



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

ANA PAULA DAMÁSIO MARQUES DE SOUSA

**ANÁLISE DO POLIMORFISMO DO GENE *M/S* EM PACIENTES
PORTADORES DE CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE TRATADOS
COM RÁDIOFÁRMACO IODETO DE SÓDIO 131**

BRASÍLIA, 2020

ANA PAULA DAMÁSIO MARQUES DE SOUSA

**ANÁLISE DO POLIMORFISMO DO GENE *M/S* EM PACIENTES
PORTADORES DE CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE TRATADOS
COM RÁDIOFÁRMACO IODETO DE SÓDIO 131**

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

Orientadora: Profa. Dra. Jamila Reis de Oliveira

Co-orientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2020

ANA PAULA DAMÁSIO MARQUES DE SOUSA

**ANÁLISE DO POLIMORFISMO DO GENE *NIS* EM PACIENTES PORTADORES
DE CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE TRATADOS COM
RÁDIOFÁRMACO IODETO DE SÓDIO 131**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Jamila Reis de Oliveira

(Universidade de Brasília - FCE)

Co-Orientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

(Universidade de Brasília - FCE)

Rafael Martins de Moraes

(Hospital Sírio Libanês)

Calliandra Maria de Souza Silva

(Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me dar oportunidades e força para chegar até aqui e por me permitir realizar esta conquista.

Agradeço a minha mãe, Adriana do Carmo, por todo o apoio, incentivo e por toda a dedicação, além do amor, carinho e cuidado que foram essenciais nesta jornada.

A minha família que sempre acreditou que eu seria capaz de superar os desafios, em especial a minha irmã, Ana Luíza, pela amizade e atenção dedicadas sempre que eu precisei.

Agradeço aos amigos que fiz na faculdade, em especial Júlia Vitória, Juliana Tavares, Letícia Giovana e Sabrina Arcanjo. Sem vocês, a faculdade não teria sido a mesma. Aos laços de amizade que desejo que sejam eternos.

A minha orientadora, Profa. Dra. Jamila Reis de Oliveira e Co-orientadora, Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, agradeço a confiança e paciência dedicadas que foram primordiais para a conclusão deste trabalho. Pessoas a quem sou muito grata.

Ao Farmacêutico Rafael Martins e a Bióloga Dra. Calliandra Silva por aceitarem o convite para compor a banca de avaliação do presente trabalho.

Agradeço a equipe do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia pelas oportunidades e pelo ensino, em especial meus colegas Vinicius Pessoa, Pedro Peixoto e Jonathan Dias pela ajuda e pelos conhecimentos transmitidos.

Também agradeço à Universidade De Brasília, Faculdade de Ceilândia e o seu corpo docente que demonstrou estar comprometido com a qualidade e excelência do ensino.

A todos que, de alguma maneira estiveram presentes nestes anos de graduação e na construção deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
REVISÃO BIBLIGRÁFICA.....	11
A tireoide	11
Câncer de Tireoide	15
Epidemiologia	17
Diagnóstico	18
Tratamento	19
O gene <i>NIS</i>	21
Associação de <i>NIS</i> com o CT	23
JUSTIFICATIVA	24
OBJETIVOS	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ARTIGO.....	28
RESUMO.....	29
ABSTRACT.....	30
1. INTRODUÇÃO	31
2. METODOLOGIA	32
2.1. Amostra.....	32

2.2. Comitê de ética	32
2.3. Critérios de inclusão e exclusão	33
2.4. Extração de DNA.....	33
2.5. Padronização de termociclagem e genotipagem	33
2.6. Análise estatística.....	35
3. RESULTADOS.....	35
3.1. Frequência genotípica e alélica do polimorfismo de <i>N/S</i> na pesquisa caso- controle.....	35
3.2 – Distribuição genotípica do grupo caso em relação ao sistema TNM.....	36
3.3 – Correlações entre o genótipo com a idade, a dosagem de tiroglobulina, a dosagem de TSH, o IMC e a dose administrada.....	36
4. DISCUSSÃO.....	38
5. CONCLUSÃO	39
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS.....	43
Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	43
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso)	51
Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Controle)	54
Anexo 4: Dados Clínicos dos prontuários dos pacientes.....	58

RESUMO

O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino. A deficiência de iodo é um fator de risco para o desenvolvimento da doença. O gene *NIS*, simportador Na^+/I^- , codifica uma proteína que é responsável pelo transporte de iodo para dentro da célula tireoidiana. Esse mineral é fundamental para a síntese dos hormônios tireoidianos, que estão envolvidos em processos metabólicos e no desenvolvimento do organismo. O presente trabalho teve como objetivos investigar uma possível associação entre um polimorfismo, não antes estudado, no gene *NIS* com a susceptibilidade ao CPT, bem como comparar os genótipos com características clínicas e dose administrada de I^{131} . O estudo caso-controle, foi realizado obtendo amostra de sangue venoso de 30 indivíduos em cada grupo, totalizando uma amostra de 60 participantes. As frequências genotípicas do polimorfismo de *NIS* nos indivíduos controle estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P = 0,261$). A distribuição genotípica não mostrou diferença estatisticamente significativa entre indivíduos com CPT e os saudáveis ($P = 0,128$). A idade, a dosagem de Tg e de TSH, o IMC, o sistema TNM, não foram associados à presença do polimorfismo. Foi identificada associação positiva da presença do polimorfismo com a dose administrada de I^{131} ($P = 0,046$). Este achado pode indicar um avanço na terapia com I^{131} , uma vez que identificando o polimorfismo pode-se determinar a dose mais adequada para o paciente. Este é o primeiro trabalho a estudar este polimorfismo.

Palavras-chave: Câncer De Tireoide, Gene *NIS*, Polimorfismo, Iodoterapia.

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is a more common malignancy of the endocrine system. Iodine deficiency is a risk factor for the development of the disease. The *NIS* gene, Na⁺ / I⁻, is responsible for the transport of iodine into the thyroid cell. This mineral is essential for the synthesis of thyroid hormones, which are involved in metabolic processes and in the development of the organism. The present study aimed to investigate a possible association between a polymorphism, not previously studied, in the *NIS* gene with susceptibility to PTC, as well as to compare the genotypes with clinical characteristics and administered dose of I131. The case-control study, in which a total sample of 30 venous blood from each group was obtained, totaling a sample of 60 participants. The genotypic frequencies of the *NIS* polymorphism in the control subjects were in Hardy-Weinberg equilibrium ($P = 0.261$). The genotypic distribution did not differ significantly between individuals with PTC and healthy individuals ($P = 0.128$). Age, Tg and TSH dosage, BMI, TNM Staging system, were not associated with the presence of polymorphism. A positive association was identified between the presence of the polymorphism and the administered dose of I131 ($P = 0.046$). This finding may indicate an advance in therapy with I131, once the polymorphism is identified, the most appropriate dose for the patient can be determined. This is the first work to study this polymorphism.

Keywords: Thyroid Cancer, *NIS* Gene, Polymorphism, Iodotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anatomia da tireoide	11
Figura 2: Histologia da tireoide	12
Figura 3: Estrutura química da tirosina, T3 e T4	13
Figura 4: Esquema da captação e síntese dos hormônios tireoidianos	14
Figura 5: Esquema do mecanismo de regulação para a síntese de T3 T4	15
Figura 6: Estrutura da proteína NIS	22

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Correlação entre os genótipos e a dose administrada de I ¹³¹	37
---	----

LISTA DE TABELAS

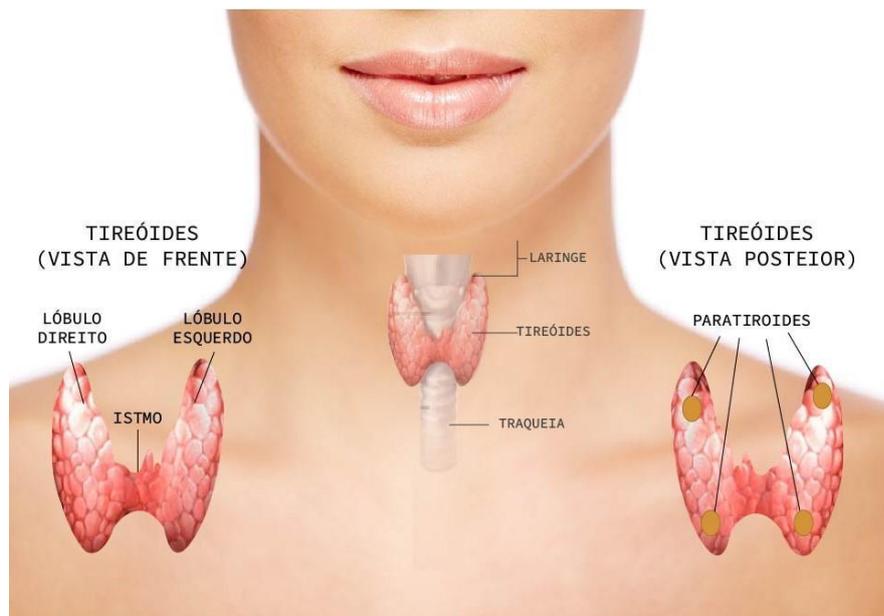
Tabela 1: Protocolo de reagentes e concentrações para a PCR	34
Tabela 2: Distribuições genótípicas e alélicas dos portadores de CPT e controle.....	35
Tabela 3: Distribuição genotípica do grupo caso em relação ao sistema TNM.....	36
Tabela 4: Correlações entre o genótipo com a idade, a dosagem de tiroglobulina, a dosagem de TSH, o IMC e a dose administrada	37

REVISÃO DE LITERATURA

Glândula tireoide

A tireoide é a maior glândula unicamente endócrina do corpo humano. Está localizada na região anteroinferior do pescoço sobre a traqueia abaixo da laringe. Em formato de borboleta, possui dois lobos laterais conectados por um istmo, é altamente vascularizada (Figura 1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2005; TORTORA; NIELSEN, 2013).

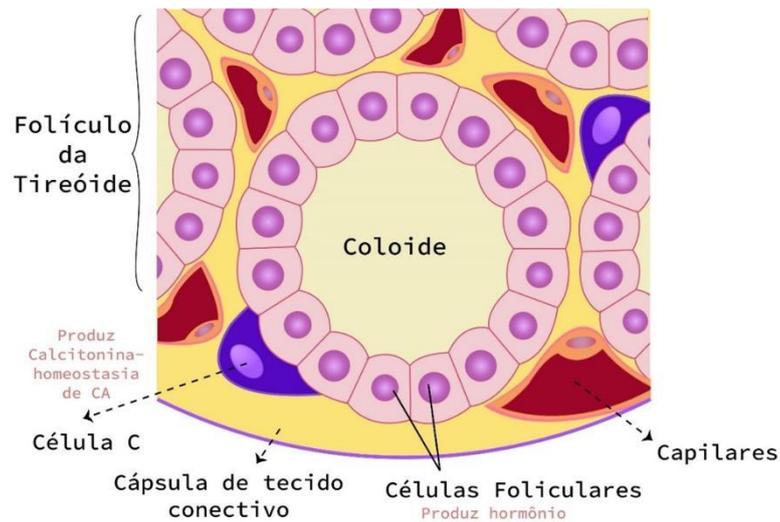
Figura 1: Anatomia da tireoide



Fonte: Acervo da autora

Os tipos celulares são diversificados incluindo as células foliculares envolvidas na síntese dos hormônios tireoidianos, as endoteliais que recobrem os capilares dos folículos, as células parafoliculares, também chamadas de células C que são responsáveis pela sintetização da calcitonina (hormônio que opera no metabolismo do Ca^+ , além de fibroblastos, adipócitos e linfócitos (Figura 2) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2005; TORTORA; NIELSEN, 2013).

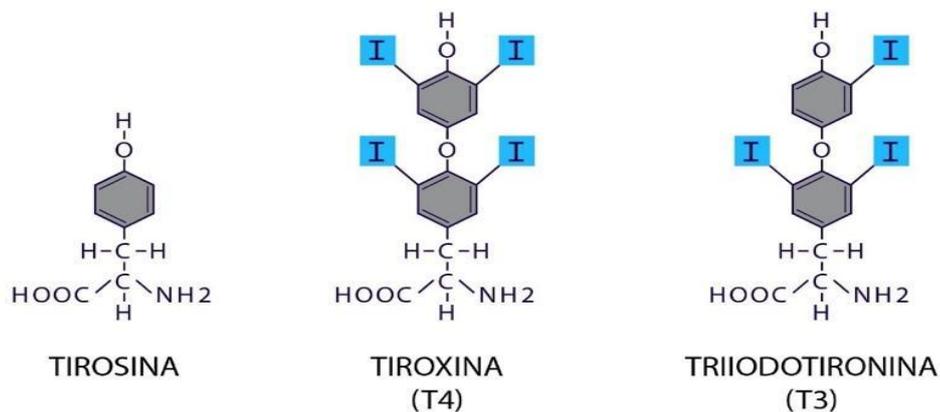
Figura 2: Histologia da tireoide



Fonte: Acervo da autora

A glândula tireoide tem como principal função a síntese e o armazenamento dos hormônios tireoidianos. Os folículos são a parte funcional da glândula responsáveis pela síntese e liberação dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (Figura 3). São células foliculares polarizadas pois são diferentes morfológicamente e funcionalmente. A parte basal é voltada à corrente sanguínea, onde o iodo é captado e os hormônios tireoidianos são liberados para a circulação sanguínea. A porção apical é voltada para a luz folicular onde ocorre a síntese dos hormônios tireoidianos. Na cavidade cervical rodeando os folículos se encontra o colóide que contém a proteína tireoglobulina fundamental para a produção desses hormônios (Figura 2) (MOLINA, 2014; TORTORA; NIELSEN, 2013).

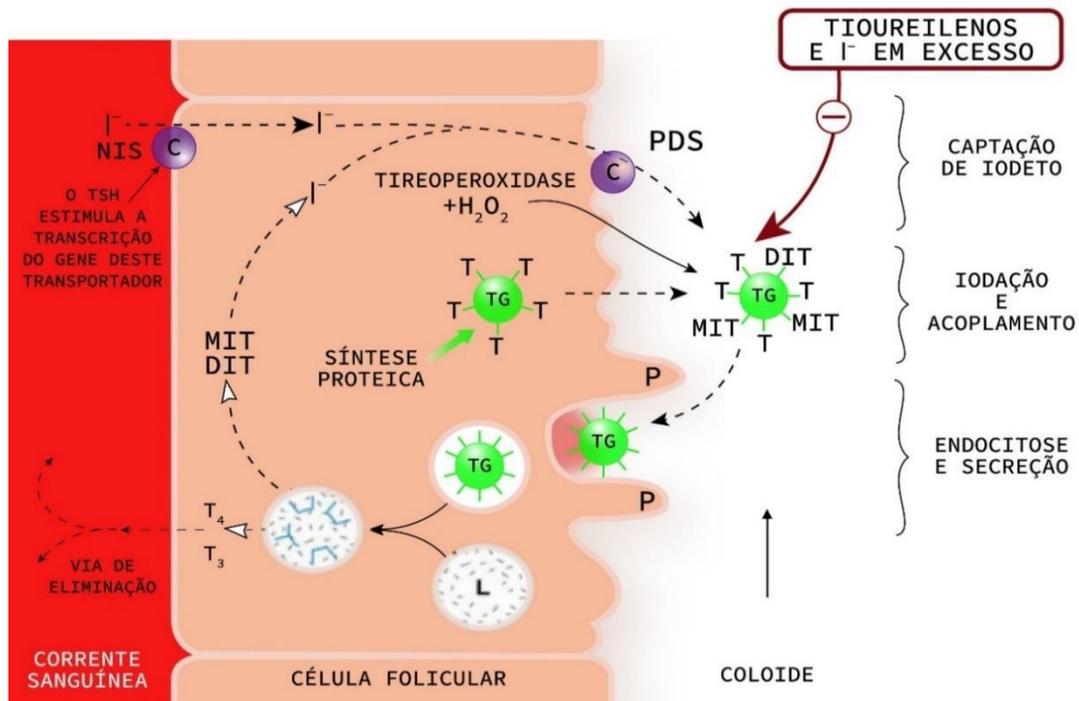
Figura 3: Estrutura química da tirosina, T3 e T4



Fonte: Acervo da autora

A tireoglobulina (Tg) é uma glicoproteína sintetizada pelas células foliculares e armazenada no coloide, possui diversas moléculas de tirosina e atua como um esqueleto para a formação dos hormônios da tireoide. O processo da síntese começa com a entrada de iodeto na célula folicular através de transporte ativo pelo simportador Na^+/I^- (NIS). A enzima peroxidase converte o iodeto em iodo que é transportado para o coloide através do canal pendrina (PDS) um transportador de I^-/Cl^- . Na membrana apical ocorre a iodação dos resíduos de tirosina da Tg, em seguida acontece o acoplamento de resíduos de iodotirosina para a formação de T3 e T4. No acoplamento ocorre a ligação de duas tirosinas di-iododadas por uma ligação éter, temos a produção do T4, caso a ligação seja de uma monoiodotirosina (MIT) com uma di-iodotirosina (DIT) temos a formação de T3 (Figura 4). O processo anterior à liberação dos hormônios é a endocitose para a célula folicular onde a Tg é degradada e T3 e T4 são liberados para a corrente sanguínea (MOLINA, 2014; RANG; DALE, 2016).

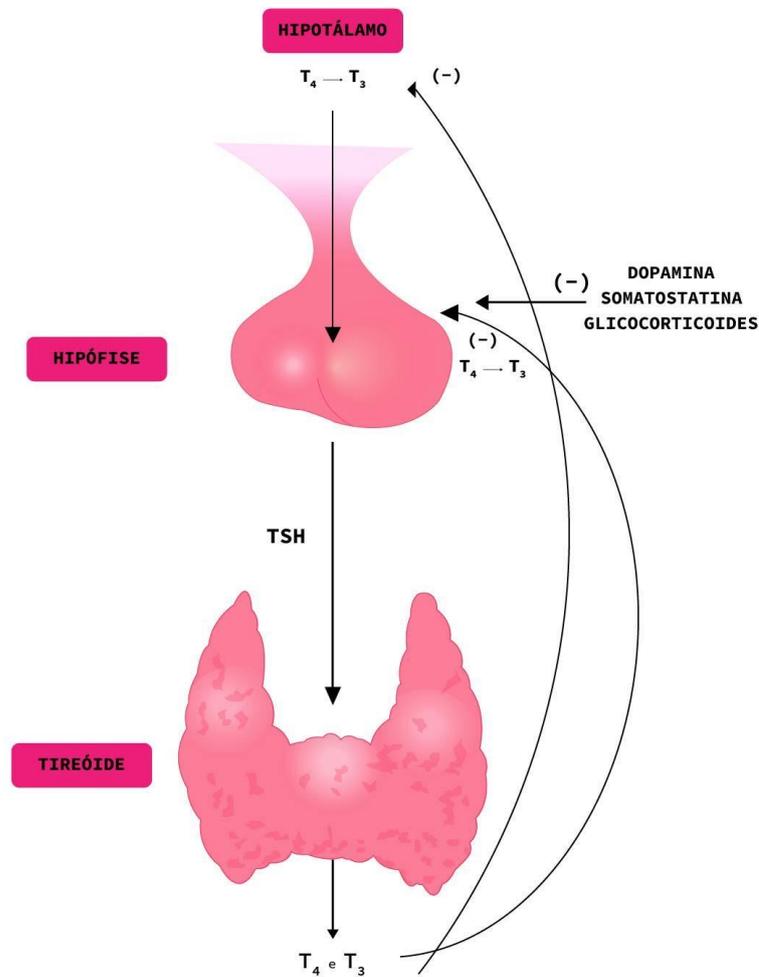
Figura 4: Esquema da captação e síntese dos hormônios tireoidianos



Fonte: Modificado de Rang and Dale (2016, p. 983) (MIT: moniodotirosina; DIT: diiodotirosina; Tg: Tireogloulina; I: iodo; PDS: proteína de canal pendrina; T: tirosina; NIS: transportador sódio/iodo)

A regulação da secreção dos hormônios tireoidianos começa com o hormônio liberador de tireotropina (TRH) produzido por neurônio do hipotálamo que estimula a região anterior hipófise a produzir o hormônio estimulante da tireoide (TSH), que atua em receptores específicos das células foliculares estimulando-as a sintetizar o T3 e T4. O aumento destes, por sua vez, inibem o TRH, pelo mecanismo de retroalimentação negativa, a fim de manter a homeostase (MOLINA, 2014; RANG; DALE, 2016).

Figura 5: Esquema do mecanismo de regulação para a síntese de T3 T4



Fonte: Modificado de Molina (2014, p. 74)

Câncer de tireoide

O carcinoma de tireoide (CT) representa a maior incidência de neoplasias malignas do sistema endócrino (AGATE et al., 2012), sendo o quinto tumor mais frequente em mulheres nas regiões sudeste e nordeste do Brasil (INCA., 2018). O CT pode ser dividido em dois grupos, os carcinomas diferenciados e carcinomas pouco diferenciados. A Organização Mundial de Saúde (OMS). também classifica como

tumores epiteliais, não epiteliais, miscelâneas, metástases de outros tumores e lesões pseudotumorais (HEDINGER; WILLIAMS, 1992).

Os carcinomas diferenciados são representados pelos tipos papilífero e folicular, derivados histologicamente das células foliculares que constituem mais de 90% da tireoide. Os carcinomas pouco diferenciados se dividem em medular indiferenciado, sendo o medular derivado das células parafoliculares, produtoras de calcitonina, representando 5% e o indiferenciado ou anaplásicos 5% de carcinomas tireoidianos. (MACIEL, 1998). Os fatores de risco são exposição à radiação na infância (radiação natural, imagens médicas, ou acidentes nucleares, como o de Chernobyl), ingestão pobre de iodo, síndrome metabólica, obesidade, histórico familiar de câncer ou distúrbios da tireoide e poluentes ambientais (ZIMMERMANN; GALETTI, 2015).

O carcinoma papilífero da tireoide (CPT) é o mais incidente, mais de 85% dos casos, geralmente associados à exposição à radiação ionizante. Apresenta baixo grau de malignidade e crescimento lento. O prognóstico tende a ser bom, principalmente em pacientes com menos de 40 anos de idade (MACIEL, 1998). São características morfológicas do CPT núcleo com contorno irregular contendo inclusões, fendido e dispersão da cromatina para a periferia (PEDREIRA *et al.*, 2009). As lesões podem ser multifocais ou solitárias no interior da tireoide. O tecido lesionado pode conter áreas de calcificação e fibrose, e frequentemente há cistos. A presença de metástases linfonodais em pacientes de CPT é frequente (KUMAR *et al.*, 2013).

O carcinoma folicular da tireoide (CFT) tende a ser mais agressivo que o papilífero, ocorrendo geralmente a partir dos 50 anos de idade, representando cerca de 5 a 15% dos carcinomas de tireoide. Está associado a deficiência de iodo na dieta, sendo mais incidente em regiões onde não há suplementação desse mineral. As lesões são compostas por células bem uniformes formando folículos similares a tireócitos normais, porém em alguns casos a diferenciação pode ser menos visível. O CFT pode ser minimamente invasivo, com lesão demarcada ou pode infiltrar o parênquima da tireoide e os tecidos conjuntivos adjacentes. Tendem a evoluir com metástases em pulmões, ossos e fígado por disseminação hematogênica (KUMAR *et al.*, 2013).

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é derivado das células parafoliculares, também chamadas de células C, produtoras de calcitonina. É considerado um carcinoma neuroendócrino. Sua frequência é de 5% com relação aos demais CTs. Podem se formar como lesão múltiplas em ambos os lóbulos da tireoide ou nódulos solitários. Frequentemente, lesões maiores possuem áreas de necrose e hemorragia. A histopatologia apresenta células poligonais a fusiformes, que são capazes de constituir ninhos, trabéculas, e em alguns casos folículos. Podem existir depósitos amiloides, derivados de moléculas de calcitonina alteradas, localizados dentro do citoplasma e/ou estroma (KUMAR et al., 2013).

O carcinoma indiferenciado da tireoide (CIT) ou anaplásico representa menos de 5% dos CTs. São tumores indiferenciados com taxa de mortalidade superior a 90% dos casos. É mais frequente em pacientes idosos, com média de idade de 65 anos. As lesões se apresentam como massas amplas que geralmente crescem depressa e invadem rapidamente estruturas próximas do pescoço. As células são anaplásicas, portanto podem ter diversos padrões como, células pleomórficas gigantes, células fusiformes e lesões mistas de células fusiformes e gigantes (KUMAR et al., 2013). A teoria mais aceita é que os CIT, são derivados dos carcinomas diferenciados (papilífero e folicular) que perderam sua diferenciação. Essas células perdem as habilidades de captar iodo, de produzirem tireoglobulina e não expressam receptores para TSH (CARVALHO; GRAF, 2005).

Epidemiologia

A incidência do câncer de tireoide vem aumentando ao longo das últimas décadas, em contrapartida a mortalidade vem diminuindo. A diferença entre a malignidade e a recuperação está associada ao diagnóstico precoce e aos tipos histopatológicos mais favoráveis. Atualmente, é o câncer mais incidente do sistema endócrino (ANDRADE et al., 2016). Segundo projeção norte-americana, o CT será a quarta neoplasia mais frequente em 2030 (RAHIB et al., 2014). Esse aumento pode ser atribuído ao sobrediagnóstico, possibilitado pelo avanço nas tecnologias diagnósticas (BORGES et al., 2020).

O câncer diferenciado de tireoide (CDT) representa cerca de 90% das neoplasias malignas da tireoide. O tipo papilífero e folicular representam,

respectivamente, 80% e 10% dentre os tipos de CT. O carcinoma anaplásico e medular ambos estão em torno de 5% (ROCHA et al., 2018).

O Instituto Nacional do Câncer estimou para 2016, 6.960 casos sendo 1.090 para o sexo masculino e 5.870 para o sexo feminino. O mesmo estimou para o Brasil no ano de 2020, 13.780 novos casos, sendo 1.830 para sexo masculino e 11.950 para o sexo feminino. Nota-se que em quatro anos a estimativa de número de casos de CT praticamente dobrou. Com base nessa estimativa observa-se que a média para pacientes do sexo feminino é de 86,5% dos casos de câncer de tireoide o que pode ser atribuído ao potencial dos hormônios sexuais femininos endógenos e dos disruptores endócrinos no desenvolvimento do câncer. Estima-se 837 óbitos, sendo 271 homens e 566 mulheres, representando a taxa de mortalidade de 6,1% para o ano de 2020 no Brasil (INCA, 2020).

As taxas de incidência em países desenvolvidos são duas vezes mais altas que em países em emergentes, sendo estimado 11,1/100.000 mulheres e 4,7/ 100.000 homens. As regiões com taxas mais elevadas são Japão, Ilhas do Pacífico, Itália e diversos países da América, com taxas superiores a 10 / 100.000 mulheres (ZIMMERMANN; GALETTI, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2003) embora as taxas de incidência sejam maiores em países desenvolvidos, as taxas de mortalidade são mais elevadas em países em desenvolvimento, como na região da Malásia e em alguns países da África, os quais possuem os maiores índices de mortalidade.

Diagnóstico

Em muitos casos os pacientes são assintomáticos e o diagnóstico acontece com a investigação de outra queixa. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2018) o diagnóstico inicial é clínico, exame físico. É comum a queixa da presença de nódulo na região do pescoço, geralmente indolor. Pode ocorrer também dificuldade de engolir.

A ultrassonografia cervical (US) é uma ótima alternativa para a detecção e para essa finalidade é superior a tecnologias mais modernas (tomografia computadorizada, ressonância magnética). A US é um método simples e não invasivo. Possibilita análise

do tamanho, composição, características do nódulo e invasão para tecidos adjacentes, dessa maneira pode-se identificar lesões nodulares com potencial de malignidade e selecionar nódulos para biópsias. Atualmente, é recomendado pela Associação Americana de Tireoide a realização desse exame a todos os pacientes com presença ou suspeita de nódulo tireoidiano. Entretanto é ineficiente para distinguir tumores benignos de malignos. (CAMARGO; TOMIMORI, 2007; ROSÁRIO *et al.*, 2013).

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é a técnica de diagnóstico mais eficiente em diferenciar lesões benignas de malignas, mesmo em nódulos menores a 1 cm. É um procedimento fácil, com baixo custo e geralmente sem risco de complicações. Para a realização da PAAF deve-se considerar o histórico clínico, o tamanho do nódulo e os resultados da US. O resultado citológico do exame possui uma classificação, conhecida como Sistema Bethesda. Essa classificação impede confusões de interpretação e norteia a conduta a ser seguida (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INCA., 2018; JORGE *et al.*, 2002).

Identificada a malignidade do tumor, o mesmo geralmente é avaliado através da classificação TNM, segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC). A classificação possui três componentes: T, tamanho do tumor inicial; N, presença ou ausência de metástase para o linfonodo regional; M, presença ou ausência de metástase a distância. O sistema tem como função avaliar o estadiamento do CT, tendo em vista estimar o prognóstico e comparar a intervenção terapêutica (VARANDAS *et al.*, 2007).

Tratamento

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2018) para carcinomas medulares é recomendado a tireodectomia total com esvaziamento de linfonodos cervicais. Em casos de doença cervical residual ou que uma nova cirurgia não seja viável pode ser tratada com radioterapia externa.

Não há tratamento padronizado para o CIT, este deve ser avaliado individualmente. Se possível é recomendado a tireoidectomia total, sendo a traqueostomia frequentemente necessária. A radioterapia é indicada em casos de tumor irresssecável. A suplementação de iodo radioativo não é indicada devido a perda

da diferenciação dos tireócitos, essas células deixam de ser capazes de absorver iodo e responder ao TSH (VALENTE; CAPELA-COSTA, 2017; CARVALHO; GRAF, 2005).

O tratamento padrão para os tipos de carcinomas diferenciados de tireoide (CDT) é a cirurgia com a retirada total ou parcial da glândula. Geralmente é indicado a tireoidectomia total sempre quando for confirmado a malignidade do tumor. A tireoidectomia parcial pode ser indicada para tumores de baixo risco, em especial para pacientes com menos de 40 anos, sexo feminino, e para tumores menores que 1,5 cm e sem metástases. O respaldo para essa conduta é baseado na redução da taxa de complicações comparada à tireoidectomia total, com resultados semelhantes (FERRAZ *et al.*, 2001). Em pacientes com CPT, considerados de alto risco e submetidos à tireoidectomia total, a complementação com iodo radioativo deve ser sempre utilizada (INCA., 2018).

O iodo radioativo vem sendo usado como estratégia terapêutica para o tratamento de CPT há mais de 50 anos (SAWIN *et al.*, 1997). O objetivo do tratamento com iodo radioativo é erradicar focos de tumores micro ou macroscópicos. O I^{131} também aumenta a dosagem de tireoglobulina e o rastreamento de metástases, através da pesquisa de corpo inteiro com iodo 131 (PCI) com dosagens de 2 a 5 mCi. Geralmente é feita a administração de 30 a 150 mCi para remoção de células remanescentes do tumor, sendo que a dose pode ser aumentada progressivamente para o tratamento de metástases, no entanto não há consenso quanto à dose administrada. Muitos estudos relatam além da melhora do prognóstico em pacientes com doença residual e metástases, a redução da reincidência da doença (SAPIENZA *et al.*, 2005).

De acordo com a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) (2015) é necessário o isolamento radioativo de pacientes que fazem a ingestão de doses maiores que 50 mCi durante 24 a 48 horas. Por não se tratar de um procedimento de urgência, não costuma ser administrado em pacientes muito debilitados e gestantes não devem fazer o tratamento devido aos efeitos biológicos da radiação. Há também uma série de recomendações após o fim do isolamento, como dormir não acompanhado, não compartilhar objetos pessoais (talheres e copos), evitar contato com crianças e gestantes, ambos os sexos devem urinar sentados e dar descarga

pelo menos três vezes. A eliminação do I^{131} é cerca de 80% a 90% pela urina e 3% a 7% pela saliva e fezes.

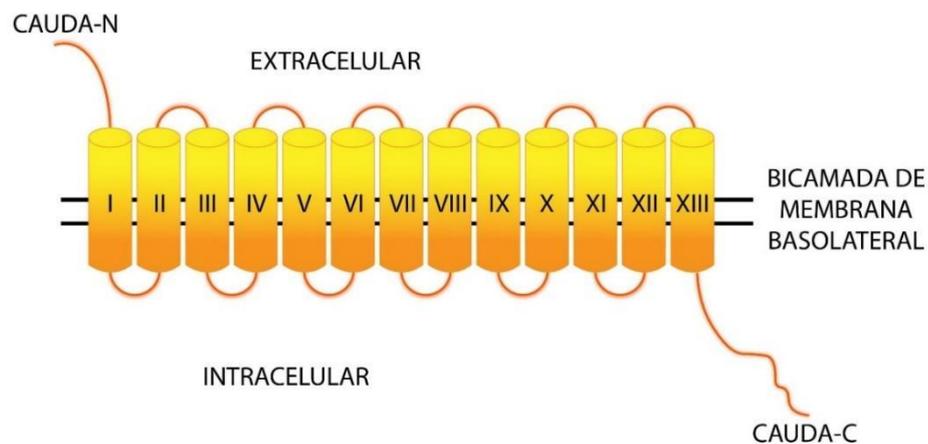
Para a preparação do tratamento é necessário que o paciente suspenda o uso de alguns medicamentos (antitireoidianos, multivitamínicos, solução de lugol, amiodarona, hormônios tireoidianos, povidine, contraste radiológico) e faça uma dieta pobre em iodo, evitando sal iodado, peixes de água salgada, ovo, soja, carnes processadas e embutidos, bem como derivados do leite. Deve haver jejum total de 6 horas antes da ingestão do I^{131} e é colhido sangue para a dosagem de TSH e beta-HCG (para pacientes do sexo feminino em idade fértil). No caso de pacientes lactantes é recomendado a suspensão por oito semanas antes do tratamento para minimizar a radiação. A procriação e gestação devem ser evitadas por no mínimo seis meses (CARVALHO; FERREIRA, 2007).

Após dez dias, o paciente deve voltar para a realização da Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) que mostra a distribuição do iodo no organismo. Os efeitos colaterais mais comuns são desconforto e dor na língua, inchaço nas glândulas salivares, náuseas e leve dor na região da tireoide. A longo prazo podem ocorrer sintomas como xerostomia, perda do paladar e olhos secos (“CAPS-IPEN”, 2015).

O gene *NIS*

O gene *NIS* (N^+/I^- symporter) está localizado no cromossomo 19 (19p.13.11) é o quinto membro da família 5 (SLC5A5), constituído por 15 éxons e 14 íntrons e codifica uma glicoproteína transmembrana de 80 a 90 kDa com 643 aminoácidos, e 13 seguimentos transmembranares (Figura 6). Localizado na membrana basolateral das células foliculares da tireoide, é o principal responsável pela captação de iodo pela tireoide (DOHÁN *et al.*, 2003; ALOTAIBI, *et al.*, 2017; CARVALHO; FERREIRA, 2007).

Figura 6: Estrutura da proteína NIS



Fonte: Modificada de Alotaibi (2017, p. 94)

O iodo é transportado da corrente sanguínea para o citosol dos tireócitos pelo simportador de sódio-iodo (*NIS*) através de transporte ativo. O gradiente de sódio é gerado pela bomba de prótons (Na^+/K^+ ATPase), que transporta dois cátions de sódio para um ânion de iodeto. Essa etapa é essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos. Esse suprimento depende da ingestão suficiente de iodo e do funcionamento adequado de *NIS* (ALOTAIBI, *et al.*, 2017; MOLINA, 2014; RAVERA *et al.*, 2017).

O TSH estimula a transcrição de *NIS* e também regula a sua atividade pelo mecanismo de regulação pós transcricional. Na presença de TSH o *NIS* é ativado e se move para a membrana basolateral dos folículos e quando ocorre a diminuição desse hormônio a proteína *NIS* reduz e se move para o interior dos tireócitos. Altas concentrações de iodo também são capazes de reduzir a atividade da proteína, porém

não de forma permanente, pois a tireoide se adapta ao excesso de iodo (DOHÁN *et al.*, 2003; TARGOVNIK *et al.*, 2017).

A expressão de *NIS* foi detectada em tecidos não tireoidianos, como glândula mamária lactante, mucosa gástrica, glândulas salivares e lacrimais, plexo coróide, pele, placenta e timo, entre outros. Em tecidos extratireoidianos, a regulação e expressão acontece por diversos mecanismos, a maioria ainda não foi identificado (CARVALHO; FERREIRA, 2007).

Até 1996 não havia nenhuma informação molecular sobre o *NIS* até que um grupo (DAI *et al.*, 1996) fez por clonagem de expressão de oócitos de *Xenopus laevis*, foi isolado o cDNA que codifica *NIS* em ratos. No mesmo ano, foi clonado o gene *NIS* humano (LIU E RYU, 1996). A partir desse estudo houve o desenvolvimento e avanço no estudo do mecanismo de transporte e fisiologia da tireoide (DOHÁN *et al.*, 2003).

Associação de *NIS* com CT

No estudo de Ryu *et al.* (1999) é relatado que a expressão de mRNA de *NIS* é menor em amostras de CT comparada com tecidos normais. Outros estudos possuíam resultados similares apresentando que existe uma redução na expressão de mRNA de *NIS* em mostras de CPT (JHIANG *et al.*, 1998; RINGEL *et al.*, 2001).

Apesar da expressão de *NIS* reduzida possa ser a razão pela inabilidade da tireoide em absorver iodo, estudos mostra por Northern blot que em alguns CTs o *NIS* pode estar superexpresso, porém com a localização intracelular o que prejudica a capacidade em captar o mineral (SAITO, T *et al.*, 1998).

O emprego da terapia com iodo radioativo é baseada na premissa de que as células do tumor ainda preservam alguma habilidade de captação do iodo. Um defeito nesse mecanismo pode reduzir a retenção tecidual da radiação em neoplasias de CPT, o que justifica um aumento de dose do I^{131} para garantir a resposta mais efetiva do tratamento (SAPIENZA *et al.*, 2005). A importância da radioiodoterapia para carcinomas de tireoide estimula a busca por medicamentos que estimulem a expressão funcional do *NIS*, logo, o acúmulo de iodo. Além disso, o *NIS* está sendo utilizado para a investigação de metástases através do PET-scan ou da cintilografia (CARVALHO; FERREIRA, 2007).

Shimura et al (1997) foram os pioneiros a usarem o *NIS* na terapia de transferência de genes. Através do isolamento de uma variante clonal da linhagem FRTL que produz tumores no tecido subcutâneo de ratos e gera metástase em pulmões e no fígado, perdem a capacidade de acumular iodo. Então foram transferidas células FRTL-Tc com *NIS* de rato para produzir a linha celular estável Tc-RNIS, que manifesta rNIS e é capaz de acumular iodo. A injeção de Tc-rNIS no tecido subcutâneo de rato resulta em neoplasias que podem ser visualizados ao administrar iodoraioativo. O estudo sugere que o *NIS* pode ser introduzido em qualquer célula ou tecido para diagnóstico de imagem e/ou tratamento.

JUSTIFICATIVA

O *NIS* é o principal responsável pela captação de iodeto pelas células tireoidianas. Visto em estudos anteriores que a concentração de iodeto em glândulas normais é extensamente maior comparado com o carcinoma papilífero de tireoide (SAITO, TSUKASA *et al.*, 1998). A expressão do *NIS* está relacionada de forma positiva à resposta ao tratamento com radiofármaco. A análise e o aumento da expressão do *NIS* podem favorecer o monitoramento mais apropriado e objetivo do câncer de tireoide (CHUNG *et al.*, 2018). Diante do papel bastante significativo do *NIS* na fisiologia e no processo de patogênese do CPT são necessários estudos para a avaliação das associações entre o gene *NIS* e a proteína NIS com a doença (MORAIS, DE *et al.*, 2018).

OBJETIVOS

O presente estudo objetivou investigar a possível associação de polimorfismo no gene *NIS* à susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer papilífero de tireoide (CPT), bem como analisar a distribuição genotípica com as características do tumor e o prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGATE L, LORUSSO L, ELISEI R. **New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors.** J Endocrinol Invest. 2012;35(6 Suppl):3-9. PMID: 23014067.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Radioactive Iodine (Radioiodine) Therapy for Thyroid Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/treating/radioactive-iodine.html>. Acesso em: 15 novembro, 2020.

ALOTAIBI, H.; TUZLAKOĞLU-ÖZTÜRK, M.; TAZEBAY, U. H. **Tiroid Na⁺/I⁻ Simporter: Moleküler Tanımlaması ve Genomik Kontrolü** *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* Galenos Yayıncılık, , 2017.

ANDRADE, L. J. O. *et al.* Protein molecular modeling of genetic markers for thyroid cancer. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 5, p. 324–337, 1 out. 2016.

BORGES, A. K. DA M. *et al.* Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2019503, 2020.

CAMARGO, R. Y. A. DE; TOMIMORI, E. K. **Uso da Ultra-Sonografia no Diagnóstico e Seguimento do Carcinoma Bem Diferenciado da Tireóide** *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2007.

CARVALHO, D. P.; FERREIRA, A. C. . **The importance of sodium/iodide symporter (NIS) for thyroid cancer management** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2007.

CARVALHO, G. A.; GRAF, H. **Carcinoma Indiferenciado de Tireóide** *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2005.

CHUNG, J. K. *et al.* Sodium Iodide Symporter (NIS) in the Management of Patients with Thyroid Carcinoma. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 52, n. 5, p. 325–326, 1 out. 2018.

DOHÁN, O. *et al.* **The sodium/iodide symporter (NIS): Characterization, regulation, and medical significance** *Endocrine Reviews*, fev. 2003.

FERRAZ, A. *et al.* Diagnóstico e Tratamento do Câncer da Tireóide. **Projeto Diretrizes**, p. 1–10, 2001.

HEDINGER, C.; WILLIAMS, D. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. A commentary on the second edition. **Cancer**, v. 70, n. 2, p. 410–414, 1992.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA, 2020.

JHIANG, S. M. *et al.* An Immunohistochemical Study of Na⁺/I⁻ Symporter in Human Thyroid Tissues and Salivary Gland Tissues. v. 139, n. 10, p. 4416–4419, 1998.

JORGE, O. *et al.* **Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em nódulo da tireóide: análise de 61 casos*** **Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: analysis of 61 cases** **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2002.

KUMAR, V.; ABBAS K. ABUL; ASTER C. JON. **Robbins Patologia Basica**. 9ª edição ed, 2013.

LIU, Q.-R.; RYU, K.-Y. **Cloning of the human sodium iodide symporter**, 1996. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/14397526>>.

MACIEL, R. M. B. Carcinoma diferenciado da tireóide (Papilífero e Folicular): diagnóstico e conduta. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 42, n. 4, p. 299–305, 1998.

MOLINA, P. E. **Fisiologia Endócrima**. 4a. ed. 2014.

MORAIS, R. M. DE *et al.* **The role of the NIS (SLC5A5) gene in papillary thyroid cancer: A systematic review** **International Journal of Endocrinology** Hindawi Limited, , 2018.

PEDREIRA, M. *et al.* **Carcinoma papilífero da tireoide e suas variantes histológicas associados à tireoidite de Hashimoto** **Thyroid papillary carcinoma and histologic variants linked to Hashimoto disease**, 2009.

RAHIB, L. *et al.* **Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states** **Cancer Research** American Association for Cancer Research Inc., , 1 jun. 2014.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**, 2016.

RAVERA, S. *et al.* The Sodium / Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. 2017.

RINGEL, M. D. *et al.* Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. **Modern Pathology**, v. 14, n. 4, p. 289–296, 2001.

ROCHA, R. M. *et al.* Well-differentiated thyroid carcinoma: Epidemiological profile, surgical results and oncological response. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 45, n. 5, 2018.

SAITO, T *et al.* Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 7, p. 1296–1300, 1998.

SAITO, TSUKASA *et al.* **Rapid Publication Increased Expression of the Sodium/Iodide Symporter in Papillary Thyroid Carcinomas iodide transport • radioiodine treatment • Na /I symporter • immunohistochemistry**J. Clin. Invest, 1998 Disponível em: <<http://www.jci.org>>.

SAPIENZA, M. T. *et al.* **Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: methods used to increase the radiation absorbed dose**Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, 2005.

VALENTE, M. F.; CAPELA-COSTA, J. **Carcinoma anaplásico da tireóide: tendências atuais e perspectivas futuras Anaplastic thyroid carcinoma: current trends and future perspectives**, 2017.

VARANDAS, V. M. *et al.* Repercussão clínica da reclassificação dos carcinomas diferenciados de tireóide de acordo com a 6ª edição do TNM. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 5, p. 825–831, 2007.

ROSÁRIO, W. *et al.* **consenso em tireoide Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus**, 2013.

ZIMMERMANN, M. B.; GALETTI, V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: A

comprehensive review of animal and human studies. **Thyroid Research**, v. 8, n. 1, p. 1–21, 2015.

ARTIGO

Título: Análise do polimorfismo do gene *NIS* em pacientes portadores de carcinoma papilífero de tireoide tratados com rádiofarmaco iodeto de sódio 131

Autores: Ana Paula D. M. de Sousa¹, Rafael M. de Moraes², Alaor B. Sobrinho³, Renata de S. Freitas¹, Izabel Cristina R. da Silva¹, Calliandra Maria de S. Silva¹, Silvana S. Funghetto¹, Jamila R. de Oliveira¹, Otávio T. Nóbrega¹.

Afiliações:

1. Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil;
2. Hospital Sírio Libanês;
3. Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brazil;

***Autor Correspondente:**

Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Email: belbiomedica@gmail.com

Endereço: Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-275

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma papilífero de tireoide (CPT) é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino. A deficiência de iodo é um fator de risco para o desenvolvimento da doença. O gene *NIS*, simportador Na^+/I^- , é responsável pelo transporte de iodo para dentro da célula tireoidiana. Esse mineral é fundamental para a síntese dos hormônios tireoidianos, que estão envolvidos em processos metabólicos e no desenvolvimento do organismo.

OBJETIVO: O presente trabalho teve como objetivos investigar uma possível associação entre um polimorfismo, não antes estudado, no gene *NIS* com a susceptibilidade ao CPT, bem como comparar os genótipos com características clínicas e dose administrada de I^{131} .

METODOLOGIA: O estudo caso-controle, no qual foi obtida amostra de sangue venoso total em 30 indivíduos de cada grupo. As amostras foram submetidas à técnica de PCR-RFLP, posteriormente realizada digestão enzimática e os resultados observados em gel de agarose 4% corado com brometo de etídio.

RESULTADOS: As frequências genótípicas do polimorfismo de *NIS* nos indivíduos controle estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P = 0,261$). A distribuição genotípica não apresentou diferença estatisticamente significativa entre indivíduos com CPT e os saudáveis ($P = 0,128$). A idade, a dosagem de Tg e de TSH, o IMC, o sistema TNM, não foram associados com a presença do polimorfismo. Foi identificada associação positiva da presença do polimorfismo com a dose administrada de I^{131} ($P = 0,046$).

CONCLUSÃO: O polimorfismo do gene *NIS* não foi associado à susceptibilidade ao CPT, porém foi associado com a dose administrada de I^{131} . Este achado pode indicar um avanço na terapia com I^{131} , uma vez que identificado o polimorfismo pode-se determinar a dose mais adequada para o paciente.

Palavras-chave: Câncer de Tireoide, Gene *NIS*, Polimorfismo, Iodoterapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is a more common malignancy of the endocrine system. Iodine deficiency is a risk factor for the development of the disease. The NIS gene, Na⁺ / I⁻, is responsible for the transport of iodine into the thyroid cell. This mineral is essential for the synthesis of thyroid hormones, which are involved in metabolic processes and in the development of the organism.

OBJECTIVE: The present study aimed to investigate a possible association between a polymorphism, not previously studied, in the NIS gene with susceptibility to CTP, as well as to compare the genotypes with clinical characteristics and administered dose of I131.

MATERIAL AND METHODS: The case-control study, in which a total sample of 30 venous blood from each group was obtained, totaling a sample of 60 participants. The samples were submitted to the PCR-RFLP technique, after enzymatic digestion and the results observed in a 4% agarose gel stained with ethidium bromide. The genotypic frequencies of the NIS polymorphism in the control subjects were in Hardy-Weinberg equilibrium ($P = 0.261$).

RESULTS: The genotypic frequencies of the NIS polymorphism in the control subjects were in Hardy-Weinberg equilibrium ($P = 0.261$). The genotypic distribution did not differ significantly between individuals with CPT and healthy individuals ($P = 0.128$). Age, Tg and TSH dosage, BMI, TNM system, were not associated with the presence of polymorphism. A positive association was identified between the presence of the polymorphism and the administered dose of I131 ($P = 0.046$).

CONCLUSION: The NIS polymorphism was not associated with susceptibility to PTC, but it was associated with the administered dose of I131. This finding may indicate an advance in therapy with I131, once the polymorphism is identified, the most appropriate dose for the patient can be determined.

Keywords: Thyroid Cancer, NIS Gene, Polymorphism, Iodotherapy.

1 – INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endócrino ¹. Na maioria dos países há um crescimento na incidência da doença, em contrapartida a taxa de mortalidade vem diminuindo ². O câncer de tireoide apresenta quatro tipos distintos, o tipo papilar ou papilífero é o mais comum e representa cerca de 75% em ambos os sexos, o carcinoma folicular de 10 a 20%, medular de 5 a 10% e o anaplásico ou indiferenciado menos que 5% dos carcinomas de tireoide, sendo o anaplásico com o tipo celular cujo prognóstico é o menos favorável ^{3,4}.

O CT afeta três vezes mais mulheres que homens e no Brasil estima-se que é o quinto tumor mais frequente em mulheres nas regiões Sudeste e Nordeste ⁵. A susceptibilidade ao desenvolvimento da doença pode ser atribuída ao histórico de irradiação do pescoço, histórico familiar de câncer de tireoide, e associação com dietas pobres em iodo ⁵.

Para o diagnóstico são feitos exames clínicos, físicos e exame de imagem e ultrassonografia. Também pode ser realizado o exame citológico de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) que é o método padrão ouro para a distinção entre lesões benignas e malignas, mesmo em nódulos menores ⁶. A tireoidectomia, retirada total ou parcial da tireoide é o principal tratamento de escolha (a depender do caso). Em CT bem diferenciados (papilífero e folicular), pode ser indicada após a cirurgia a complementação com terapia de iodo radioativo. No CT medular é indicado tireoidectomia total com retirada dos linfonodos vizinhos ⁵.

A tireoide secreta três hormônios: tiroxina (T4), tri-iodotironina (T3) e calcitonina. O T4 e o T3 têm importância crítica para o crescimento e desenvolvimento normais e para controle do metabolismo energético. A calcitonina está envolvida no controle do cálcio plasmático Ca^{2+} e é utilizada para o tratamento de osteoporose e outras alterações metabólicas ósseas ^{7,8}.

A captação do iodeto precisa ocorrer contra um gradiente de concentração (normalmente cerca de 25:1) e, portanto, é um processo dependente de energia. O iodeto é captado do sangue e transportado até a luz por dois transportadores: o cotransportador de Na^{+}/I^{-} (NIS, do inglês, Na^{+}/I^{-} symporter), localizado na superfície basolateral dos tireócitos (sendo a energia fornecida pela Na^{+}/K^{+} -ATPase), e a

pendrina (PDS), um transportador de I⁻/Cl⁻ das membranas apicais ^{7 8}.

O gene *NIS* codifica a proteína NIS, que é uma proteína transmembranar responsável pelo transporte ativo de iodo para dentro das células tireoidianas. O iodo é fundamental para a formação dos hormônios tireoidianos e se apresenta deficitário em distúrbios da tireoide ^{9 10 11 12}. Assim, o *NIS* surgiu como ferramenta importante para o diagnóstico e tratamento do CT considerando o iodo radioativo bastante eficaz em remover tecido tireoidiano remanescente e metastático em pós-operatório de carcinoma diferenciado de tireoide ^{13 14}.

O presente estudo visa investigar a possível associação de polimorfismo no gene *NIS* à susceptibilidade ao desenvolvimento de câncer papilífero de tireoide (CPT), bem como analisar a distribuição genotípica em associação com as características do tumor e o prognóstico dos pacientes.

2 – METODOLOGIA

2.1 – Amostra

O estudo é do tipo caso-controle no qual as amostras foram obtidas no âmbito hospitalar entre os meses de junho a dezembro de 2017. Foi estimado a prevalência de 1% de câncer de tireoide entre os cânceres em adultos, com intervalo de confiança de 95% e erro amostral de 5%, com o número de pacientes $n = 8450$ sendo calculado 12 participantes para amostragem. Considerando possíveis perdas, foi considerada uma amostra de 30 participantes portadores de carcinoma papilífero de tireoide, que compuseram o grupo caso. Sendo 19 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, com idade média de 48 +/- 13 anos. O grupo controle foi constituído por 30 indivíduos (20 do sexo feminino, 10 do sexo masculino com média de idade de 55 +/- 6 anos), saudáveis, não portadores de CPT.

2-2 – Comitê de ética

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética CAAE no 57382416.6.0000.0023. Foi obtido o consentimento de todos os participantes antes da coleta de informações e do material biológico.

2.3 – Critérios de inclusão e exclusão

Para o grupo caso foram admitidos indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de carcinoma de tireoide do tipo papilífero, tratados com iodeto de sódio 131, no Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Foram admitidos para o grupo controle participantes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, sem diagnóstico de CT, que não foram submetidos à iodoterapia e sem grau de parentesco com os participantes do grupo. Foram excluídos de ambos os grupos participantes menores de 18 anos e indivíduos que não consentiram com a pesquisa.

2.4 – Extração de DNA

O DNA foi extraído a partir do sangue total coletado por punção venosa usando o PureLink® Genomic DNA Mini Kit da Invitrogen (catálogo #K1820-02, lote #19339891). A concentração do DNA extraído foi de aproximadamente 20 ng/μL determinado a partir de corrida em eletroforese com gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio a 0,1%.

2.5 – Padronização de termociclagem, e genotipagem.

O DNA foi diluído, em seguida submetido à técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). Para o estudo do polimorfismo. A sequência dos oligonucleotídeos usados foram respectivamente:

Forward: 5'- CCT-TGG-TCA-CAG-GTG-TCC-TT-3'

Reverse: 5'- ACC-CAG-GTC-TCC-CTG-AAA-CT-3'

Para cada reação o protocolo usado foi de acordo com a tabela 1.

Tabela 1 – Protocolo de reagentes e concentrações para a PCR:

Reagentes	Concentração	Quantidade (μL)
DNA molde	10 ng	4
Tampão Taq 10x	10mM de Tris e 50mM de KCl	12
MgCl ₂	20 a 5mM	6,25
Dntp	20 a 200mM	10
Oligo F	0,1 a 0,5mM	2,5
Oligo R	0,1 a 0,5mM	2,5
Taq polimerase	0,1 a 0,5mM	2
Água MiliQ		69,25
Total		105 (25 para cada reação)

Fonte: Acervo da autora.

As condições de termociclagem foram 94 °C por 5 minutos para a desnaturação inicial, na sequência, 45 ciclos de desnaturação a 94 °C por 1 minuto, anelamento dos oligonucleotídeos a 52 °C por 1 minuto e 72 °C por 1 minuto para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72 °C por 7 minutos e resfriamento a 4°C por 4 minutos. O aparelho utilizado para as reações foi o Termociclador Techne modelo TC-512.

O produto da PCR foi um fragmento de 332 pb, posteriormente digerido com a enzima de restrição NdeI (Invitrogen). O alelo X⁺ cria novo sítio de restrição, e o fragmento de 332 pb é clivado em dois de 160pb e 172 pb; o alelo X⁻ não é clivado pela enzima, e assim, o polimorfismo foi dividido em genótipo de clivagem, ou ancestral homozigoto dominante (X⁺X⁺), heterozigoto (X⁻X⁺) e genótipo de não clivagem, ou homozigoto recessivo (X⁻X⁻). Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 μL da PCR; 2,0 μL de tampão 10x NEB4 (Biolabs); 1 μL de enzima NdeI (10U/ μL), completando com água Milli-Q para um volume final de 20 μL por reação. O sistema foi mantido a 37 °C por 3 horas. Os produtos da digestão foram

submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 4%, com brometo de etídio 0,1%.

2.6 – Análise estatística

A frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade para obter aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg. As frequências genotípicas e alélicas dos pacientes portadores do CPT que foram submetidos a radioiodoterapia foram comparadas ao grupo controle por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%. Também foram calculadas Odds ratio (OR) das frequências alélicas e genotípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 – RESULTADOS

3.1 – Frequência genotípica e alélica do polimorfismo de *NIS* na pesquisa caso-controle.

As frequências genotípicas do polimorfismo do *NIS* nos indivíduos saudáveis estavam em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* ($P = 0,261$). Na distribuição genotípica não houve distinção significativa entre o grupo caso (portadores de CPT) e o grupo controle (indivíduos sadios) ($P = 0,128$), sendo que o número de indivíduos com genótipo X-X-, X-X+, X+X+ foram de 2, 14 e 14, respectivamente no grupo CPT e 5, 18 e 7 no grupo controle. Foi analisada a associação entre os alelos X- e X+ ($P = 0,061$; OR = 0,49 e IC95% = 0,23-1,04). Pode-se concluir que a presença do polimorfismo do gene *NIS* não foi associado à susceptibilidade ao câncer papilífero de tireoide, embora exista uma tendência para essa associação (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuições genotípicas e alélicas dos portadores de CPT e controle

		Grupo				P	OR (IC)
		CPT		Controle			
		N	%	N	%		
Genótipos	X-X-	2	6,7%	5	16,7%	0,128	NA
	X-X+	14	46,7%	18	60,0%		
	X+X+	14	46,7%	7	23,3%		

Alelos	X-	18	30,0	28	46,7	0,061	0,49 (0,23-1,04)
	X+	42	70,0	32	53,3		

NA: Não se aplica

3.2 – Distribuição genotípica do grupo caso em relação ao sistema TNM.

Foi comparada a distribuição genotípica de pacientes CPT em relação ao sistema TNM (Tamanho, Nódulo e Metástase) do tumor. Para os tamanhos foram separados em T1+ T2 e T3+T4, presença ou ausência de nódulos (N1 e N0) e presença ou ausência de metástases (M1 e M0). Os genótipos X-X-, X-X+, X+X+ para o T1+T2 foram de 1, 4 e 3 e para T3+T4 de 0, 2 e 4 respectivamente, não foi encontrada associação do tamanho do tumor ao genótipo ($P = 0,459$). Com relação a presença de nódulos tivemos 0, 1 e 0 pacientes com N0 e 1, 3, 4 indivíduos com N1, sem diferença estatística significativa ($P = 0,495$). Quanto à ausência ou presença de metástase observamos que no genótipo homocigoto recessivo não houve metástases, para o homocigoto dominantes e heterocigoto tivemos 1 e 1 respectivamente (Tabela: 3).

Tabela 3: Distribuição genotípica do grupo caso em relação ao sistema TNM

Sistema TMN	NIS						P
	X-X-		X-X+		X+X+		
	N	%	N	%	N	%	
T status T1+T2	1	100,0%	4	66,7%	3	42,9%	0,459
T3+T4	0	0,0%	2	33,3%	4	57,1%	
N status N0	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	0,495
N1	1	100,0%	3	75,0%	4	100,0%	
M status M0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	NA
M1	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	

NA: Não se aplica.

3.3 – Correlações entre o genótipo com a idade, a dosagem de tiroglobulina, a dosagem de TSH, o IMC (Índice de Massa Corporal) e a dose administrada

A mediana da idade entre os genótipos X-X-, X-X+, X+X+ foi de 36, 48, e 49, respectivamente com P valor = 0,327. Para a dosagem de tiroglobulina ($P = 0,483$), a dosagem de TSH ($P = 0,298$), o IMC (Índice de Massa Corporal) ($P = 0,214$) também

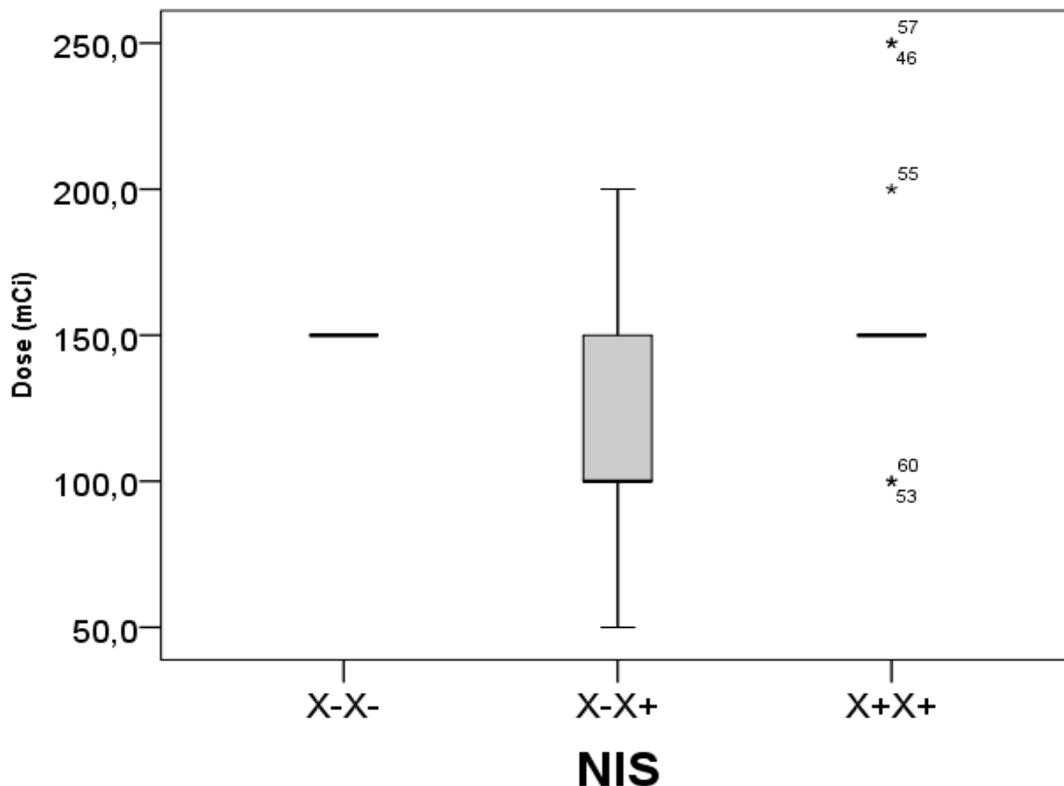
não houve diferença estatística positiva. Foi identificada associação da presença do polimorfismo com as maiores doses administradas ($P = 0,046$) (Tabela 4).

Tabela 4: Correlações entre o genótipo com a idade, a dosagem de tireoglobulina, a dosagem de TSH, o IMC e a dose administrada

	NIS									P
	X-X-			X-X+			X+X+			
	Perce ntil 25	Media na	Perce ntil 75	Perce ntil 25	Media na	Perce ntil 75	Perce ntil 25	Media na	Perce ntil 75	
Idade	29,0	36,0	43,0	39,0	48,0	50,0	37,0	49,0	62,0	0,327
[Tireoglobulina] ng/mL	3,08	5,59	8,09	0,47	1,80	6,66	1,06	4,40	31,99	0,483
[TSH] uUI/mL	130,07	130,07	130,07	7,46	76,65	118,08	17,65	71,96	117,23	0,298
IMC	23,63	24,13	24,62	24,39	29,30	33,30	23,67	24,62	28,73	0,214
Dose administ rada (mCi)	150,0	150,0	150,0	100,0	100,0	150,0	150,0	150,0	150,0	0,046*

*A correlação é significativa

Gráfico 1: Correlação entre os genótipos e a dose administrada de I^{131} .



4 – DISCUSSÃO

Foi identificada associação positiva da presença do polimorfismo com as doses administradas de radiofármaco. Isso demonstra que, os pacientes que necessitam de doses mais elevadas possuíam polimorfismo. Com esse resultado podemos relacionar que uma disfunção no gene pode desfavorecer a captação do iodo radioativo, conseqüentemente, comprometer o tratamento.

No estudo de Sapienza *et al* (2005)¹⁴, é concluído que não são todos os casos que o aumento da dose é garantia de efetividade no tratamento com I¹³¹. É necessário aumentar a eficácia na absorção de iodo nessas células, buscando o efeito máximo com a menor dose possível, reduzindo os efeitos colaterais.

O presente estudo mostrou que pacientes com o polimorfismo de *NIS* tendem a necessitar de administração de doses mais elevadas. A investigação genotípica pode ser utilizada como forma de potencializar e individualizar o tratamento para esses indivíduos tornando o tratamento com rádio-fármaco mais efetivo e mais seguro.

No estudo, verificou-se que presença polimorfismo no gene *NIS* não foi associada à susceptibilidade ao carcinoma papilífero da tireoide, embora tenha sido observada uma tendência para tal associação.

A literatura apresenta algumas controversas quanto a essa associação, nos estudos de Ryu *et al* (1999)¹⁵, Jhiang *et al.*, 1998¹⁶; Ringel *et al.*, 2001¹⁷ foi verificado que em tumores tireoidianos a expressão de *NIS* é reduzida. Em contrapartida, no estudo de Saito, T *et al.*, (1998)¹⁹ foi identificado que existe uma superexpressão de gene em carcinomas de tireoide, porém com localização intracelular, dificultando a capacidade da proteína em captar e armazenar I⁻.

O polimorfismo em questão ainda não havia sido estudado e não há referências até o momento, tornando o presente estudo inédito. Foi visto que o polimorfismo tem caráter dominante, pois representa maior incidência.

Utilizando o sistema TNM, não foi associado ao polimorfismo. Embora a metástase não pôde ser concluída como associada ou não ao polimorfismo, uma vez que, apenas dois pacientes possuíam em prontuário médico essa informação. Podemos considerar como um viés para o estudo a ausência dessa informação no

prontuário. Contudo, vale a pena ressaltar que ambos possuíam o alelo dominante, ou seja, o polimorfismo.

Não foram identificadas correlações entre o genótipo com a idade, a dosagem de tiroglobulina, a dosagem de TSH, o IMC. Entretanto, no estudo de Lazar e colaboradores ²⁰, foram observadas que as expressões de Tg e TSH de tecidos de CT estavam reduzidas comparadas a tecidos normais da tireoide, esse resultado foi consistente com os estudos de Ringel *et al* (1999) ¹⁷ e Brandant *et al* (1991) ²¹. Não foram localizados estudos anteriores que correlacionaram alterações desse gene com idade e IMC.

5 – CONCLUSÃO

Foi identificada associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo com as maiores doses administradas de iodo radioativo. Este achado pode indicar um avanço na terapia com radiofármaco, uma vez que identificado o polimorfismo poderia se determinar a dose mais adequada para o paciente.

O polimorfismo no gene *NIS* não foi associado positivamente a susceptibilidade ao desenvolvimento de carcinoma papilífero de tireoide na população estudada, porém foi visto que existe uma tendência para essa associação tornando-se necessário novos estudos com uma amostra maior.

Não foi observada associação deste polimorfismo com o sistema TNM. Não foi possível quantificar a associação alélica com a presença de metástase, uma vez que apenas dois indivíduos possuíam essa informação no prontuário médico.

Quanto à idade, a dosagem de tiroglobulina, a dosagem de TSH e o IMC não foram encontradas associação com o polimorfismo em questão.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2020;29(4):e2019503.

2. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. Vol. 136, International Journal of Cancer. Wiley-Liss Inc.; 2015. p. 2187–95.
3. Cruz LS. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DO TRAIRI PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA FÁBIA CHEYENNE GOMES DE MORAIS FERNANDES INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER DE TIREOIDE NA AMÉRICA. 2018.
4. Kumar V, Abbas K. Abul, Aster C. Jon. Robbins Patologia Basica. 9ª edição. 2013.
5. INCA. Câncer de tireoide. 2020.
6. Wesley Rosário P, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, B Maciel RM, Maria Maciel LZ, et al. consenso em tireoide Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. 2013.
7. Rang HP, Dale MM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 2016.
8. Molina PE. Fisiologia Endócrima. 4a ed. 2014.
9. Carvalho DP, Ferreira AC. The importance of sodium/iodide symporter (NIS) for thyroid cancer management. Vol. 51, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007. p. 672–82.
10. De Moraes RM, Sobrinho AB, De Souza Silva CM, De Oliveira JR, Da Silva ICR, De Toledo Nóbrega O. The role of the NIS (SLC5A5) gene in papillary thyroid cancer: A systematic review. Vol. 2018, International Journal of Endocrinology. Hindawi Limited; 2018.
11. Ravera S, Reyna-neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The Sodium / Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. 2017;
12. Portulano C, Paroder-belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺ / I⁻ Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. 2014;35(February):106–49.

13. Na T, Moleküler IS, Kontrolü G. The Thyroid Na + / I - Symporter : Molecular Characterization and Genomic Regulation. 2017;26(Suppl 1):92–101.
14. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GC, Tavares MGM, Marone MMS. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: methods used to increase the radiation absorbed dose. Vol. 49, Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2005. p. 341–9.
15. RYU K-Y, SENOKOZLIEFF ME, SMANIK PA, WONG MG, SIPERSTEIN AE, DUH Q-Y, et al. Development of Reverse Transcription-Competitive Polymerase Chain Reaction Method to Quantitate the Expression Levels of Human Sodium Iodide Symporter. Thyroid. 1999 Apr;9(4).
16. Jhiang SM, Cho J-Y, Ryu K-Y, DeYung BR. An Immunohistochemical Study of Na⁺/I⁻ Symporter in Human Thyroid Tissues and Salivary Gland Tissues. 1998;139(10):4416–9.
17. Ringel MD, Anderson J, Souza SL, Burch HB, Tambascia M, Shriver CD, et al. Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. Mod Pathol. 2001;14(4):289–96.
18. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, Ikeda M, Katoh R, Kawaoi A, et al. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. J Clin Invest. 1998;101(7):1296–300.
19. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, Ikeda M, Katoh R, Kawaoi A, et al. Rapid Publication Increased Expression of the Sodium/Iodide Symporter in Papillary Thyroid Carcinomas iodide transport • radioiodine treatment • Na /I symporter • immunohistochemistry [Internet]. Vol. 101, J. Clin. Invest. 1998. Available from: <http://www.jci.org>
20. Lazar V, Bidart J-M, Caillou B, Mahé C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na⁺ / I⁻ Symporter Gene in Human Thyroid Tumors: A Comparison Study with Other Thyroid-Specific Genes¹. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Sep;84(9).
21. Brabant G, Maenhaut C, Köhrle J, Scheumann G, Dralle H, Hoang-Vu C, et al. Human thyrotropin receptor gene: Expression in thyroid tumors and correlation

to markers of thyroid differentiation and dedifferentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 1991 Nov;82(1).

ANEXOS

Anexo 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



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 tireóide (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 (131I); 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: BRASÍLIA
 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 saudáveis (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 basilíca, 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: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3966-1511 E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB



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. Todos 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: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3966-1511 E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



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: BRASÍLIA
Telefone: (61)3966-1511	E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



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 BRASÍLIA 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 indelivável 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: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3966-1511 E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



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, em Relatório de Finalização e Acompanhamento de Pesquisa.

Para entrar em contato com o CEP-UniCEUB utilize o e-mail 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 procedimentos 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: BRASÍLIA
Telefone: (61)3966-1511	E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB



Continuação do Parecer: 1.965.529

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_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:
Marilia de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador)

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

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 (¹³¹I)

IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

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

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

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

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

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

Natureza e objetivos do estudo

- O objetivo específico deste estudo é avaliar a influência de alterações genéticas e concentrações de proteínas no sangue no tratamento de câncer de tireoide submetido ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (¹³¹I).
- Você está sendo convidado a participar exatamente por possuir idade maior que 18 anos, de ambos os sexos, é portador de câncer da tireoide e está em tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (¹³¹I) 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 (¹³¹I), 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. 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

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 (¹³¹I)

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

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

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

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

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

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

Natureza e objetivos do estudo

- O objetivo específico deste estudo é avaliar a influência de alterações genéticas e concentrações de proteínas no sangue no tratamento de câncer de tireoide submetido ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (¹³¹I) 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 (¹³¹I), 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. 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 do(a) participante (a) Domicílio: (rua, praça, conjunto): Bloco: /Nº: /Complemento: Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone: Ponto de referência:
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

Anexo 4: Dados Clínicos dos prontuários dos pacientes

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