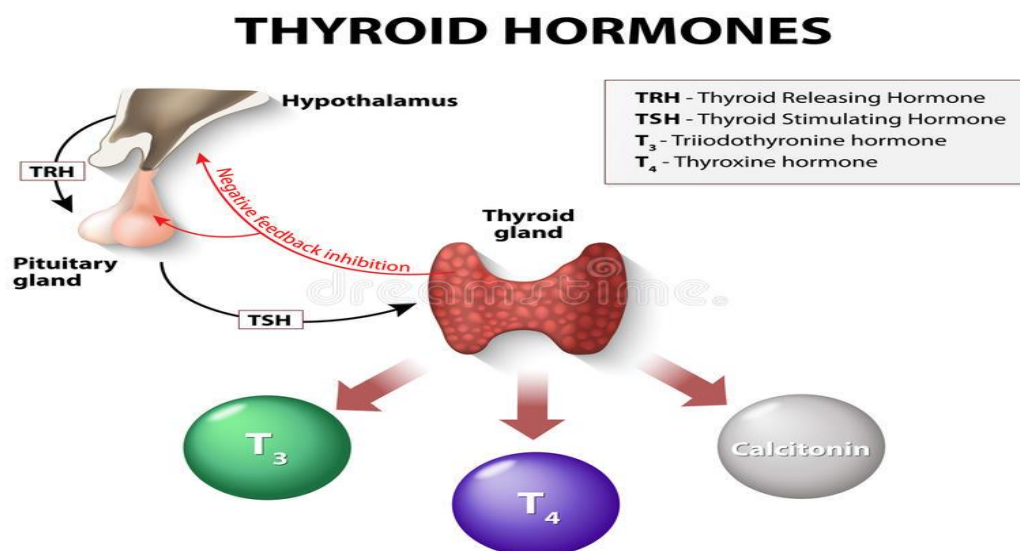
(9 a 12), tem como sequência repetitiva (3'-5'): [TTTTTC]<sub>1</sub> [TTTTTA]<sub>0-1</sub> [TTTTTC]<sub>n</sub> e seu tamanho é de 300 a 335 pares de bases. É geneticamente ligado e herdado de pai para filho. Sendo possível analisar frequências alélicas, frequências e diversidades haplotípicas, distância genética entre pares de populações e análise de variância molecular (SOUZA, 2010).

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Glândula Tireóide

A tireoide é a primeira glândula endócrina a surgir no embrião, manifesta-se após um brotamento endodérmico que forma o divertículo tireóideo. Conforme o embrião cresce, essa glândula desce até se fixar na parte anterior do pescoço, à frente da laringe sobre os primeiros anéis traqueais. Absorve o iodo advindo de fontes alimentares e libera hormônios como o triiodotironina (T<sub>3</sub>) e a tiroxina (T<sub>4</sub>). Esses hormônios são basicamente controlados através do hormônio estimulante da tireóide (TSH) e são responsáveis pelo metabolismo do organismo, maturação e funcionamento do sistema nervoso central (SOUZA et al., 2011; OLIVEIRA; FRANÇA,2017). Na imagem a seguir, observa-se o esquema de liberação dos hormônios da tireoide:

Imagem 1: Esquema de liberação dos hormônios da tireoide.



Fonte: <https://pt.dreamstime.com/ilustra%C3%A7%C3%A3o-stock-hormonas-de-tiroide-image58911767>

O TSH, com exceção daquele localizado na hipófise, estimula os folículos tireoidianos que são círculos celulares de vários tamanhos e alturas, de acordo com

o grau de atividade basal ou aumentado, com colóide. A tireoide abrange células parafoliculares ou células C que não possuem relação com os hormônios T3 e T4. As células C produzem a secreção da calcitonina, hormônio regulatório do cálcio sérico. Caso haja falta de iodo, utiliza-se a concentração armazenada de colóides para que se possa executar atividades em um período. Durante o processo, o iodo é convertido através da peroxidase em iodeto que adentrará ao colóide com a proteína tireoglobulina (Tg), que formarão compostos, até produzir os hormônios efetivos dentro do colóide (ROCHA, 2013).

Recomenda-se que os limites de adição de iodo no sal fiquem entre 20 a 40 mg para países no qual a população consome em média 10 gramas de sal/dia. Os dados indicam que o brasileiro consome 9,6 g de sal/dia, mas o consumo total pode chegar a 12 g, quando levado em consideração alimentos processados e consumidos fora de casa (OMS, 2018). Um dos fatores que podem aumentar a susceptibilidade de desenvolver o câncer da tireoide folicular é a dieta com baixo teor de iodo que causam o bócio endêmico, como: gênero e idade, histórico familiar, câncer medular de tireoide, outros cânceres da tireoide, condições hereditárias e exposição à radiação ionizante. Ressalta-se que ter um ou mais fatores de risco não significa a obtenção da doença (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

## **2.2. Câncer da tireoide**

A aparição de carcinomas na tireoide se manifesta em até 40% dos indivíduos entre vinte e cinco a sessenta e cinco anos, a maioria são benignos não-funcionais, são em maior parte, expressos em regiões com falta de iodo. A incidência da patologia elevou-se conforme o diagnóstico prematuro, ou seja, o nódulo ainda pequeno e em baixo risco. Os carcinomas localizados na tireoide equivalem a 90% dos cânceres endócrinos. Dispõe de quatro subtipos: o papilífero e o folicular – mais prevalentes; o anaplásico e o medular. Quando estes tumores são retirados e tratados apropriadamente a sobrevida amplia-se em trinta anos e com excelente qualidade (RAMACCIOTTI, 2013; CORDEIRO; MARTINI, 2013).

A maioria dos indivíduos portadores não têm sintomas. A neoplasia acomete mais mulheres apesar de que a probabilidade de o nódulo ser maligno é maior nos homens. Suas células indiferenciadas se multiplicam rapidamente e possuem um bloqueio contra a apoptose (morte celular programada), o que facilita a sua proliferação e o seu desenvolvimento podendo provocar as metástases (VALENTE; CAPELA-COSTA, 2017). As células tireóideas cancerígenas podem ser originadas

a partir de alterações gênicas, por executar e estruturar o crescimento e a atividade celular. Os proto-oncogenes retardam a divisão celular e levam à morte destas células quando necessário.

Ao ocorrer o aparecimento de um câncer é sinal de que o gene se modificou, resultando em oncogenes que promovem a proliferação celular indiferenciada gerada por mutações ou desativação dos genes supressores do tumor (envolvem o mecanismo de proliferação celular e/ou apoptose controlando o desenvolvimento do tumor). Cada ser humano possui uma cópia de gene oriunda do pai e uma da mãe, portanto, pode ser transmitido um DNA danificado. Mas, o provável é ser ocasionado ao longo da vida devido fatores ambientais ou até por fenômenos aleatórios que ocorrem nas células. (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

### **2.2.1. Subtipos do câncer da tireóide**

O carcinoma papilífero é responsável por 70% das neoplasias da tireóide, frequente em pessoas de trinta a cinquenta anos, possui mutações específicas no gene RET que é denominado de oncogene PTC e não são herdadas de pai para filho. O gene BRAF mutado é pouco habitual na pediatria e em pacientes expostos à radiação ionizante. Essas alterações fazem com que se alastre em outras partes do corpo. Há poucos casos de câncer com mutações tanto no RET/PTC quanto no BRAF, podendo haver também no RAS (*Vírus do Sarcoma de Rato*) e TP53. É indispensável a análise de amostras da biópsia para que se possa diagnosticar e avaliar a confirmação do prognóstico. (RAMACCIOTTI, 2013; INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

O carcinoma folicular ocorre em pessoas com mais de quarenta anos, as chances de cura aumentam por dificilmente se disseminar e suas variações se encontram no oncogenes RAS e no rearranjo dos genes PAR-8 (*Caixa Emparelhada 8*) e PPAR- $\gamma$  (*Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma  $\gamma$* ) produzindo sua proteína quimérica. Para Lopes (2010), a translocação cromossômica equilibrada t (2;3) (q13; p25) leva à formação de um gene de fusão, o PAX8-PPAR $\gamma$ , resultando na perda de função do PAX8 como fator de diferenciação, e do PPAR $\gamma$  como fator de diferenciação e apoptótico da tireoide. O carcinoma folicular mais agressivo é o denominado Hourthle (oxifílicos).

O carcinoma anaplásico ou carcinoma indiferenciado da tireoide é raro (2% das neoplasias tireoideas), mais agressivo, cresce e se dispersa em órgãos à distância rapidamente, alto índice de mortalidade e ocasiona em genes TP53 (*Proteína Tumoral p53*) e no CTNNB1 (*Catenina Beta 1*). Já, o carcinoma medular acarreta células

parafoliculares e se evidencia através de variações em fragmentos do gene RET podendo ser transmitido através de ancestralidade. Destaca-se que o autoexame da tireóide facilita a identificação dos nódulos, para que haja uma procura médica, fazendo com que as chances de sobrevivência sejam maiores (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

### **2.2.2. Proto-oncogenes**

São genes do genoma humano com funções biológicas relacionadas com o processo de proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. O RET (*Reajustado durante a Transfecção*) localizado no cromossomo 10 (10q11.2) irá codificar a tirosina-quinase receptor transmembranar – em diferentes domínios (extracelular, transmembrânico, intracelular) de isoenzimas da proteína de membrana análoga ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF). Quando ocorrem mutações somáticas, o oncogene RET incorpora-se no CPT (*Carcinoma papilar da tireoide*), promovendo um rearranjo cromossômico – RET/PTC – que sintetizará oncoproteínas quiméricas (DURBEC et al, 1996; citado por KRAMPITZ, NORTON, 2014; YASMASHITA, 2010).

As mutações de ponto ocorrem em dois genes: o BRAF detectado no cromossomo 7q34, verifica-se a substituição da timina pela adenina (T1799A) e do aminoácido valina pelo glutamato (V600E) ativando a quinase da serina/treonina, sendo responsável por regular a resposta para a sinalização do crescimento e diferenciação celular. E a família RAS, que é um transdutor do sinal extracelular e codifica outro grupo menor de proteínas, estruturando a expressão gênica (LOPES, 2009). De acordo com Boquett e Ferreira (2010), o K-RAS é o gene mais frequente por estimular a sinalização desequilibrada da membrana do núcleo, contribuindo para a formação de um fenótipo neoplásico maligno.

Encontrado na banda p13 do cromossomo 17, o TP53 (*Proteína Tumoral p53*) codifica a fosfoproteína nuclear de 53 Kd, bloqueando a transcrição de outros genes, regulando e diferenciando o ciclo celular, ativando a apoptose; e facilitando a inibição da proliferação celular. O CTNNB1 (*Catenina Beta 1*), manifestado citogeneticamente no cromossomo 3p22.1, gera informações para a produção da beta-catenina detectada sobretudo em junções aderentes. Quando o CTNNB1 encontra-se no núcleo, irá se comunicar com outras proteínas para controlar a expressão gênica. Tais genes, participam da criação, adesão, comunicação e sinalização celular dos tecidos. (GENETICS HOME REFERENCE; 2018).

### **2.3. Diagnóstico**

Na presença de um nódulo são feitos o exame físico com palpação, anamnese elaborada para detectar irregularidades na tireoide e nos gânglios cervicais. O ultrassom (US) é um exame de imagem essencial empregado na visualização das características para sugerir se é benigno ou maligno, e o surgimento de metástases cervicais. O US também direciona a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) quando há necessidade de puncionar os nódulos, principalmente no diagnóstico do carcinoma papilífero (alta sensibilidade e especificidade), é pouco específica em outros subtipos do câncer da tireoide (ROSÁRIO et al., 2013).

No material aspirado são feitos exames citológicos e imunohistoquímico para analisar e realizar a classificação final do tumor. Na maioria dos pacientes portadores do câncer da tireoide, as dosagens de hormônios tireoidianos e TSH são normais e os anticorpos específicos para a tireoide geralmente são negativos. A Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia com emissão de pósitrons (PET) são essenciais na avaliação de bóciolos mergulhantes, da compressão e para as invasões de órgãos adjacentes como dispnéia e metastização ganglionar e a distância (VALENTE; CAPELA-COSTA, 2017; ROSÁRIO et al, 2013; TOMEI, 2012; TRIMBOLI, 2014).

### **2.4. Tratamento**

Para a eliminação da massa sugere-se a tireoidectomia total com ou sem remoção dos linfonodos acompanhado da radioterapia com iodo radioativo ( $I^{131}$ ). O tratamento classifica-se como eficaz a partir dos níveis de tireoglobulina sanguínea: quando pequena, acompanha-se o caso; enquanto alta, avalia-se o uso de dose terapêutica para as micrometástases. Mesmo que não haja a retirada integral, na maioria dos pacientes a melhora é perceptível. A radioiodoterapia já diminuiu em 84% do risco de morte com neoplasia tireoidiana. Por isso, o diagnóstico está cada vez mais amplo e precoce, independente do estágio. Inclusive, é possível ser utilizado para uma adequação ao tratamento (HALL; ADAMI, 2008; RON; SCHNEIDER, 2006; citado por BORGES, 2017).

Os benefícios do uso da radioiodoterapia com iodo são: fácil administração por sua forma ser capsular e líquida (mais comum), ou seja, consumida através de via oral. O tempo, custo e os efeitos colaterais advindos da terapia são menores, raramente há dor e similarmente funciona como um traçador radiológico da glândula tireoide eficiente no diagnóstico. Os indicativos de carcinogênese e diferentes

malignidades são insignificantes; bem como tem diminuição no abandono do tratamento visto que a necessidade de consultas contínuas decresce. Esse tratamento com  $I^{131}$  faz com que o paciente tenha maior sobrevida com qualidade (BARBOSA; VALGAS,2014).

Nos malefícios, a utilização da radiação favorece o desenvolvimento de patologias, como: fibrose pulmonar; novos carcinomas; metástases e recidiva tumoral em até 30 anos após o tratamento apesar da eficácia comprovada, é primordial supervisionar durante toda a vida. Abaixa os rejeitos radioativos, além da contaminação e interfere em uma futura gravidez visto que só é possível após seis a doze meses do término da terapia para que não seja mutagênica e comprometa as gônadas. Aliás, durante processo existe o isolamento e um pequeno número de pacientes desiste por não conseguir resistir e passam a portar distúrbios psicológicos que dificultam ainda mais a intervenção (BARBOSA; VALGAS, 2014).

## **2.5. Técnica da Biologia Molecular**

Uma das técnicas da biologia molecular aplicada para análise de DNA dos portadores é a reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction - PCR) que amplifica o fragmento do DNA alvo. Descobriu-se por almejar estender sua quantidade de oligonucleotídeos; e, foi atribuída ao reconhecimento sequencial genômico, expressões genéticas em sistemas recombinantes, vínculo de paternidade, clonagem, diagnóstico entre outras. É realizado por alterações de temperatura, o procedimento é basicamente uma síntese enzimática que replica cópias de uma região específica do DNA *in vitro* de modo que mantenha boa parte de sua estrutura (MULLIS, 2009; VALONES et al., 2009).

Logo, emprega-se a DNA-polimerase termoestável (taq polimerase) que funciona especificando e sensibilizando a reação, com amplo rendimento do produto é capaz de amplificar fragmentos maiores de DNA. A DNA-polimerase é uma solução tampão com pH 8,5 e 9 a 25°C no termociclador que diminuirá a 7,5 facilitando a ação da Taq em 72°C; o reagente cloreto de magnésio ( $MgCl_2$ ), influência a atividade da Taq e, em excesso, a dos primers; molde de DNA extraído intacto; e o Trifosfato Desoxinucleotídeo (DNTP) diminui a concentração de magnésio [ $Mg^{2+}$ ] livre que pode afetar a ação da Taq e limitando o anelamento do primer. Destaca-se a importância do iniciador que será desenhado complementando as sequências alvo. Caso, não seja possível desenhá-lo usa-se aquele que não seja complementar ao DNA moldado (COSTA, 2009; VIEIRA, 2018).

Para monitorar e quantificar as amostras faz-se necessário o termociclador obtendo excitação e sensibilidade total. As multiplicações dos trechos se dão através da modulação de temperatura do ensaio entre suas fases: desnaturação das cadeias de DNA genômico; anelamento dos primers a cada fita de DNA molde, no qual encontra-se flanqueado por estes; extensão, ação da Taq DNA polimerase desde 3'-OH dos primers; reinício do ciclo. Será visualizada por eletroforese em gel que separa os fragmentos conforme seu tamanho (positivo e negativo). As vantagens da PCR são: facilidade, versatilidade, rapidez, sensibilidade, detecção de mutações e utilização de pequenas quantidades de DNA; permitindo assim, analisar vários organismos ao mesmo tempo (COSTA, 2009; VIEIRA, 2018).

## **2.6. Cromossomo Y**

O genoma é um código genético com informações advindas de seus progenitores, replicando-se e permanecendo durante a divisão celular e a gametogênese. São 46 cromossomos no total, onde metade deriva do pai e a outra da mãe. Inicia-se pelos autossomos o qual é herdado da espécie e, posteriormente, heterossomos que relacionam-se ao sexo – X e Y. As mulheres apresentam dois cromossomos X, já os homens um X e um Y compreendem suas características do desenvolvimento reprodutivo. Um único cromossomo tem a capacidade de englobar vários genes que irão codificar uma cadeia polipeptídica onde formam proteínas que são responsáveis pelas funções químicas do organismo (GENETIC ALLIANCE, 2009).

Nos cromossomos existem características representativas em seu material genético. Dentre elas, as regiões pseudoautossômicas - do inglês, *Pseudoautosomal Regions* (PAR1 e PAR2) e são encontrados nas pontas dos braços curto (Yp) e longo (Yq) responsáveis por sinalização celular, regulação transcricional, função mitocondrial e segregação dos cromossomos. Durante a meiose, recombina-se de modo que seus genes trabalhem sem se referir especificamente ao sexo. No PAR1, ocorre crossover que irá separar os cromossomos pareados durante a meiose masculina, ativando o X. A deleção desse PAR provoca esterilidade, no PAR2, o pareamento e a recombinação são menores e dispensáveis na fertilidade. (COLACO; MODI, 2018; HINCH et al., 2014).

A região cromossomo Y possui 70% de heterocromatina constitutiva, e a não-recombinante onde localiza-se os marcadores moleculares de origem: os minissatélites ou VNTRs (*Variable number tandem repeat*) apresentam uma grande variabilidade e são regiões do DNA com polimorfismo excessivo, no qual há

fragmentos repetidos de bases para o desenvolvimento do perfil genético individual. Logo, os microssatélites ou STR (*Short tandem repeats*) dispõe de sequências genéticas ainda mais características por estarem disseminadas no genoma, são menores comparados ao VNTR. Assim, com a PCR é possível amplificar o STR através de pequenas porções de DNA (JEFFREYS A. J.; WILSON V.; THEIN S. L., 2002; MORLING N., 2004; EDWARDS A. et al, 2006; NELEMANN L. J.; MOLLER A.; citado por LEITE et al, 2013).

### **2.6.1. LOCI DYS438**

Os marcadores uniparentais do cromossomo Y e do DNA mitocondrial são empregados na identificação da origem geográfica e genética de grupos específicos através da investigação de suas variabilidades polimórficas e ausência de recombinação. O DYS438 é um haplótipo estendido, ou seja, precisou-se adicioná-los aos haplótipos mínimos para ampliar a capacidade de discriminação haplotípica. Denomina-se de *hairpin* quando a cadeia do primer dobra, se auto-pareando e de *Self-Dimer* para a formação de estrutura secundária. O primer F (5'-3'): CCAAATTAGTGGGGAATAGTTG possui características de estabilidade razoáveis, *Hairpin* ( $\Delta G = 0.01 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) e *Self-Dimer* ( $\Delta G = -5.36 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). O Primer R (5'-3'): GATCACCCAGGGTCTGGAGTT tem boas características de estabilidade, *Hairpin* ( $\Delta G = -2.47 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) e *Self-Dimer* ( $\Delta G = -7.48 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) (MUNIZ, 2008; ISIR et al., 2015).

## **3. JUSTIFICATIVA**

O loci DYS438 possui um papel importante como marcador de origem por apresentar trechos altamente repetitivos, onde pode-se buscar a identificação e o histórico dessas regiões. Consequentemente, capacita a relação de um grupo de pacientes que disponha um alelo específico com maior propensão à determinadas ocorrências patológicas. Por outro lado, um alelo diferente pode não apresentar maior frequência. Foi executado um estudo com locis genéticos onde verificou-se associação com o risco de câncer de pulmão a um determinado tipo histológico, o adenocarcinoma (LANDI et al., 2009). Desse modo, seria possível um estudo sobre as distribuições de frequências alélicas e haplotípicas do loci DYS438 associado ao câncer da tireoide.

## **4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS**

### **Objetivo geral**

Identificar a distribuição do polimorfismo genético no loci DYS438, em



participantes portadores do câncer da tireóide que serão submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $I^{131}$ ).

**Objetivos específicos**

- a. Realizar levantamento bibliográfico sobre o polimorfismo no loci DYS438.
- b. Padronizar e executar as estratégias de biologia molecular (PCR- Reação em Cadeia da Polimerase) para estudo da frequência do polimorfismo no loci DYS438 em participantes portadores do câncer da tireoide que serão submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio( $I^{131}$ ).
- c. Investigar a possível associação entre o loci DYS438 em participantes portadores do câncer da tireoide que serão submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $I^{131}$ ) com suas diferentes manifestações clínicas.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOQUETT, Juliano André; FERREIRA, Reginaldo Justino. Aspectos biológicos e atividade tumorigênica da família proto-oncogênicaRas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.201-211, 15 dez. 2010. Universidade Estadual de Londrina. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2010v31n2p201>. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/8793>>. Acesso em: 09 set. 2018.

BORGES, Anne Karin da Mota. **Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de Janeiro**. 2017. 127 f. Tese (Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/24102>>. Acesso em 15 mar. 2018.

COLACO, Stacy; MODI, Deepak. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**. 16: 14, p. 1-24. 17 fev. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816366/>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

CORDEIRO, Elke Annegret Kretzschmar; MARTINI, Jussara Gue. **Perfil dos pacientes com câncer de tireóide submetidos à radioiodoterapia**. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010407072013000400017&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010407072013000400017&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 15 mar. 2018.

COSTA, Ronaldo de Jesus. **Técnica de Biologia Molecular: PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)**. 2009. Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/8577/tecnica-de-biologia-molecularpcr-reacao-em-cadeia-da-polimerase>. Acesso em 8 de jun. 2018.

CRUZ, Athamy Sarah de Paula et al. **Análise de marcadores microssatélites localizados no cromossomo Y (Y-STR) de indivíduos expostos ao césio - 137**. 2010. Disponível em: <<http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/1892/0>>. Acesso em: 02 mai. 2018.

Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV) do Inca/ms. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018 - Incidência de câncer no Brasil**: Distrito Federal. 2018.

Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/distrito-federal.asp>>.

Acesso em: 15 mar. 2018.

Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. **Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio.**

Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. Anexo F, ANOMALÍAS CROMOSOMÁTICAS. Disponível em:<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132208/>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

GIGONZAC, Thaís Cidália Vieira. **Caracterização Genética da População do Estado de Goiás baseada em Marcadores STRs Autossômicos e do Cromossomo Y.** 2013. 71 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013. Disponível em:

<<https://pos.icb.ufg.br/up/101/o/Thais.pdf>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

HALL, P.; ADAMI, H. **Thyroid cancer.** In: ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (Eds.). *Textbook of cancer epidemiology.* 2. ed. New York: Oxford University Press, 2008. p. 636–52.

HAMEED, Imad Hadi; JEBOR, Mohammed Abdullah; KAREEM, Muhanned Abdulhasan. **Allelic frequencies for the seventeen Y-STR loci observed in Iraqi male patients with prostate cancer.** 2015. Disponível em:

<<https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/116739>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

HINCH, Anjali G. et al. Recombination in the Human Pseudoautosomal Region PAR1. **Plos Genetics.** São Francisco, Califónia, p. 1-16. 17 jul. 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102438/>>. Acesso em: 23 jun. 2018.

ISIR, Aysun Baransel et al. Male Individualization Basedon Y- Chromosomal Short Tandem Repeats: A Comparative Information Theoretical Analysis of 16 Y-STR Loci in Central Anatolia and Iraqi Populations. **International Journal Of Human Genetics,** [s.l.], v. 15, n. 4, p.157-171, dez. 2015. Anual. Kamla Raj Enterprises. <http://dx.doi.org/10.1080/09723757.2015.11886264>. Disponível

em:<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09723757.2015.11886264>.

Acesso em: 13 set. 2018.

KOSTRZEWA, Grażyna et al. Genetic Polymorphism of Human Y Chromosome and Risk Factors for Cardiovascular Diseases: A Study in WOBASZ Cohort. **PlosOne,** [s.l.], v. 8, n. 7, p.68155-68155, 25 jul. 2013. Trimestral. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068155>. Disponível em:

<<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068155>>. Acesso em: 14 set. 2018.

KRAMPTZ, Geoffrey W.; NORTON, Jeffrey A.. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. **Cancer**, [s.l.], v. 120, n. 13, p.1920-1931, 3 abr. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28661>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.28661>>. Acesso em: 07 set. 2018.

LANDI, Maria Teresa et al. A Genome-wide Association Study of Lung Cancer Identifies a Region of Chromosome 5p15 Associated with Risk for Adenocarcinoma. **The American Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 85, n. 5, p.679-691, nov. 2009. Mensal. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.012>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110844>>. Acesso em: 09 set. 2018.

LEITE, Viviane da Silva et al. Uso das técnicas de Biologia Molecular na Genética Forense. **Derecho y Cambio Social**, Lima - Perú, v. 34, p.1-18, 01 out. 2013. Disponível em: <[https://www.derechocambiosocial.com/revista034/USO\\_DAS\\_TECNICAS\\_DE\\_BIOLOGIA\\_MOLECULAR\\_NA\\_GENETICA\\_FORENSE.pdf](https://www.derechocambiosocial.com/revista034/USO_DAS_TECNICAS_DE_BIOLOGIA_MOLECULAR_NA_GENETICA_FORENSE.pdf)>. Acesso em: 23 jun. 2018.

LOPES, José Pedro dos Reis Cabral Pinto. **Mutação do gene BRAF na história natural do carcinoma papilar da tireóide: Implicações diagnósticas e prognósticas**. 2009. 41 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2010. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53431/2/Mutaes%20do%20Gene%20na%20BRAF%20na%20Hustria%20Natural%20do%20Carcinoma%20Papilar%20da%20Tiride%20%20Implicacoes%20Diagnticas%20e%20Prognsticas.pdf>>. Acesso em: 07 set. 2018.

MANNU, C. et al. **Comparison of different DNA extraction methods from peripheral blood cells: advice from the Fondazione Italiana Linfomi Minimal Residual Disease Network**. **Leuk Lymphoma**, p. 1-11, Mar 11 2015. ISSN 1029-2403 (Electronic) 1026-8022 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115509>>. Acesso em: 02 mai. 2018.

MULLIS, Kary. **Polymerase Chain Reaction: Making DNA accessible**. 2009. Disponível em: <<http://www.karymullis.com/pcr.shtml>>. Acesso em: 10 jun. 2018.

MUNIZ, Yara Costa Netto. **Marcadores Genéticos de Ancestralidade em**

**Comunidades Fundadas por Açorianos na Ilha de Santa Catarina.** 2008. 124 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Genética, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: <[www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/.../DoutoradoYaraCostaNettoMuniz.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/.../DoutoradoYaraCostaNettoMuniz.pdf)>. Acesso em: 02 mai. 2018.

OLIVEIRA, Maria Madalena de; FRANÇA, Renata Aparecida Pinheiro. **Contribuições para a assistência ao paciente com cancer de tireóide submetido à radioiodoterapia: revisão de literatura.** 2017. 14 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v22n4/17.pdf>>. Acesso em: 30 mai. 2018.

ONCOGUIA, Equipe. **Câncer de tireóide: Causas do Câncer de Tireoide.** 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer-de-tireoide/7404/884/>>. Acesso em: 9 de maio de 2018.

ONCOGUIA, Equipe. **Câncer de tireóide: Como prevenir o câncer de tireóide.** 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer-de-tireoide/7404/884/>>. Acesso em: 9 de mai. 2018.

ONCOGUIA, Equipe. **Câncer de tireóide: Fatores de risco do câncer de tireóide.** 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer-de-tireoide/7404/884/>>. Acesso em: 9 de maio de 2018.

Organização Mundial de Saúde (Org). **Quantidade de iodo no sal consumido no Brasil será reduzida.** 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2013/04/quantidade-de-iodo-no-sal-consumido-no-brasil-sera-reduzido>>. Acesso em: 02 jun. 2018.

RAMACCIOTTI, Thiago C. **A associação entre o carcinoma papilífero da tireóide e a tireóide de Hashimoto: uma revisão.** 2013. 22 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013. Disponível em: <[http://www.fameb.ufba.br/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=1843&Itemid=62](http://www.fameb.ufba.br/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1843&Itemid=62)>. Acesso em: 02 jun. 2018.

ROCHA, Newton da Cruz. **Tireóide.** 2013. Disponível em: <<http://www.uff.br/fisiovet/Conteudos/tireoide.htm>>. Acesso em: 02 jun. 2018.

RON, E.; SCHNEIDER, A. B. **Thyroid cancer.** In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMERI, J. F. (Eds.). *Cancer epidemiology and prevention.* 3. ed. New York: Oxford University Press, 2006. p. 975 –94.

ROSÁRIO, Pedro Wesley et al. **Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia: Consenso em tireoide, Belo Horizonte, v. 4, n. 57, p.240-264, 25 abr. 2013. 9 Edições/ano. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt\\_02.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_02.pdf)>. Acesso em: 14 mai. 2018.

ROSÁRIO, Pedro Wesley et al. **Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro**. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt\\_02.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_02.pdf)>. Acesso em: 02 nov. 2018.

SOUZA, Marcos Antônio de et al. **O hipotireoidismo congênito: esclarecendo a sua manifestação a partir de princípios morfofuncionais**. 2011. Disponível em: <<http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/2011-2pag6570Hipotireoidismo.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2018.

TOMEI, S. et al. **A molecular computational model improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules**. BMC Cancer [s.l.], v. 12, n. 1, p.396-406, 2012. Disponível em: < <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-396>>. Acesso em 03 jun. 2018.

TRIMBOLI, P. et al. **The use of core needle biopsy as first-line in diagnosis of thyroid nodules reduces false negative and inconclusive data reported by fine-needle aspiration**. World Journal of Surgical Oncology, v. 12, n. 61, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661377>>. Acesso em: 03 jun. 2018.

USA. Genetics Home Reference. U.s. National Library Of Medicine (Org.). **TP53 gene: tumor protein p53**. 2018. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>>. Acesso em: 08 set. 2018.

USA. Genetics Home Reference. U.s. National Library Of Medicine (Org.). **CTNNB1 gene: catenin beta 1**. 2018. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CTNNB1>>. Acesso em: 08 set. 2018.

VALENTE, Miguel F.; CAPELA-COSTA, João. **Carcinoma anaplásico da tireoide: tendências atuais e perspectivas futuras**. Revista Portuguesa de Cirurgia, Lisboa, v. 2, n. 41, p.29-39, jun. 2017. Trimestral. Disponível em: <[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-69182017000200004](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182017000200004)>. Acesso em: 02 mai. 2018.

VALONES, Marcela Agne Alves et al. **Princípios e aplicações da reação em cadeia de Polimerase em áreas médicas diagnósticas: uma revisão**. Braz. J. Microbiol. 2009, vol.40, n.1, pp.1-11. ISSN 1517-8382. Disponível em

<<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1517->

83822009000100001&script=sci\_abstract&lng=pt>. Acesso em 05 jun. 2018.

VIEIRA, Daniel Perez. **Técnicas de PCR: Aplicações e Padronização de Reações**. Disponível em: <[http://www.imt.usp.br/wp-](http://www.imt.usp.br/wp-content/uploads/proto/protocolos/aula1.pdf)

content/uploads/proto/protocolos/aula1.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2018.

WAITS, Lisette P.; STORFER, Andrew. **Basics of population genetics: quantifying neutral and adaptive genetic variation for landscape genetic studies**. *Landscape Genetics: Concepts, Methods, Applications*, p. 35-57, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9781118525258.ch03>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

YAMASHITA, Alex Shimura. **Ativação da via de sinalização NOTCH pelos oncogenes RET/PTC E BRAFT1799A no carcinoma papilífero de tireoide e sua influência na diferenciação e proliferação celular**. 2010. 81 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-17062013-093409/pt-](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42134/tde-17062013-093409/pt-br.php)

br.php>. Acesso em: 07 set. 2018.

YUSSUP, Sofia SakinaMohd et al. Polymorphism of 11 Y Chromosome Short Tandem Repeat Markers among Malaysian Aborigines. **Evolutionary Bioinformatics**, [s.l.], v. 13, p.1-9, jan. 2017. Mensal. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1176934317735318>. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1176934317735318>>. Acesso em: 09 set. 2018.

ZHAO, Roseanne F.; M.D., Nih. **The Y chromosome: beyond gender determination**. 2014. Disponível em: <<https://www.genome.gov/27557513/>>. Acesso em: 10 jun. 2018.

## **ARTIGO**

**Título:** ANÁLISE DO LOCI DYS438 EM PACIENTES PORTADORES DO CÂNCER DA TIREOIDE.

**Autores:** OLIVEIRA, Y. C. F.<sup>1</sup>, BIONE, E.G.<sup>2\*</sup>, DA SILVA, I. C. R.<sup>2\*</sup>

**Afiliações:**<sup>1</sup>Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia.

**\*Autor correspondente:**

Prof. Dr. Edgar Guimarães Bione.

Email: edgarbione@gmail.com

Endereço: Centro Metropolitano, Ceilândia Sul, Brasília – DF. CEP: 72220-275

**\*Autor correspondente:**

Prof. Dr. Izabel Rodrigues.

Email: [belbiomedica@gmail.com](mailto:belbiomedica@gmail.com)

Endereço: Centro Metropolitano, Ceilândia Sul, Brasília – DF. CEP: 72220-275

A ser publicado na revista *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine)*



## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endócrino. O loci DYS438 é um dos haplótipos estendidos mais utilizados na identificação humana por ter alta capacidade de discriminação haplotípica. Os marcadores polimórficos STRs são empregados por serem aptos em análise e comparação da origem de grupos específicos populacionais.

**OBJETIVO:** Identificar a distribuição do polimorfismo genético no Loci DYS438, em participantes portadores do câncer da tireóide papilífero que foram submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $I^{131}$ ).

**MATERIAL E MÉTODOS:** No estudo transversal, foram utilizadas onze amostras de pacientes do sexo masculino, portadores da neoplasia que realizaram a radioiodoterapia, genotipadas através da estratégia da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

**RESULTADOS:** Houve diferenças estatísticas tanto ao relacionar a distribuição genotípica dos indivíduos caso nos diferentes estadiamentos do tumor quanto nas análises das dosagens dos marcadores tumorais. Porém, a dosagem administrada de iodoradioativo está elevada no grupo de indivíduos que se apresentam em estádios iniciais.

**CONCLUSÃO:** O polimorfismo no loci DYS438 pode ser uma forma de diferenciar os indivíduos portadores do câncer da tireoide.

**Palavras-chave:** Câncer da tireoide, Radioisótopos do Iodo, polimorfismo genético, Y-STR.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Thyroid cancer is the most frequent malignant neoplasm of the endocrine system. The DYS438 loci is one of the most widely used haplotypes in human identification because it has high capacity for haplotype discrimination. The Polymorphic markers STRs are employed for being able to analyze and compare the origin of specific population groups.

**OBJECTIVE:** Identify the distribution of the genetic polymorphism in the DYS438 Loci in patients with papillary thyroid cancer who underwent treatment with the Radiopharmaceutical Sodium Iodide ( $I^{131}$ ).

**MATERIAL AND METHODS:** In the cross-sectional study, were used eleven samples of male patients with neoplasia who underwent radioiodine therapy were genotyped using the Polymerase Chain Reaction (PCR) strategy.

**RESULTS:** There were statistical differences both in relation to the genotypic distribution of the individuals in the different stages of the tumor and in the analysis of the tumor marker dosages. However, the administered dose of iodoradioactive is elevated in the group of individuals who present in the initial stages.

**CONCLUSION:** The DYS438 loci polymorphism may be a way of differentiating individuals with thyroid cancer.

**Keywords:** Thyroid cancer, Genetic polymorphism, Radioisotopes of iodine, Y-STR.

## 1. INTRODUÇÃO

A tireoide é a primeira glândula endócrina a surgir no embrião, manifesta-se após um brotamento endodérmico que forma o divertículo tireóideo. Conforme o embrião cresce, essa glândula desce até se fixar na parte anterior do pescoço, à frente da laringe sobre os primeiros anéis traqueais. Além de conseguir absorver o iodo advindo de fontes alimentares, também libera hormônios como o triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), atuando em várias funções celulares nas diversas regiões do corpo. Esses hormônios são basicamente controlados através do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e são responsáveis pelo metabolismo do organismo, maturação e funcionamento do sistema nervoso central <sup>1,2</sup>.

O TSH, com exceção daquele localizado na hipófise, estimula os folículos tireoidianos que são círculos celulares de vários tamanhos e alturas, de acordo com o grau de atividade basal ou aumentado, com colóide. A tireoide abrange células parafoliculares ou células C que não possuem relação com os hormônios T3 e T4. As células C produzem a secreção da calcitonina, hormônio regulatório do cálcio sérico. Caso haja falta de iodo, utiliza-se a concentração armazenada de colóides para que se possa executar atividades em um período. Durante o processo, o iodo é convertido através da peroxidase em iodeto que adentrará ao colóide com a proteína tireoglobulina (Tg), que formarão compostos, até produzir os hormônios efetivos dentro do colóide <sup>3,4,5</sup>.

O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais frequente no sistema endócrino, os habitantes que residem em áreas com falta de iodo são os mais propícios a desenvolvê-lo. Identifica-se como um nódulo na região cervical e sua incidência é de 1% em neoplasias nocivas nos casos novos. O câncer da tireoide distingue-se em subtipos de carcinomas: papilar; folicular; medular e anaplásico. No diagnóstico são utilizados o exame físico com palpação, a ecografia, a cintilografia, o imunohistoquímico e a punção aspirativa com agulha fina (PAAF). As estimativas de novos casos no Distrito Federal para o ano de 2018 à população padrão mundial são de 7,26 para mulheres e de 1,34 para homens a cada 100 mil habitantes <sup>6,7,8</sup>.

O sistema de estadiamento do tumor (TNM) ocorre somente após o diagnóstico de câncer e antes do início do tratamento. Refere-se ao tumor oriundo (T), com suas peculiaridades e extensão anatômica. Além disso, as particularidades dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão no qual o tumor encontra-se (N) e o surgimento ou não de metástase à distância (M). São categorizadas entre T0 e T4,

N0 a N3 e M0 e M1 <sup>15</sup>. A utilização do sistema possibilitaria a prevenção de tratamento em excesso, a condução do período de vigilância médica aos pacientes de baixo risco, e a orientação do melhor protocolo terapêutico àqueles de alto risco <sup>9</sup>.

Para o tratamento, sugere-se a tireoidectomia total com ou sem remoção dos linfonodos acompanhado da radioterapia com iodo radioativo ( $I^{131}$ ). O tratamento classifica-se como eficaz a partir dos níveis de tireoglobulina sanguínea: quando pequena, acompanha-se o caso; enquanto alta, avalia-se o uso de dose terapêutica para as micrometástases. Mesmo que não haja a retirada integral, na maioria dos pacientes a melhora é perceptível. A radioiodoterapia já diminuiu em 84% do risco de morte com neoplasia tireoidiana. Por isso, o diagnóstico está cada vez mais amplo e precoce, independente do estágio. Inclusive, é possível ser utilizado para uma adequação ao tratamento <sup>10,11,12,13</sup>.

O genoma é constituído por três bilhões de bases o que determina milhões de particularidades a cada ser humano. Para que haja uma avaliação mais específica é necessário a utilização de marcadores genéticos ou moleculares: os minissatélites ou VNTRs (*Variable number tandem repeat*) apresentam uma grande variabilidade e são regiões do DNA com polimorfismo excessivo, no qual há fragmentos repetidos de bases para o desenvolvimento do perfil genético individual. Logo, os microssatélites ou STR (*Short tandem repeats*) dispõe de sequências genéticas ainda mais características por estarem disseminadas no genoma, são menores comparados ao VNTR <sup>14,15</sup>.

Os STRs são empregados por serem aptos em análise e comparação da origem de populações O Y-STR são pequenas repetições *in tandem* do cromossomo Y que são fundamentadas, principalmente, por regiões não recombinantes. Assim, com a PCR é possível amplificar o STR através de pequenas porções de DNA. O loci DYS438 é um pentanucleotídeo localizado no braço longo, possui quatro alelos (9 a 12), tem como sequência repetitiva (3'-5'): [TTTTC]<sub>1</sub> [TTTTA]<sub>0-1</sub> [TTTTC]<sub>n</sub> e seu tamanho é 300 a 335 pares de bases. É geneticamente ligado e herdado de pai para filho. Assim, é possível analisar frequências alélicas, frequências e diversidades haplotípicas, distância genética entre pares de populações e análise de variância molecular <sup>16,17,18,19</sup>.

Além disso, esse haplótipo estendido possui um papel importante como marcador de origem por apresentar trechos altamente repetitivos, onde pode-se

buscar a identificação e o histórico dessas regiões. Conseqüentemente, capacita a relação de um grupo de pacientes que disponha um alelo específico com maior propensão à determinadas ocorrências patológicas, por outro lado, um alelo diferente pode não apresentar maior frequência. Desse modo, seria possível um estudo sobre as distribuições de frequências alélicas e haplotípicas do loci DYS438 associado ao câncer da tireoide.

## **2. MATERIAL E MÉTODO**

### **2.1. Cálculo da amostra e descrição**

As amostras foram obtidas de um estudo transversal com base hospitalar concluído em seis meses (junho a dezembro de 2017). Para isto, a amostra foi calculada estimando-se a prevalência de 1% de câncer da tireoide entre os tipos de câncer na população adulta, erro amostral de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, em número de pacientes  $n = 8450$ , chegou-se a 12 participantes. Com a compensação de perdas, foi considerada uma amostra de 26 portadores de carcinoma papilar da tireoide. Com isto, o estudo principal foi composto por 30 indivíduos (19 mulheres e 11 homens; média de idade 47,6 anos  $\pm$  12,7 anos), e este recorte foi composto apenas pelos onze homens, dado a região de localização do polimorfismo estudado.

### **2.2. Comitê de ética, critérios de inclusão e exclusão**

O consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos antes da coleta de informações. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética institucional do UNICEUB sob o nº 57382416.6.0000.0023. Os critérios de inclusão foram: pacientes do sexo masculino, idade maior que 18 anos, diagnosticados com câncer da tireoide e submetidos a iodoterapia no serviço de Medicina Nuclear Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Já os critérios de exclusão foram: pacientes do sexo feminino, idade menor que 18 anos, portadores do câncer da tireoide que não são seletivos ao tratamento utilizando o Radiofármaco Iodeto de Sódio (131I)

### **2.3. Extração de DNA e genotipagem**

As amostras foram coletadas em sua totalidade por punção venosa para isolamento do DNA. O DNA foi extraído de sangue periférico com uso do Spin BloodMini Kit da empresa Invitrogen (catálogo #K1820-02, lote #19339891). A concentração de DNA foi determinada por meio da corrida eletroforética em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio. O rendimento médio alcançado foi de

20 ng/μL. Em seguida, o DNA diluído foi submetido à estratégia de PCR (*Polymorphism Polymerase Chain Reaction*) para estudo da distribuição dos SNPs. As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar os polimorfismos foram respectivamente:

Senso 5'- CCAAATTAGTGGGGAATAGTTG-3'

Antisenso 3'-GATCACCCAGGGTCTGGAGTT-5'

Estes oligonucleotídeos flanqueiam o gene [TTTTTC]<sub>n</sub> na região promotora e posição Yq11.21.

As condições de termociclagem foram retiradas do artigo “*A novel multiplex for simultaneous amplification of 20 Y chromosome STR markers*”<sup>20</sup> e estiveram em: 95°C por 11 minutos (desaturação inicial), posteriormente por 30 ciclos, houve o desnaturamento das fitas de DNA a 94°C por 1 minuto, o anelamento dos oligonucleotídeos a 55°C por 1 minuto, e a extensão dos fragmentos a 72°C por 1 minuto. A extensão final ocorreu a 72°C por 7 minutos. O equipamento utilizado foi o termociclador Life Express ThermalCycler TC-96/G/H(b).

Em cada reação foram utilizados 8,0μL de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/μL; 12,5μL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 6,3μL de MgCl<sub>2</sub> 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 6,3μL de desoxirribonucleotídeo trifostato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 2,0μL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 5U/μL); 2,5μL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10μM, IDT technologies); completando com água Milli-Q para um volume final de 25μL por reação.

#### **2.4. Características clínicas dos indivíduos**

Dados dos prontuários dos pacientes foram anotados conforme a ficha presente no ANEXO 1.

#### **2.5. Análise estatística**

As frequências genotípicas e alélicas dos pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide que foram anotadas e descritas em termos de frequência absoluta e relativa. Foi adotado o nível de significância de 5% para a comparação das características clínicas. Para os cálculos estatísticos, o programa utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para o estudo entre características

clínicas e os genótipos, foi utilizada a estatística não paramétrica teste H de Kruskal-Wallis ou U de Mann Whitney. A correlação de Pearson, foi usada para observar os pressupostos de normalidade.

### **3. DISCUSSÃO**

O reconhecimento do polimorfismo genético tem a capacidade de interpretar os possíveis mecanismos envolvidos no câncer da tireoide. A associação do polimorfismo no Loci DYS438 com o risco de desenvolvimento da patologia, também permite uma comparação de análises das dosagens de marcadores tumorais - hormônio estimulante da tireoide, tireoglobulina e antitireoglobulina – antes e após a radioiodoterapia; as definições específicas do quantitativo de linfonodos metastáticos e do grau de invasão do tumor; as dosagens de iodo radioativo ( $I^{131}$ ) administradas e os principais sítios de metástase à distância como foi sugerido por Borges <sup>10</sup>.

Além do câncer da tireoide, o polimorfismo genético com o loci DYS438 pode influenciar fatores de risco associados a outras doenças, como em análise realizada com uma população polonesa no qual foi capaz de demonstrar que esse polimorfismo não interfere em propriedades lipídicas, pressão arterial ou medidas antropométricas. Alguns conjuntos de cromossomo Y filogeneticamente divergentes conseguiria estar correlacionado ao risco de doenças cardiovasculares <sup>21</sup>. Em contrapartida, a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) ainda não dispõe de marcadores para seu diagnóstico <sup>22</sup>.

Para Hammed; Jebor e Kareem <sup>23</sup>, o loci DYS438 encontra-se no conjunto de loci investigado que favorece sua utilização como método de triagem na população iraquiana para prevenir a susceptibilidade de câncer de próstata. Além disso, executou-se um estudo com locis genéticos onde verificou a associação com o risco de câncer de pulmão a um determinado tipo histológico, o adenocarcinoma <sup>24</sup>. Portanto, seria importante que várias pesquisas fossem realizadas para que houvesse possíveis correlações de distribuições das frequências alélicas e haplotípicas do loci DYS438 com outras doenças.

### **4. RESULTADOS**

#### **4.1. Genotipagem do polimorfismo do loci DYS438.**

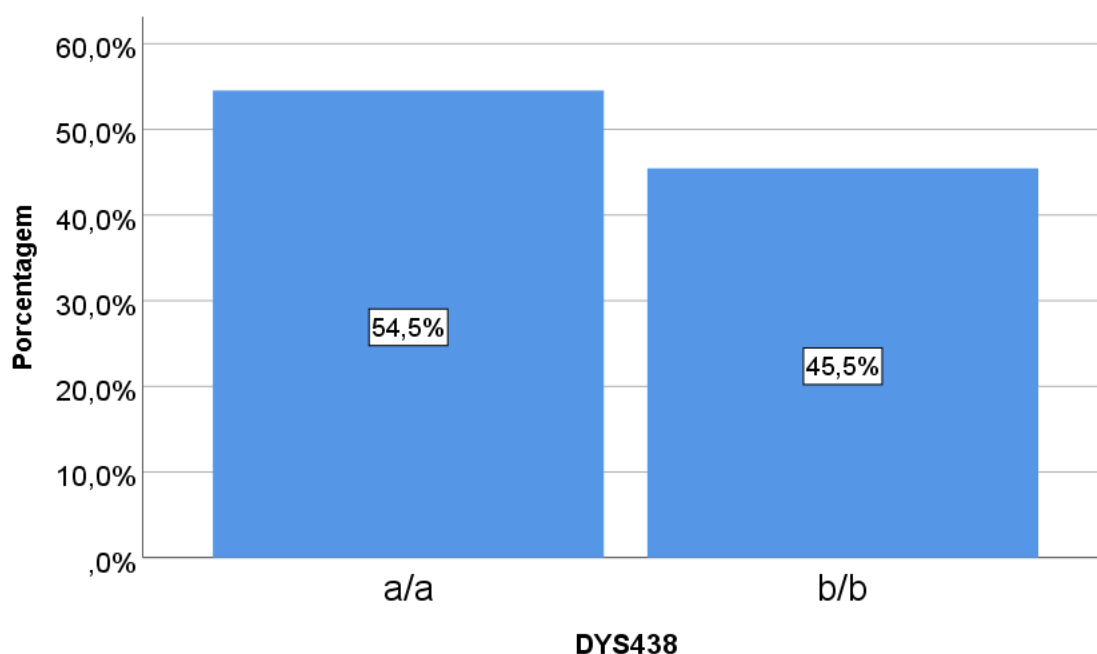
*Tabela 1 – Distribuição de amostra e genotipagem dos pacientes.*

<b>1</b> – a/a	<b>13</b> – b/b	<b>23</b> – a/a
----------------	-----------------	-----------------

<b>2 – b/b</b>	<b>17 – b/b</b>	<b>25 – a/a</b>
<b>6 – a/a</b>	<b>19 – a/a</b>	<b>27 – a/a</b>
<b>12 – b/b</b>	<b>21 – b/b</b>	

A genotipagem foi realizada através do fragmento resultante da PCR (300 a 335 pares de bases), onde em 300 pb foram classificados como a/a; e aqueles acima de 300 pb, considerados b/b.

*Gráfico 1 - Distribuição percentual dos genótipos*

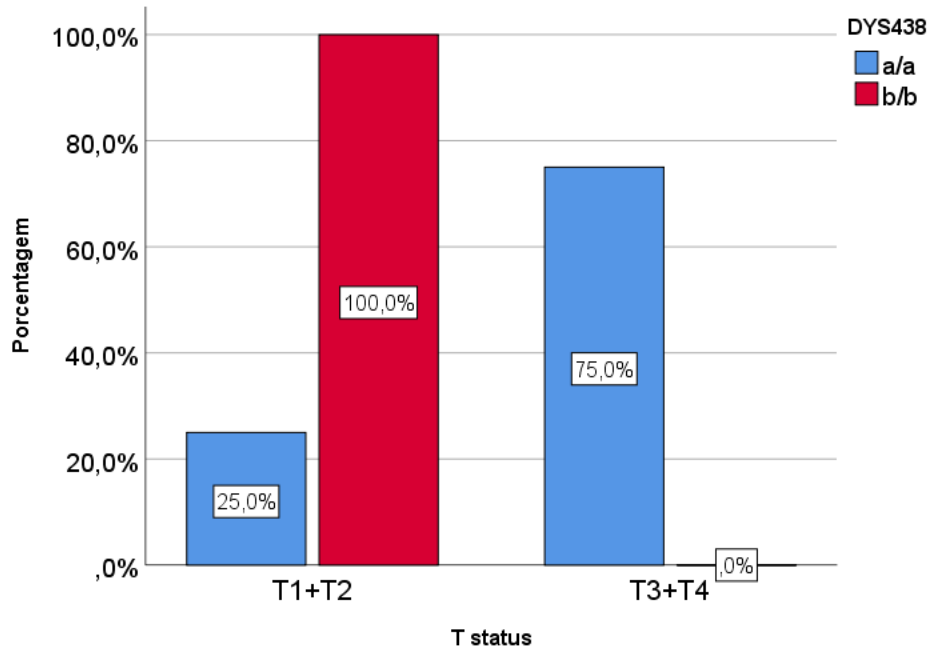


No total são onze pacientes do sexo masculino com idade mediana nos alocados em a/a de 48 anos e nos b/b de 37 anos. De acordo com o gráfico da distribuição percentual dos genótipos, verifica-se que a quantidade das amostras foi de n= 6 para indivíduos a/a e de n= 5 para aqueles na variante b/b.

#### **4.2. Sistema de estadiamento do tumor (TNM).**

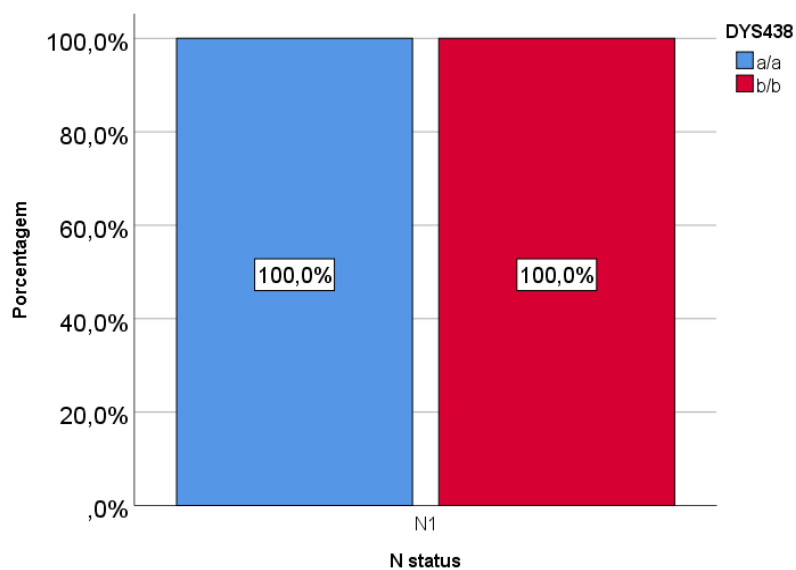
*Gráfico 2 - Distribuição dos genótipos conforme o status T*





No gráfico, os indivíduos b/b somente estavam alocados nos estádios iniciais do tumor (T1 e T2 = 100%). Os pacientes a/a estavam presentes nos dois estádios (T1 e T2 = 25%), sendo mais frequentes em estádios tumorais tardios (T3 e T4 = 75%). Portanto, os pacientes b/b possuem tumores menores, já os a/a apresentaram tanto tumores menores (T1 e T2) quanto maiores (T3 e T4). O valor de p no T status é de 0,047, ou seja, há diferenças estatísticas. A presença de a/a parece estar relacionada com prognóstico pior do que os b/b.

Gráfico 3 - Distribuição dos genótipos conforme status N

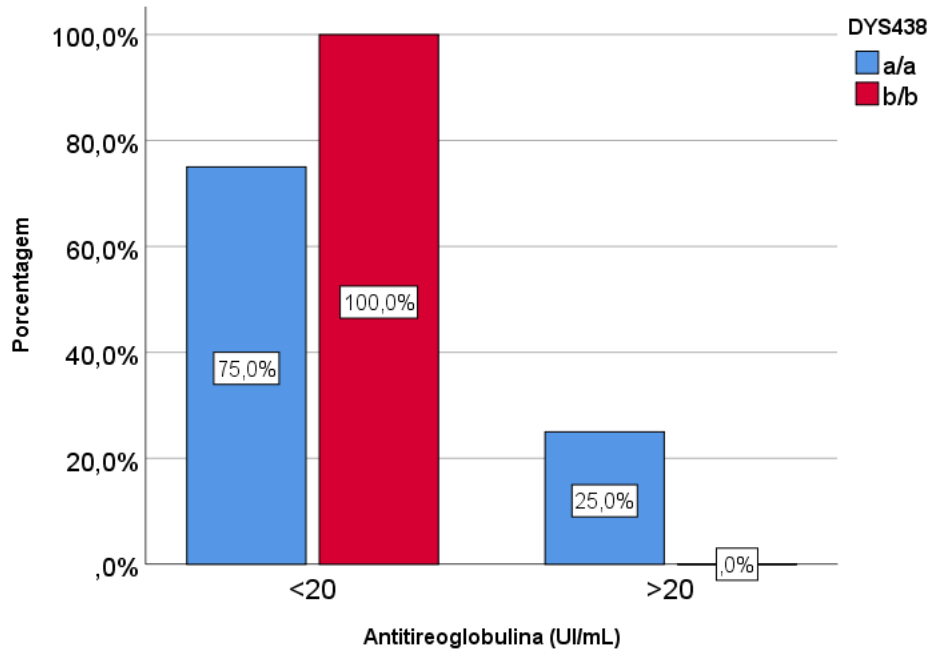


Segundo o gráfico exibe, entre os indivíduos tipificados na subclassificação N do sistema de estadiamento, todos foram categorizados como N1, independente do

genótipo.

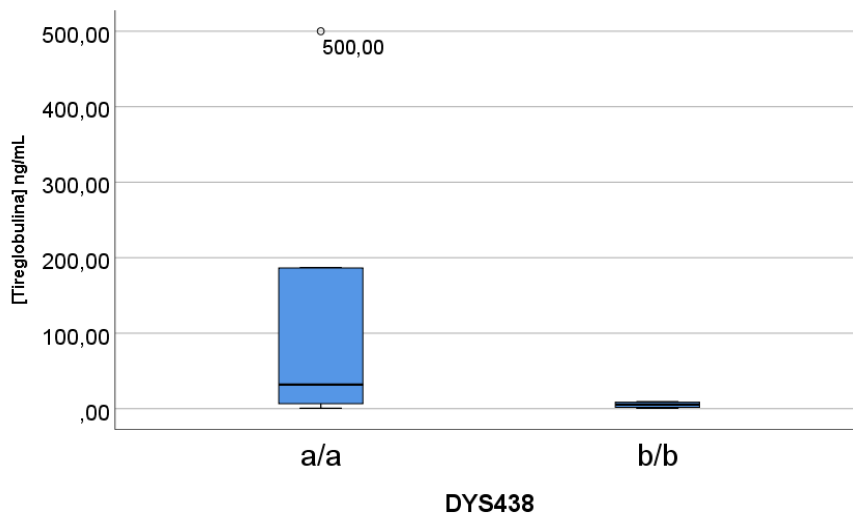
#### 4.3. Outras características laboratoriais:

Gráfico 4 - Distribuição dos genótipos conforme a faixa de anti-tireoglobulina.



A anti-tireoglobulina é um anticorpo autoimune, ou seja, destrói as células da tireoide. Os homens b/b tem antitireoglobulina menor que 20UI/mL. Somente a/a, possui 75% dos pacientes abaixo de 20UI/mL e 25% acima de 20 UI/mL. O valor de p para a faixa de anti-tireoglobulina é de 0, 571, demonstrando apresentar diferenças estatísticas.

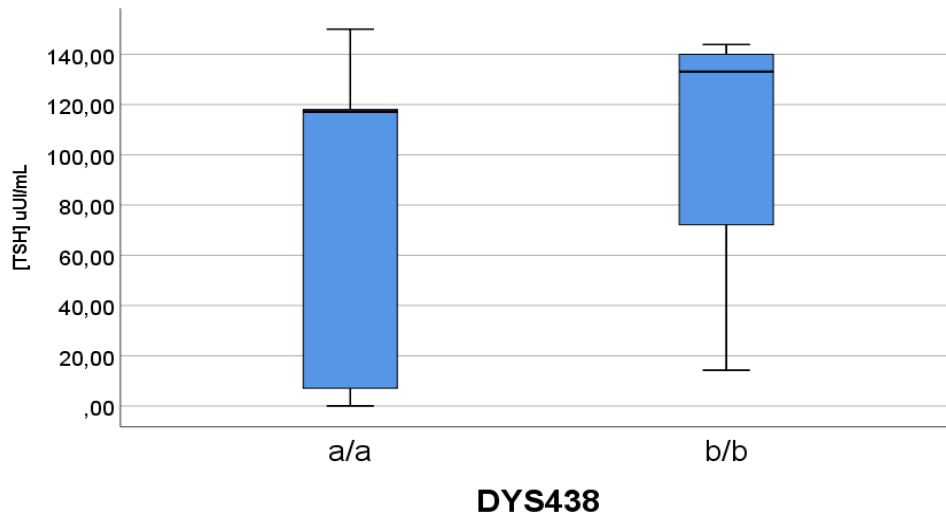
Gráfico 5 - Distribuição dos genótipos conforme a faixa de tireoglobulina.



O gráfico mostra que os valores da tireoglobulina em b/b são menos elevados

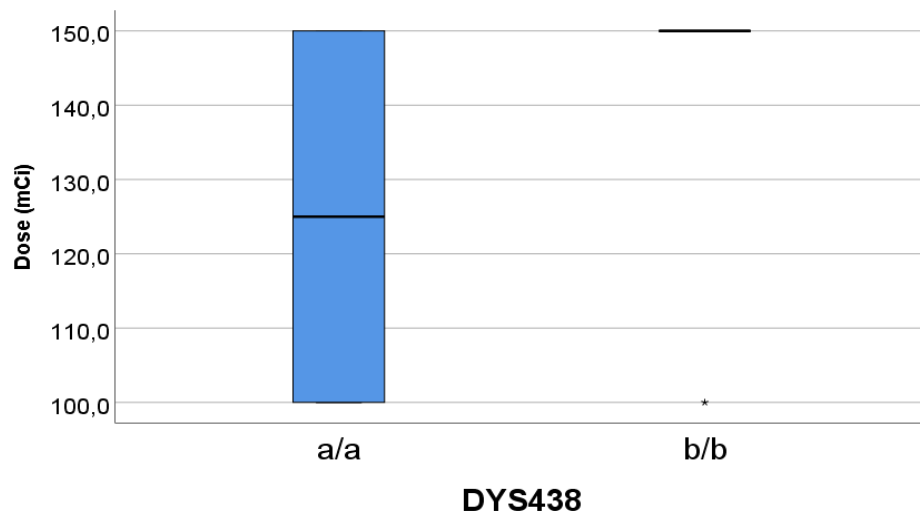
do que em a/a. Além de que uma pessoa a/a está fora da curva, ou seja, sua tireoglobulina está em 500 ng/mL. Portanto, nota-se que os pacientes a/a possuem uma concentração de tireoglobulina elevada, havendo superprodução (o valor de  $p = 0,413$ ).

Gráfico 6 - Distribuição dos genótipos conforme a faixa de hormônio estimulante da tireóide (TSH).



É importante verificar a atividade da glândula tireóide por meio dos níveis sanguíneos de TSH. Quanto mais elevado significa que não está sendo produzido hormônios regularmente. Os pacientes b/b tem TSH maior do que a/a (o valor de  $p = 0,413$ ).

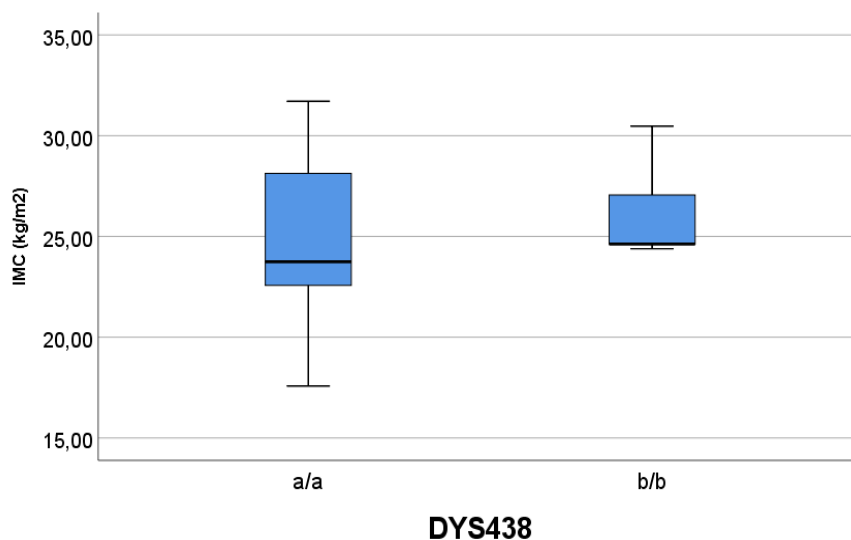
Gráfico 7 - Distribuição dos genótipos conforme dose de radiação administrada.



Os pacientes b/b receberam radiação mais alta (maior que 150 mCi), porém estão nos estádios iniciais, portanto apresentam tumores menores. O ideal seria a

administração de 100mCi (Milicurie) no total, exatamente como está sendo realizado no indivíduo b/b fora da curva. O valor de p é de 0, 429, demonstrando diferenças estatísticas.

*Gráfico 8 - Distribuição dos genótipos conforme o índice de massa corporal (IMC).*



Não houve diferenças significativas no IMC e nem estatísticas entre os indivíduos genotipados (p valor= 0, 329).

Tabela 2: Distribuição dos valores de p na comparação de análises

<b>ANÁLISES COMPARATIVAS</b>	<b>P VALOR</b>
Distribuição dos genótipos conforme o status T.	<b>0, 047</b>
Distribuição dos genótipos conforme a faixa de anti-tireoglobulina.	<b>0, 571</b>
Distribuição dos genótipos conforme a faixa de tireoglobulina.	<b>0, 413</b>
Distribuição dos genótipos conforme a faixa de hormônio estimulante da tireóide (TSH).	<b>0, 413</b>
Distribuição dos genótipos conforme dose de radiação administrada.	<b>0, 429</b>
Distribuição dos genótipos conforme o	<b>0, 329</b>

---

índice de massa corporal (IMC).

---

Nos valores de p apresentados na tabela, foram cruzados a genotipagem com os elementos disponíveis no banco de dados dos pacientes portadores do câncer da tireoide.

## **5. CONCLUSÃO**

Observou-se que homens classificados genotipicamente como a/a possuem prognóstico ruim comparados àqueles incluídos em b/b. Ademais, ressalta-se que as doses altamente administradas no tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $I^{131}$ ), estão em discrepância com o tamanho do tumor no grupo de pacientes b/b (100% nos estádios T1 e T2). Por fim, o polimorfismo no loci DYS438 pode ser uma forma de diferenciar os indivíduos portadores do câncer da tireoide.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOUZA, Marcos Antônio de et al. **O hipotireoidismo congênito: esclarecendo a sua manifestação a partir de princípios morfofuncionais**. 2011. Disponível em: <<http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/2011-2pag6570Hipotireoidismo.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2018.
2. OLIVEIRA, Maria Madalena de; FRANÇA, Renata Aparecida Pinheiro. **Contribuições para a assistência ao paciente com cancer de tireóide submetido à radioiodoterapia: revisão de literatura**. 2017. 14 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v22n4/17.pdf>>. Acesso em: 30 mai. 2018.
3. ROCHA, Newton da Cruz. **Tireóide**. 2013. Disponível em: <<http://www.uff.br/fisiovet/Conteudos/tireoide.htm>>. Acesso em: 02 jun. 2018.
4. ONCOGUIA, Equipe. **Câncer de tireóide: Causas do Câncer de Tireoide**. 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer-de-tireoide/7404/884/>>. Acesso em: 9 de maio de 2018.
5. Organização Mundial de Saúde (Org). **Quantidade de iodo no sal consumido no Brasil será reduzida**. 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2013/04/quantidade-de-iodo-no-sal-consumido-no-brasil-sera-reduzido>>. Acesso em: 02 jun. 2018.
6. RAMACCIOTTI, Thiago C. **A associação entre o carcinoma papilífero da tireóide e a tireóide de Hashimoto: uma revisão**. 2013. 22 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013. Disponível em: <[http://www.fameb.ufba.br/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=1843&Itemid=62](http://www.fameb.ufba.br/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1843&Itemid=62)>. Acesso em: 02 jun. 2018.
7. ONCOGUIA, Equipe. **Câncer de tireóide: Fatores de risco do câncer de tireóide**. 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer-de-tireoide/7404/884/>>. Acesso em: 9 de maio de 2018.
8. Divisão de Vigilância e Análise de Situação da Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV) do Inca/ms. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018 - Incidência de câncer no Brasil: Distrito Federal**. 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/distrito-federal.asp>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

9. RIO DE JANEIRO. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - Inca. **Estadiamento**. 2018. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?ID=54](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=54)>. Acesso em: 10 nov. 2018.
10. ROSÁRIO, Pedro Wesley et al. **Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro**. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt\\_02.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_02.pdf)>. Acesso em: 02 nov. 2018.
11. BORGES, Anne Karin da Mota. **Câncer de tireoide: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência, análise do perfil da atenção oncológica no Sistema Único de Saúde e sobrevida de uma coorte hospitalar do Rio de Janeiro**. 2017. 127 f. Tese (Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/24102>>. Acesso em 15 mar. 2018.
12. HALL, P.; ADAMI, H. **Thyroid cancer**. In: ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (Eds.). *Textbook of cancer epidemiology*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2008. p. 636–52.
13. ROSÁRIO, Pedro Wesley et al. **Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia: Consenso em tireóide*, Belo Horizonte, v. 4, n. 57, p.240-264, 25 abr. 2013. 9 Edições/ano. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt\\_02.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_02.pdf)>. Acesso em: 14 mai. 2018.
14. CRUZ, Athamy Sarah de Paula et al. **Análise de marcadores microssatélites localizados no cromossomo Y (Y-STR) de indivíduos expostos ao césio - 137**. 2010. Disponível em: <<http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/1892/0>>. Acesso em: 02 mai. 2018.
15. MULLIS, Kary. **Polymerase Chain Reaction: Making DNA accessible**. 2009. Disponível em: <<http://www.karymullis.com/pcr.shtml>>. Acesso em: 10 jun. 2018.
16. ZHAO, Roseanne F.; M.D., Nih. **The Y chromosome: beyond gender determination**. 2014. Disponível em: <<https://www.genome.gov/27557513/>>. Acesso em: 10 jun. 2018.
17. ISIR, Aysun Baransel et al. Male Individualization Based on Y- Chromosomal Short Tandem Repeats: A Comparative Information Theoretical Analysis of 16 Y-STR Loci in Central Anatolia and Iraqi Populations. **International Journal Of Human**

**Genetics**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.157-171, dez. 2015. Anual. Kamla Raj Enterprises. <http://dx.doi.org/10.1080/09723757.2015.11886264>. Disponível

em:<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09723757.2015.11886264>.

Acesso em: 13 set. 2018.

18. TOMEI, S. et al. **A molecular computational model improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules**. *Bmc Cancer* [s.l.], v. 12, n. 1, p.396-406, 2012. Disponível em: < <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-396>>. Acesso em 03 jun. 2018.

19. BUTLER, John M. et al. A novel multiplex for simultaneous amplification of 20 Y chromosome STR markers. **Forensic Science International**, [s.l.], v. 129, n. 1, p.10-24, set. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0379-0738\(02\)00195-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0379-0738(02)00195-0).

Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073802001950?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 mar 2018.

20. WAITS, Lisette P.; STORFER, Andrew. **Basics of population genetics: quantifying neutral and adaptive genetic variation for landscape genetic studies**. *Landscape Genetics: Concepts, Methods, Applications*, p. 35-57, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/9781118525258.ch03>>. Acesso em: 22 mar. 2018.

21. KOSTRZEWA, Grażyna et al. Genetic Polymorphism of Human Y Chromosome and Risk Factors for Cardiovascular Diseases: A Study in WOBASZ Cohort. **PlosOne**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.68155-68155, 25 jul. 2013. Trimestral. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068155>. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068155>>. Acesso em: 14 set. 2018.

22. EKERT, Marek Henryque Ferreira. **Marcadores Moleculares: Aplicação na identificação humana e prospecção na infecção por HPV**. 2017. 87 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Aplicada à Saúde, Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/25259>>. Acesso em: 18 nov. 2018.

23. HAMEED, Imad Hadi; JEBOR, Mohammed Abdullah; KAREEM, Muhanned Abdulhasan. **Allelic frequencies for the seventeen Y-STR loci observed in Iraqi male patients with prostate cancer**. 2015. Disponível em: <<https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/116739>>. Acesso em: 15 mar. 2018.



24. LANDI, Maria Teresa et al. **A Genome-wide Association Study of Lung Cancer Identifies a Region of Chromosome 5p15 Associated with Risk for Adenocarcinoma**. The American Journal Of Human Genetics, [s.l.], v. 85, n. 5, p.679-691, nov. 2009. Mensal. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.012>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110844>>. Acesso em: 09 set. 2018.

## 6. ANEXOS

### Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**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:** 2

**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:** 1.965.528

##### Apresentação do Projeto:

A tireoide é a maior glândula endócrina presente no corpo humano. Possui a função de sintetizar os hormônios tireoidianos (T3 e T4), que são extremamente importantes em diversas funções corporais. O câncer de tireoide (tireoide) é responsável por apenas <1% de todos os cânceres humanos, porém, é a neoplasia endócrina mais frequente. É subdividido em quatro principais tipos: papilar; folicular; medular e anaplásico. Dentro desse contexto, as alterações genéticas têm papel decisivo no aparecimento de várias neoplasias humanas. Mutações e polimorfismos são duas alterações genéticas frequentes. Deste modo, em alguns casos o polimorfismo genético pode aumentar a suscetibilidade às patologias e há um aumento significativo de danos ao DNA em pacientes que possuem câncer de tireoide.

**METODOLOGIA:** consiste na coleta de sangue em tubos contendo EDTA como anticoagulante. Serão recrutados 441 participantes da pesquisa no grupo Caso e 200 participantes da pesquisa no grupo Controle. O DNA genômico será extraído de leucócitos presentes no sangue utilizando o método Salting Out. Os exames de polimorfismo genético, que será realizado pelo método PCR qualitativo. Em seguida, a análise de polimorfismo se dará com o uso de enzimas de restrição, a

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

**Bairro:** Setor Universitário

**CEP:** 70.790-075

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3966-1511

**E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 1.965.528

depende da região gênica a ser analisada. Serão analisados os polimorfismos dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDC1D, SOD2, GST, NIS, CYP, PLA, VEGF, MNSOD, ILs e APOs, SOD3, BAX, BCL2 e TERT. A mensuração de TGF-Beta, TNF-Alfa e interleucinas será realizada pelo método ELISA, de acordo com as especificações do kit de alta sensibilidade R&D Systems Quantikine, nas amostras de sangue e saliva. A avaliação das proteínas p53, Bax, Bcl-2, TGF-, IL-10 e hTERT será realizada em todas as amostras de CECs em ambas as células neoplásicas e células do infiltrado inflamatório. Além do sangue, informações relacionadas ao prontuário do paciente do grupo caso também serão coletadas, tais como: tempo de tratamento, dose, outros exames complementares.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO: foram apresentados.

SOBRE AS FORMAS DE RECRUTAMENTO: para os participantes do grupo controle, o recrutamento se dará na sala de coleta de amostras no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia (FCE). O material biológico (sangue) dos participantes serão estocados na FCE da Universidade de Brasília (UnB), sob a guarda da pesquisadora Izabel Cristina Rodrigues da Silva e do pesquisador Rafael Martins de Moraes na extração do DNA das amostras, além das realizações dos exames para verificação dos polimorfismos genéticos.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS: será feita por meio das análises das frequências alélicas e genotípicas serão estimadas, usando-se o programa SPSS versão 20.0, por contagem direta, sendo essas expressas como porcentagem do número de alelos. Além disso, será aplicado o teste do qui-quadrado e o Odds Ratio (OR), de forma a comparar as distribuições das frequências e também fazer possíveis associações com os alelos, genótipos e haplótipos entre os 2 grupos avaliados (caso e controle).

#### Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo Primário será "Determinar a prevalência de polimorfismos genéticos e dosar a concentração de proteínas séricas em pacientes portadores do câncer da tireoide que serão submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (I131) e comparar com o grupo sadio no acompanhamento, tratamento, prognóstico e estadiamento da doença, em um estudo prospectivo e de caso controle".

E os Objetivos Secundários serão "Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDC1D, SOD2, GST, NIS, CYP, PLA, VEGF, MNSOD, ILs e APOs, SOD3, BAX, BCL2 e TERT, no tratamento e prognóstico em participantes com câncer de tireoide submetidos a dose terapêutica com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (I131); Correlacionar a imunexpressão das proteínas MnSOD, Bax, Bcl-2 e hTERT nas lesões de tireoide relatadas no

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3966-1511 **E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 1.965.528

laudo histopatológico; Comparar as concentrações plasmáticas de TNF- e Interleucinas dos participantes da pesquisa (grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle); Avaliar o background genético como acompanhamento no acompanhamento, tratamento, prognóstico e estadiamento da doença; Influência da iodoterapia (após o tratamento) nos genes citados anteriormente".

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos foram descritos pelo pesquisador como sendo: A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standard, 6th ed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente. As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir: formação de hematoma: No momento da antes e após a coleta, existem alguns riscos e possíveis complicações, que poderão vir a acontecer. A formação de hematoma é a complicação mais comum em processos de punção venosa. É acometido devido à extravasamento do sangue para o tecido. Esse processo pode ocorrer durante ou após a punção. Quando acontece, o paciente pode sentir dor no local, e em alguns casos, a compressão de algum ramo nervoso. Punção arterial acidental: A punção acidental de uma artéria é outro risco. Porém, é um fato considerado raro, sabendo que a escolha do local e habilidade do profissional é preponderante para que isso seja evitado. A punção acidental arterial está associada principalmente à punções na veia basilica, pelo fato de estar proximamente localizada a(à) artéria braquial. Caso ocorra, é necessário realizar uma pressão na região afetada, por pelo menos 5 minutos, além de obstruir o local da punção com maior eficiência. Infecção: Embora raro, existe a possibilidade da punção venosa de gerar alguma infecção no paciente, por isso, não deve ser desprezada. Por isso, é importante que antes da punção, haja a assepsia no ponto de aplicação. O uso de algodão embebido em álcool etílico comercial, álcool iodado ou antissépticos à base de iodo, são recomendados para tal. Quando mais rápido for desde o momento da assepsia até o momento da punção na pele do paciente, menor será o risco de infecções. Um adesivo curativo deverá ser colocado após a punção, permanecendo

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3966-1511 **E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 1.965.528

no paciente durante no mínimo 15 minutos. Lesão nervosa: Caso não ocorra sucesso na primeira tentativa de punção, a agulha deverá ser retirada, para que assim, uma segunda tentativa seja realizada. Isso evita que ocorra lesões em ramos nervosos próximos ao local da punção. Outra medida para que isso não ocorra, é orientar ao paciente, antes e durante a coleta, a não realizar movimentos bruscos. Dor: Geralmente, a dor gerada pela punção e retirada da agulha, é de fraca intensidade e suportável. Para que isso seja minimizado, acalmar e orientar o paciente antes e durante a coleta é adequado. Porém, medidas serão adotadas, visando também a segurança do profissional da saúde. Os equipamentos de proteção individual (EPIs) devem estar de acordo visando a proteção do profissional e do paciente. A principal forma de contaminação de agentes infecciosos é pelo contato. Todas as diretrizes para medidas de proteção e saúde dos trabalhadores devem estar de acordo com a Norma Regulamentadora Brasileira no 32 ou NR-32 (Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde), de 11 de novembro de 2005. Boas práticas individuais que pregam os Requisitos de Segurança no Laboratório Clínico também deverão ser tomadas, seguindo a norma ABNT NBR 14785:2001. O descarte de resíduos será feito de acordo com a RDC/Anvisa n. 306/2004.

E os Benefícios foram descritos pelos pesquisadores como sendo: Por se tratar de apenas uma coleta de sangue, através de punção de veia periférica, procedimento usual na prática clínica, os riscos referentes ao trabalho são mínimos. O anonimato dos pacientes é assegurado, pois o estudo tem enfoque nos dados e não nos pacientes individualmente. Os dados genéticos resultantes somente serão acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não serão dissociados dos indivíduos. Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob a forma de publicação de artigos científico sobre o assunto. Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa). Os benefícios deste estudo são maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença do câncer da tireoide. Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes ou representantes legais terão acesso aos resultados mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado. Os resultados do

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3966-1511 **E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 1.965.528

presente estudo ficarão disponíveis aos participantes e aos profissionais da empresa Imagens Médicas de Brasília (IMEB).

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia é Coparticipante da pesquisa.

Haverá a análise de prontuários dos participantes da pesquisa. Foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão, assim como, os riscos e os benefícios. O orçamento foi apresentado e o cronograma está dentro do período de submissão ao CEP UniCEUB. Há, também, a descrição da metodologia de análise dos dados. O projeto apresenta mérito acadêmico e científico e representa importante contribuição para o entendimento das bases moleculares e citológicas do câncer da tireóide.

O pesquisador deve observar a regulamentação específica, Resolução no 340/04 do Conselho Nacional de Saúde que aprovar as Diretrizes para Análise Ética e Tramitação dos Projetos de Pesquisa da Área Temática Especial de Genética Humana:

quantos aos aspectos éticos, há que se garantir os seguintes elementos:

III.3 - As pesquisas envolvendo testes preditivos deverão ser precedidas, antes da coleta do material, de esclarecimentos sobre o significado e o possível uso dos resultados previstos.

III.4 - Aos sujeitos de pesquisa deve ser oferecida a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames.

III.5 - Os projetos de pesquisa deverão ser acompanhados de proposta de aconselhamento genético, quando for o caso.

III.6 - Aos sujeitos de pesquisa cabe autorizar ou não o armazenamento de dados e materiais coletados no âmbito da pesquisa, após informação dos procedimentos definidos na Resolução sobre armazenamento de materiais biológicos.

IV.1 - As pesquisas da área de genética humana devem ser submetidas à apreciação do CEP e, quando for o caso, da CONEP como protocolos completos, de acordo com o capítulo VI da Resolução CNS No 196/96 (substituída pela Resolução CNS no 466/12), não sendo aceitos como emenda, adendo ou subestudo de protocolo de outra área, devendo ainda incluir:

a) justificativa da pesquisa;

b) como os genes/segmentos do DNA ou do RNA ou produtos gênicos em estudo se relacionam com eventual condição do sujeito da pesquisa;

c) explicitação clara dos exames e testes que serão realizados e indicação dos genes/segmentos do DNA ou do RNA ou de produtos gênicos que serão estudados;

d) justificativa para a escolha e tamanho da amostra, particularmente quando se tratar de

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

**Bairro:** Setor Universitário

**CEP:** 70.790-075

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3966-1511

**E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 1.965.528

- população ou grupo vulnerável e de culturas diferenciadas (grupos indígenas, por exemplo);
- e) formas de recrutamento dos sujeitos da pesquisa e de controles, quando for o caso;
- f) análise criteriosa dos riscos e benefícios atuais e potenciais para o indivíduo, o grupo e gerações futuras, quando couber;
- g) informações quanto ao uso, armazenamento ou outros destinos do material biológico.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

\* TCLE:

- Esse instrumento teve a sua formatação adequada conforme a solicitação do CEP UniCEUB: Como coparticipante, o CEP da UnB vai receber o projeto para análise, mas deve constar no TCLE os dados do CEP-UniCEUB, pois é o comitê que avalia o estudo submetido pela instituição proponente, INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR E ENDOCRINOLOGIA DE BRASILIA LTDA.

- Foi acrescentada a informação da existência de grupo controle;

\* Termo de concordância da instituição proponente - anexado a Plataforma Brasil;

\* Folha de rosto com as devidas assinaturas do pesquisador principal, da instituição proponente e do patrocinador principal.

\* Termo de guarda não contém as informações dos pesquisadores (nome, e-mail e telefone de contato).

\* Termo de responsabilidade.

\* Termo de responsabilidade e compromisso - apresentado através da Plataforma Brasil.

**Recomendações:**

O CEP-UniCEUB ressalta a necessidade de desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da Resolução nº 466/12 CNS/MS concernentes às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto:

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3966-1511

**E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 1.965.528

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

- Resolução CNS n. 441/11, referente à análise ética de projetos de pesquisa que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores. Observação: O envio de relatórios deverá ocorrer pela Plataforma Brasil, por meio de notificação de evento. O modelo do relatório encontra-se disponível na página do UniCEUB

[http://www.uniceub.br/instituicao/pesquisa/ins030\\_pesquisacomitebio.aspx](http://www.uniceub.br/instituicao/pesquisa/ins030_pesquisacomitebio.aspx), em Relatório de Finalização e Acompanhamento de Pesquisa.

Para entrar em contato com o CEP-UniCEUB utilize o e-mail [cep.uniceub@uniceub.br](mailto:cep.uniceub@uniceub.br).

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa está apta a iniciar a coleta de dados, ressaltando que:

1) quando da ocorrência do procedimento de descarte do material biológico armazenado deverá ser observada a regulamentação pertinente, Resolução CNS n. 441/11, item 11.II:

- O descarte do material biológico humano armazenado em Biobanco pode ocorrer: a) pela manifesta vontade do sujeito da pesquisa; b) devido à inadequação da amostra por critérios de qualidade; c) por iniciativa da instituição; e d) pela dissolução do Biobanco. III - Nas hipóteses previstas nas alíneas "c" e "d", são obrigatórias: a) a oferta formal do material armazenado a, no mínimo, duas instituições de pesquisa que possuam Biobanco e a apresentação comprovada da recusa; e b) a submissão da decisão institucional e da destinação do material biológico ao CEP, que as encaminhará para avaliação da CONEP.

2) No Termo de Guarda de Material Biológico inserir informações dos contatos dos pesquisadores (e-mail e telefone de contato), devendo uma via ficar com o participante (o representante legal), e, a outra, com o pesquisador responsável.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo previamente avaliado, com parecer n. 1.949.153, tendo sido homologado na 2ª Reunião Ordinária do CEP-UniCEUB de 2017, em 17 de fevereiro do mesmo ano.

#### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3966-1511 **E-mail:** [cep.uniceub@uniceub.br](mailto:cep.uniceub@uniceub.br)



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 1.965.528

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_745986.pdf	19/01/2017 16:44:50		Aceito
Outros	Proponente.pdf	19/01/2017 16:43:59	Rafael Martins de Morais	Aceito
Outros	Coparticipante.pdf	19/01/2017 16:43:18	Rafael Martins de Morais	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/01/2017 16:42:41	Rafael Martins de Morais	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	GUARDA.pdf	19/01/2017 16:42:16	Rafael Martins de Morais	Aceito
Declaração de Pesquisadores	RESPONSABILIDADE_TERMOS.pdf	19/01/2017 16:40:47	Rafael Martins de Morais	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	19/01/2017 16:37:13	Rafael Martins de Morais	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	19/01/2017 16:33:48	Rafael Martins de Morais	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	19/01/2017 16:31:51	Rafael Martins de Morais	Aceito

**Situação do Parecer:**

**Aprovado**

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 15 de Março de 2017

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Marília de Queiroz Dias Jacome**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** SEP7 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3966-1511 **E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

## Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso).



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB



IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA -  
IMEB

### 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 (<sup>131</sup>I)

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 (<sup>131</sup>I).
- Você está sendo convidado a participar exatamente por possuir idade maior que 18 anos, de ambos os sexos, é portador de câncer da tireoide e está em tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (<sup>131</sup>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 (<sup>131</sup>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 prof 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-tireoide peroxidase, hemograma, tireoglobulina, TSH, imagens do leito tireoidiano/PCI e outros.
- Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.
- A pesquisa será realizada na Empresa IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA – IMEB e as análises laboratoriais no laboratório de análises clínicas da FCE/UnB

#### **Riscos e benefícios**

- Este estudo possui riscos, **entre eles mínimas formações de hematomas ou dor, possíveis infecções e em casos mais raros lesão nervosa e punção acidental arterial**
- Medidas preventivas serão tomadas durante a coleta para minimizar qualquer risco ou incômodo. São elas: os materiais de coleta serão adequados ao procedimento, novos e descartáveis. A sala de coleta deverá ser única e exclusivamente para coleta, permanecendo no local somente o paciente e o flebotomista, com exceções para participantes que necessitam a presença de algum acompanhante, além da sala estar prontamente higienizada. Caso ocorra alguma contaminação, o local deverá ser imediatamente desinfetado, comunicando ao superior imediato do acidente ocorrido.
- Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento, você não precisa realizá-lo.
- Os resultados desta pesquisa serão compartilhados, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade, com a comunidade científica envolvida sob a forma de publicação de artigos científicos sobre o assunto, além de contribuir para maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença do câncer da tireoide.

**Participação, recusa e direito de se retirar do estudo**

- Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.
- Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.
- Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

**Confidencialidade**

- Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas.
- Os dados e instrumentos utilizados (sangue coletado, exames de imagens, histopatológicos, laboratoriais e prontuário) ficarão guardados sob a responsabilidade dos pesquisadores **Rafael Martins de Moraes e Izabel Cristina Rodrigues da Silva** com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos.
- Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/UniCEUB, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail [cep.uniceub@uniceub.br](mailto: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**, celular (61) 98568-7258 / telefone institucional (61) 3326-0033

**Endereço dos(as) responsável(eis) pela pesquisa:**

**Instituição: IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB**

**Endereço: SHLS 716 conj. L, Centro Clínico Sul – TORRE II                      Bloco: /Nº:  
/Complemento: SALA T224**

**Bairro: /CEP/Cidade: Brasília – DF (CEP: 70770-550)**

**Telefones p/contato: Celular: (61) 98568-7258 / telefone institucional (61) 3326-0033**

**Endereço do(a) participante (a)**

**Domicílio: (rua, praça, conjunto):**

**Bloco: /Nº: /Complemento:**

**Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:**

**Ponto de referência:**

## Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Controle).



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB



IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA -  
IMEB

### **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 (<sup>131</sup>I)**

**IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB**

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

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

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

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

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

#### **Natureza e objetivos do estudo**

- O objetivo específico deste estudo é avaliar a influência de alterações genéticas e concentrações de proteínas no sangue no tratamento de câncer de tireoide submetido ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (<sup>131</sup>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 (<sup>131</sup>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 prof 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 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](mailto: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**, celular (61) 98568-7258 / telefone institucional (61) 3326-0033



<b>Endereço do(a) participante (a)</b> <b>Domicílio: (rua, praça, conjunto):</b> <b>Bloco: /Nº: /Complemento:</b> <b>Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:</b> <b>Ponto de referência:</b>
<b>Endereço dos(as) responsável(eis) pela pesquisa:</b> <b>Instituição: IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB</b> <b>Endereço: SHLS 716 conj. L, Centro Clínico Sul – TORRE II                      Bloco: /Nº:</b> <b>/Complemento: SALA T224</b> <b>Bairro: /CEP/Cidade: Brasília – DF (CEP: 70770-550)</b> <b>Telefones p/contato: Celular: (61) 98568-7258 / telefone institucional (61) 3326-0033</b>

**Anexo 4:** Dados clínicos dos prontuários dos pacientes

<b>Ficha para Dose Terapêutica com Radiofármaco Iodeto de Sódio (<sup>131</sup>I)</b>		
Nome:		
Sexo:		
Telefone para contato:		
e-mail:		
Idade:		
Sexo:	Masculino ( )	Feminino ( )
Indicação e CID:		
<b>1) História Clínica</b>		
Medicamentos em uso:		
Fumante:	Sim ( )	Não ( )
Pré-disposição:	Sim ( )	Não ( )
<b>2) Exames Complementares</b>		
Anti-tireoglobulina:		
Anti-tireoide peroxidase:		
B-HCG:		
Hemograma:		
Leito tireoidiano/PCI:		
Tireoglobulina:		
TSH:		
Outros:		
<b>3) Histopatológico</b>		
<b>4) Ecografia</b>		

<b>5) Relacionado à Dose</b>	
Dose sugerida de tratamento:	
Reposição hormonal:	
Uso do TSHrh	
Data da suspensão do hormônio:	
Início da dieta pobre em Iodo:	

**Anexo 5:** Normas da revista científica de escolha para publicação – Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML)

### **Artigos de revisão**

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

### **Artigos originais**

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original que possam ser replicados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências bibliográficas devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir:

## Referências

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

### Exemplos:

- Artigos de periódicos (um só autor) Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.
- Artigos de periódicos (até seis autores) Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.
- Artigos de periódicos (mais de seis autores) Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-*H. pylori* antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.
- Artigo de periódico on-line Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.

- Livros no todo (dois autores) Eyre HJ, Lange DP. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.
- Capítulos ou parte de livro editado por outro autor Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.
- Parte de livro em meio eletrônico São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). Entendendo o meio ambiente. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.
- Evento em meio eletrônico Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
- Tese ou dissertação Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
- Citações no texto Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

### **Tabelas e figuras**

- As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).
- As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras.

Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

- O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png, e com resolução de no mínimo 300 dpi.

- O direito à privacidade do paciente não deve ser infringido. Imagens que eventualmente permitam a identificação pessoal somente poderão ser utilizadas com consentimento por escrito do paciente ou responsável, quando da submissão do manuscrito.

### **Abreviações e nomes de medicamentos**

- As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

- As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

### **Contato com a secretaria do JBPML**

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial Tel.: +55 (21) 3077-1400. E-mail: [jbpml@sbpc.org.br](mailto:jbpml@sbpc.org.br)