



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB

Curso de Farmácia



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE/ UNB
CURSO DE FARMÁCIA**

JOBSON CASTRO DOS SANTOS

**POLIMORFISMO GENÉTICO NA REGIÃO CODANTE DO GENE IL-1B EM
PORTADORES DE CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A
IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA, 2021



JOBSON CASTRO DOS SANTOS

**POLIMORFISMO GENÉTICO NA REGIÃO CODANTE DO GENE IL-1B EM
PORTADORES DE CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A
IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL**

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

Orientador: Rafael Martins de Moraes

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

BRASÍLIA, 2021

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

SS237p Santos, Jobson Castro
POLIMORFISMO GENÉTICO NA REGIÃO CODANTE DO GENE IL-1B EM PORTADORES DE CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL / Jobson Castro Santos; orientador Rafael Martins Moraes; co orientador Izabel Cristina Rodrigues Silva. -- Brasília, 2021.
65 p.

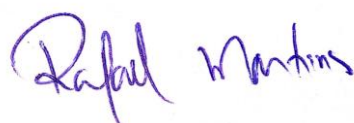
Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de Brasília, 2021.

1. Câncer Papilífero da Tireoide . 2. Polimorfismo genético. 3. SNP IL-1B +3954 . I. Moraes, Rafael Martins, orient. II. Silva, Izabel Cristina Rodrigues, co-orient. III. Título.

JOBSON CASTRO DOS SANTOS

**POLIMORFISMO GENÉTICO NA REGIÃO CODANTE DO GENE IL-1B EM
PORTADORES DE CÂNCER PAPILÍFERO DA TIREOIDE SUBMETIDOS A
IODOTERAPIA EM UMA AMOSTRA DO DISTRITO FEDERAL**

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Prof. MSc. Rafael Martins de Morais
(Hospital Sírio-Libanês)



Co-Orientador: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
(FCE/ Universidade de Brasília)

Profa. MSc. Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte
(FCE/ Universidade de Brasília)

Profa. Esp. Jéssica Nayane Gomes de Souza
(FCE/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que me deu saúde e forças para superar todos os momentos difíceis a que eu me deparei ao longo da minha graduação.

A minha mãe Risodalva Sousa Castro dos Santos, a minha esposa Sidineia Rocha dos Santos, a minha filha Alice Maria Rocha Castro, ao meu irmão Euricles Antônio de Castro, por serem essenciais na minha vida e a toda minha família e amigos por me incentivarem a ser uma pessoa melhor e não desistir dos meus sonhos.

A todos os professores, por todo os conselhos e ajuda durante a graduação e elaboração do meu TCC.

Ao meu orientador Prof. MSc. Rafael Martins de Moraes e co-orientador Prof^a. Dr^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, por todo apoio e paciência ao longo da elaboração do meu projeto final.

As professoras MSc. Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte e a especialista Jéssica Nayane Gomes de Souza, por aceitarem o convite para compor a banca de avaliação do presente trabalho.

Por fim, a todos os colegas da Universidade de Brasília, que fizeram parte da minha vida acadêmica.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Referencial Teórico	11
1.1.1	Glândula Tireoide	11
1.1.2	Câncer Tireoidiano	14
1.1.3	Epidemiologia do Câncer de Tireoide	15
1.1.4	Diagnóstico	16
1.1.5	Estadiamento	21
1.1.6	Tratamento	22
1.2	Interleucina-1B	23
1.3	Justificativa	24
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivo Geral	25
2.2	Objetivo Específicos	25
3	MÉTODOS	26
3.1	Delineamento	26
3.2	Campo de Estudo	26
3.3	Comitê de ética	26
3.4	Crítérios de Inclusão e Exclusão	26
3.5	Coleta das Amostras	27
3.6	Extração e Genotipagem do DNA	27
3.6.1	Extração de DNA	27
3.6.2	Reação em cadeia da Polimerase Qualitativa	28
3.6.3	Digestão Enzimática	28
3.6.4	Parâmetro inflamatório	29
3.7	Análise Estatística	29
4	RESULTADOS	30
4.1	Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo IL-1B +3954C/T	30
4.2	Características clínicas correlacionadas a genotipagem do grupo de portadores de CPT	31
4.3	Níveis de IL-1 β correlacionados a genotipagem dos grupos caso, antes e após iodoterapia, e controle	33
5	DISCUSSÃO	37

6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	42
ANEXO 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	46
ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso)	54
ANEXO 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Controle	58
ANEXO 4: Dados clínicos dos prontuários dos pacientes.....	62

RESUMO

Devido ao novo panorama, de crescimento e envelhecimento populacional, a prevalência dos fatores de risco de câncer também se alteraram, sendo necessária a busca constante de conhecimento para desvendar quais fatores são de risco ou de proteção tal agravo. O câncer papilífero da tireoide (CPT) é a manifestação mais comum de carcinoma da tireoide, e geralmente tem bom prognóstico. O presente estudo teve como objetivo analisar a associação do polimorfismo da *IL-1B +3954* com a susceptibilidade ao CPT, numa amostra da população do Distrito Federal, submetidos a iodoterapia, e correlacionar com as características clínicas, incluindo os níveis séricos da citocina IL-1 β . Trata-se de um estudo caso controle, no qual foram constituídos de 30 pessoas para cada grupo, os quais tiveram sua distribuição genotípica para *IL-1B +3954* avaliadas, além da dosagem sérica da IL-1 β , que para o grupo caso foi antes e após a iodoterapia. O polimorfismo não foi associado ao CPT, no entanto, parece haver relação da presença do alelo recessivo no prognóstico ruim da doença, como também na relação com a conduta de tratamento, verificou-se que a presença do polimorfismo não está relacionada com o aumento da expressão da IL-1 β , porém, foi possível identificar concentrações mais elevadas da IL-1 β nos pacientes com CPT em relação ao grupo controle, e verificar o aumento dessas concentrações após tratamento com o radiofármaco. Demonstrando que a avaliação dos fatores genéticos e a determinação das concentrações séricas da IL-1 β pode ser de grande valia no diagnóstico e tratamento do CPT.

Palavras-Chaves: Câncer Papilífero de Tireoide, polimorfismo genético, IL-1B.

ABSTRACT

Due to the new scenario, of population growth and aging, the prevalence of cancer risk factors has also changed, making it necessary to constantly search for knowledge to discover which factors are at risk or protection from this disease. Papillary thyroid cancer (CPT) is the most common manifestation of thyroid carcinoma, and generally has a good prognosis . The present study aimed to analyze the association of *IL-1B* +3954 polymorphism with susceptibility to CPT, in a sample of the population of the Federal District, submitted to iodotherapy, and correlate with clinical characteristics, including serum levels of cytokine IL-1 β . This is a case-control study , in which 30 people were constituted for each group, which had their genotypic distribution for *IL-1B* +3954 evaluated, in addition to the serum dosage of IL-1 β , which for the case group was before and after iodine therapy . Polymorphism was not associated with CPT, however , there seems to be a relationship between the presence of the recessive allele in the poor prognosis of the disease, as well as in relation to the treatment approach., it was found that the presence of polymorphism is not related to increased expression of IL-1 β , however, it was possible to identify higher concentrations of IL-1 β in patients with TLC compared to the control group, and to verify the increase in these concentrations after treatment with the radiopharmaceutical . Demonstrating that pa value tion of genetic factors and determination of serum concentrations of IL-1 β can be of great value in the diagnosis and treatment of CPT.

Keywords: Papillary thyroid cancer, genetic polymorphism, IL-1B.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação TNM para Câncer Diferencial da Tireoide (CDT)

Quadro 2: Estadiamento do CDT

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide

Tabela 2: Polimorfismo *IL1B* + 3954C/T em pacientes com CPT e grupo controle – Distribuição genotípica e alélica.

Tabela 3: Características dos pacientes portadores de CPT submetidos a iodo terapia relacionado ao o genótipo

Tabela 4: Distribuição genotípica em relação a percentil 25, mediana e percentil 75

Tabela 5: Níveis de IL-1 β antes da iodoterapia.

Tabela 6: Níveis de IL-1 β dos pacientes com CPT antes e após iodoterapia

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: gráfico de barras com os percentis 25, mediana e percentis 75 das concentrações de IL-1B de pacientes com CPT e do grupo controle.

Gráfico 2: gráfico de barras com os percentis 25, mediana e percentis 75 das concentrações de IL-1B de pacientes com CPT antes e pós iodoterapia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACR- Colégio americano de radiologia
- ATP- Adenosina trifosfato
- CDT- Câncer Diferencial da Tireoide
- CLSI- Clinical and Laboratory Standards Institute
- CPT- Câncer papilífero da tireoide
- DIT- Di-iodotirosina
- EUA- Estados Unidos da América
- FCE- Faculdade de Ceilândia
- HRP- Peroxidase de raiz-forte
- IC- Intervalo de confiança
- IDH- Índice de desenvolvimento humano
- IL- Interleucina-1
- IMEB- Imagens Médicas de Brasília
- INCA- Instituto de Câncer José Alencar
- MIT- monoiodotirosina
- OMS- Organização Mundial da Saúde
- OR- Oddsratio
- PAAF- Punção aspirativa por agulha fina
- PCI- Pesquisa de corpo inteiro
- PCR- Polymerase Chain Reaction
- RIT- Radioiodoterapia
- SNP- Polimorfismos de nucleotídeo único
- TIRADS- Thyroid Imaging Reporting and Data System
- TRH- Tireotrofina
- TSH- Tireotrofina
- T3- Tri-iodotironina
- T4- Tiroxina

1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, observou-se alteração na fisiologia do câncer, reduzindo o número de casos associados a infecções, isso devido à grande parte aos avanços das tecnologias em saúde, tanto em tratamentos como em prevenção de infecções. Contudo, houve um aumento relacionado a urbanização, por razões ambientais e sociais, como sedentarismo e alimentação pouco nutritiva. Devido ao novo panorama, de crescimento e envelhecimento populacional a prevalência dos fatores de risco de câncer também se alteraram, e no momento o câncer é o principal problema de saúde pública mundial (BRAY et al., 2018).

O câncer papilífero da tireoide (CPT) é a manifestação mais comum de carcinoma da tireoide, com aproximadamente 80% dos casos, sendo responsável por menos de 1% do total de número de cânceres, geralmente tem bom prognóstico (Milhomem et al., 2019).

A IL1 β é uma citocina que está emergindo um marcador tumoral pelo fato de favorecer a angiogênese, além estimular microambientes favoráveis a proliferação celular devido sua ação na mediação inflamatória. Sabendo-se da relação entre inflamação e o câncer, e que as citocinas são mediadoras da resposta inflamatória, se faz necessário o estudo dessas moléculas (XU et al., 2013).

Há poucos estudos descritos na literatura sobre a associação do polimorfismo genético do Gene *IL-1B +3954* com o câncer papilífero da tireoide. Entretanto a diversos estudos sobre o polimorfismo do *IL-1B +3954* relacionados a diversas patologias, entre elas diversos tipos de cânceres. Devido a presença do polimorfismo *IL-1B +3954*, está associada ao aumento no nível da expressão de IL-1 β (FRANG et al., 2018; KARAKAXAS et al., 2016).

1.1 Referencial Teórico

1.1.1 Glândula Tireoide

A glândula tireoide é formada pelos lobos direito e esquerdo unidos por um istmo, localizada no pescoço à frente e apoiada a traqueia, e logo abaixo da laringe. Suas células estão organizadas formando folículos de interior esférico, rico em colóides, circundados principalmente por células foliculares, as quais participam de

várias fases de síntese e secreção dos hormônios tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4). As células parafoliculares presente entre os folículos secretam o hormônio calcitonina (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

A síntese dos hormônios tireoidianos se dá a partir do sequestro de iodeto circulante pelas células foliculares através do transporte ativo do iodeto, contra gradiente de concentração, o qual é cotransportado com íons de sódio, em favor do gradiente de concentração que se dá devido à ação da bomba de sódio potássio que o bombeia para fora (SHERWOOD, 2011).

Uma vez nas células foliculares, o iodeto é transportado pela proteína de membrana pendrina para lúmen interno, no qual, é logo oxidado ainda na superfície das células pela enzima tireoide peroxidase formando iodo, que pode ser fixado nas tirosinas da tireoglobulina formando a monoiodotirosina (MIT), quando há apenas um iodo ligado a tirosina, ou di-iodotirosina (DIT) quando há duas moléculas de iodo ligadas (WIDMAIER et al., 2017).

A formação da tiroxina se dá pelo acoplamento de duas moléculas de di-iodotirosina, já para formar tri-iodotironina deve ser acoplada uma molécula de monoiodotirosina com uma de di-iodotirosina. A liberação dos hormônios tireoidianos para a corrente sanguínea se dá a partir da endocitose da tireoglobulina, contendo tri-iodotirosina e tiroxina, a qual é exposta a lisossomos que realiza a degradação da tireoglobulina liberando assim os hormônios T3 e T4, que por ser lipossolúveis se difundem para o líquido intersticial e posteriormente chegando a corrente sanguínea (WIDMAIER et al., 2017).

Esse mecanismo é regulado principalmente pela retroalimentação negativa decorrente da ação dos hormônios tireoidianos atuando em diferentes etapas da síntese e secreção tanto de tireotrofina (TSH) como na tirotropina (TRH). O TRH é produzido por neurônios do hipotálamo médio basal os quais os liberam em capilares do sistema porta hipofisário o que possibilita sua chegada a adeno-hipófise, aonde estimulam as células tireotrofos a sintetizarem e secretarem o TSH, uma vez que estimula a produção de T3 e T4 pela glândula tireoide (BARROS et al., 2018).

Esta regulação por feedback negativo consiste na concentração sérica dos hormônios tireoidianos, sendo que níveis elevados de T3 inibem a síntese e secreção de TSH e TRH, assim quando ocorre diminuição dessas concentrações a um aumento na síntese e secreção de TSH e TRH, o que proporciona o aumento da secreção de T3 e T4 até que as taxas metabólicas cheguem a um nível normal. Sendo a

concentração de T3 na adeno-hipófise o principal regulador da produção e liberação da tireotrofina (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

Outras substâncias também podem modular a regulação do TSH, como neurotransmissores produzidos no hipotálamo, exemplo da adrenalina e dopamina entre outros, peptídeos produzido pela própria hipófise. Em geral, condições que aumente o consumo de adenosina trifosfato (ATP) tendem a intensificar a liberação dos hormônios tireoidianos (WIDMAIER et al., 2017).

A distribuição dos hormônios tireoidianos se dá por acoplamento a proteínas plasmáticas, sendo o T4 a mais abundante no plasma, porém, o T3 é biologicamente mais ativo além de ser o hormônio atuante nas células alvo. Isso possibilita o controle individual dessas células a exposição ao T3, já que cerca de 85% do hormônio ativo é produzido nelas, por meio das enzimas deiodinases, as quais retiram uma molécula de iodo dos T4 fornecidos pelo plasma (SILVERTHORN, 2017).

As atuações dos hormônios tireoidianos estão direcionadas a receptores no núcleo das células alvo, estimulando a transcrição, tradução e a síntese de proteínas, sendo ações genômicas mediadas por T3 de logo prazo. Agem também junto a enzimas, proteínas e receptores específicos. Essas ações provocam diversos efeitos fisiológicos dependendo do tecido alvo (HAMMER; McPHEES, 2015).

Mesmo com tanta importância metabólica os hormônios tireoidianos não são determinantes para que haja vida em adultos, sua falta implica em vários distúrbios os quais afetam diretamente qualidade de vida desses indivíduos. Agora, se tratando de recém-nascidos e crianças eles são de extrema importância estando ligados diretamente no seu desenvolvimento, tendo ações, que promovem a completa expressão do hormônio do crescimento, nas formações de sinapses e mielina, e proporciona formação óssea adequada (SILVERTHORN, 2017; WARD; LINDEN, 2014).

O quadro de hipotireoidismo se dá pela redução da secreção de hormônios tireoidiano devido à diminuição ou interrupção da oferta de iodo, que pode ocorrer por distúrbios nos mecanismos de captação, como também pela não ingestão de iodo. Essa situação provoca a redução dos níveis de T3 e T4 inibindo retroalimentação negativa, assim, favorece a liberação de TSH que estimula a tireoide, e a constante estimulação da glândula provoca hipertrofia, e seu aumento é denominada bócio (WARD; LINDEN, 2014).

O hipertireoidismo se dá pelo aumento na produção e/ou secreção de hormônios tireoidianos, que pode ser provocado por doença de Basedow-Graves, onde anticorpos mimetizam a ação da tireotrofina; bócio multinodular tóxico; adenoma folicular; síntese excessiva de TRH dentre outras patologias associadas (HAMMER; McPHEES, 2015).

1.1.2 Câncer Tireoidiano

Representando apenas aproximadamente 1% do número total de cânceres, o câncer tireoidiano é o mais incidente da região da cabeça e pescoço, sendo o mais comum do sistema endócrino. Em sua maioria deriva das células foliculares, sendo o carcinoma papilífero da tireoide o mais comum. Os principais cânceres de tireoide são classificados em bem diferenciados, o carcinoma papilar e o folicular; pouco diferenciado, medula; e indiferenciado, o anaplásico (INCA, 2019).

O carcinoma papilífero da tireoide possui semelhança histológica e mantém função diferenciada semelhante dos tecidos normais tireoidianos. É responsável por aproximadamente 80% dos casos de câncer tireoidiano, e está presente de duas a três vezes mais em mulheres do que em homens. Sendo de crescimento lento, pouco sintomática e indolor, atinge indivíduos de todas as faixas etárias com maior frequência entre 30 e 50 anos. (SANTOS et al., 2019; INCA, 2019).

Em geral, é de bom prognóstico, e de excelente para jovens, já seu aspecto mais agressivo ocorre principalmente em idosos, em homens, e em algumas variações histológicas. Sendo comum, metástases linfáticas regionais, já a disseminação por via sanguínea para regiões distantes são raras (SANTOS et al., 2019).

O carcinoma folicular tem aproximadamente 15% dos casos de câncer tireoidiano, demonstra ser mais invasiva em relação ao papilífero. Devido às características e relevância prognóstica se subdivide no grupo minimamente invasivo com invasão capsular; no angioinvasivos encapsulados; e no amplamente invasivo. Diferentemente dos papilíferos, raramente difundem para os linfonodos, mas migram pela corrente sanguínea para sítios distantes, corriqueiramente para tecidos pulmonares e ósseos (REISNER; 2016).

Carcinoma medular é um tumor neuroendócrino derivados das células parafoliculares, sendo aproximadamente 5% do número de casos de câncer da

tireoide, e desses, 20% são relacionados a doença autossômica dominante. O carcinoma medular não se apresentam em forma encapsulada, e se infiltram entre as células foliculares destruindo os folículos tireoidianos. Podem ocasionar metástase linfática em sítios distantes (HAMMER; McPHEES, 2015).

Carcinoma anaplásico é o mais raro dentre os citados, com cerca de apenas 2% do número de casos, é de mau prognóstico com índice de mortalidade de 40%. Caracterizada pela invasão dos tecidos adjacentes e metástase pulmonar, ocorre predominantemente em idosos (HAMMER; McPHEES, 2015).

1.1.3 Epidemiologia do Câncer de Tireoide

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (2020), vinculada a Organização mundial da saúde (OMS), a incidência de câncer da tireoide mundial foi de 586.202 casos e 43.646 mortes em 2020 para ambos os sexos. Sendo que na Ásia tiveram maiores números de casos, 349.897, e de mortes, 25.668, seguida pela a Europa com 87.162 casos e 6.399 mortes. O continente africano mesmo tendo uma incidência menor do que a América do Norte, e América Latina e Caribe, tiveram maior mortalidade, 4.443.

Segundo American Cancer Society (2021), estima-se que no Estados Unidos da América (EUA) ocorrerá cerca de 44.280 novos casos no ano de 2021, sendo 12.150 em homens e 32.130 em mulheres, com estimativa de mortes 1.050 para homens e 1.150 para mulheres. Sendo que a taxa média anual de incidência foi de 14,3 por 100 mil entres os anos de 2013 a 2017, e a taxa média anual de mortalidade foi de 0,5 por 100 mil entre os anos de 2014 a 2018.

As maiores incidências foram encontradas nos países de maior índice de desenvolvimento humano (IDH) em comparado aos de menores IDH, fato observado por exemplo na Coreia do Sul onde o câncer de tireoide ficou em primeiro lugar no número de casos. Já as taxas de mortalidade ficaram semelhantes entre esses grupos, sendo baixas, estando entre 0,4 para homens e 0,5 para mulheres. Essas características indicam que em países mais desenvolvidos com acesso mais fácil aos sistemas de saúde e as novas tecnologias, possibilitaram o aumento no diagnóstico dessa patologia (BRAY et al., 2018; VACCARELLA et. al., 2016).

A taxa entre as mulheres, 10,2 por 100 mil, aproximadamente três vezes maior do que em homens, 3,1 por 100mil, representando a quinta colocação para

carcinomas entre o sexo feminino, excluindo os melanomas. O que representa 5,1% do total de câncer ocorrido entre as mulheres (BRAY et al., 2018).

Em 2018 ocorreu 837 óbitos por câncer da tireoide no Brasil, sendo 271 para homens com uma taxa de mortalidade de 0,27/100 mil habitantes, e 566 óbitos para mulheres com uma taxa de 0,55/100 mil habitantes (INCA, 2019).

Segundo o Instituto de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2019), estima-se que no Brasil ocorrerá 13.780 novos casos por ano, para os anos de 2020, 2021 e 2023, sendo 1.830 em homens e 11.950 em mulheres. “Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,72 casos novos a cada 100 mil homens e 11,15 para cada 100 mil mulheres”. No Distrito Federal estima-se um total de 90 casos sendo 20 para homens e 70 para mulheres, com risco estimado de 1,25/100 mil homens e 4,36 /100 mil mulheres, números menores em relação ao panorama nacional. Já ao analisa a previsão para o estado de São Paulo observa-se um aumento no risco para mulheres, em comparação ao cenário nacional, sendo 4.100 casos com risco de 17,55 /100 mil mulheres, para os homens há uma leve redução a estimativa de risco sendo 2,0/100 mil homens.

1.1.4 Diagnóstico

O estudo do histórico familiar, como a da vida pregressa do paciente são caminhos iniciais junto ao exame físico detalhado para se iniciar a pesquisa sobre o câncer tireoidiano. Isso devido a muitos casos assintomáticos, em que, a presença de nódulos palpáveis nem sempre ocorre. Mesmo sendo pouco sensíveis e pouco específicos, essa investigação traz informações importantíssimas para o desenrolar do diagnóstico (ROSARIO et al., 2013).

Correm mais risco de terem essa doença, pessoas as quais tiveram exposição à radiação ionizante quando jovens, que tenha casos em familiares, como também deficiência na absorção de iodo pela tireoide, tanto por mecanismos defeituosos de captação e/ou transporte, ou por falta de ingestão adequada. Essas características são de alto risco para carcinoma da tireoide. Em todos os casos suspeitos são indicados a realização de ultrassonografia do pescoço, para uma melhor avaliação (FILHO et al., 2015).

1.1.4.1 Ultrassonografia

O ultrassom é o procedimento de primeira escolha para a pesquisa do câncer tireoidiano. Por se tratar de exame de baixo custo, seguro, não invasivo, de fácil acesso, além de preciso para detecção de nódulos, possibilita sua caracterização morfológica. Esse exame possui limitações em diferenciar tumores malignos de benignos, mas com as informações obtidas pode-se dar o próximo passo na investigação, sendo as características observadas, indicativos de malignidade ou não do nódulo (FREIRE; MARTINS, 2011).

Técnicas como Doppler também são utilizadas para caracterizar esses achados, pois, a presença de fluxo sanguíneo interno são sugestivos de malignidade, como característica cística não apresentam fluxo sugere-se nódulo benigno. A confirmação da malignidade de um nódulo se dá pelo conjunto das informações obtidas pela anamnese, exame físico, características observadas pela ultrassonografia, junto a exames complementares, sendo que, o próximo passo é a realização da coleta material por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para realização da citologia do nódulo (FILHO et al., 2015; FREIRE; MARTINS, 2011).

Os cistos também chamado de o nódulo na tireoide, é o mais comum achados na tireoide, podendo ser cisto, cisto colóide ou hemorrágicos. Todos eles devem ser descritos tanto morfológicamente, citando suas características teciduais, como sua localização com dimensões precisas. Os adenomas foliculares benigno, carcinoma folicular, adenomas de células hurthle, carcinomas de células hurthle, carcinoma papilar, medular e anaplásico, linfomas primário da tireoide e doença metastática, são nódulos sólidos neoplásicos (FILHO et al., 2015).

A caracterização dos nódulos é o principal determinante para a realização ou não a PAAF, baseado na morfologia foram determinados padrões indicativos de malignidade, e de benignidade do nódulo. Os principais parâmetros são a quantidade de nódulos presente, o tamanho, a ecogenicidade, a textura, se há formação de halo, se os contornos são regulares e bem definidos, se há calcificações, presença ou não de vascularização (LOPES et al., 2017).

Baseado nessas características dividiu os nódulos quanto aos padrões de benignidade, os nódulos císticos com ou sem foco ecogênico interno, inúmeras pequenas nodulações, grande número de pequenos nódulos hipocóicos em todos os lobos, separados por traves ecogênicas, padrão em favo de mel, nódulo

hiperecogênico ao ultrassom. Os padrões de malignidade é característico para nódulos sólidos hipoecoicos com discretos focos ecogênicos, nódulos sólidos hipoecoicos com grosseira calcificação central, nódulo sólido homogêneo ovalado com cápsula fina, ou com sombra refratária nas bordas de um nódulo sólido (FILHO et al., 2015).

1.1.4.2 Punção Aspirativa por Agulha Fina

Procedimento invasivo, de alta sensibilidade e especificidade, com pouco risco e bem tolerado, e de alto custo, possibilita a análise citopatológica do nódulo, auxiliando num diagnóstico mais preciso do câncer. Para sua realização deve seguir critérios baseados nas características dos nódulos obtidos nos exames de ultrassonografia. Como descrito em Freire e Martins (2011) geralmente são seguidas as seguintes orientações:

Nódulo solitário

Considerar fortemente a realização de PAAF:

- (a) um nódulo de 1,0 cm ou mais no seu maior diâmetro se microcalcificações estão presentes.
- (b) um nódulo de 1,5 cm ou mais em seu maior diâmetro se qualquer das seguintes alterações o acompanharem
 - (i) nódulo sólido ou quase inteiramente sólido, ou
 - (ii) existência de calcificações grosseiras dentro do nódulo.
- (c) um nódulo 2,0 cm ou mais em seu maior diâmetro se qualquer das seguintes alterações o acompanharem:
 - (i) nódulo misto sólido e cístico, ou
 - (ii) o nódulo é quase inteiramente cístico com um componente sólido mural;
- (d) o nódulo tem mostrado crescimento substancial durante o seguimento.

Múltiplos nódulos

- Considerar PAAF para um ou mais nódulos, com seleção priorizada com base nas condições prévias e critérios listados acima.
- PAAF é comumente desnecessária nas glândulas difusamente aumentadas com múltiplos nódulos de aparência ultrassonográfica similar sem intervir no parênquima normal.
- Note que essas recomendações não são absolutas ou inflexíveis e que cada caso deve ser avaliado de forma individual.
- A presença de linfonodos anormais prevalece sobre os critérios característicos ultrassonográficos e devem indicar biopsia de linfonodos e/ou de um nódulo tireoidiano ipsilateal.

O colégio americano de radiologia (ACR) dividiram os nódulos em categorias, baseado nas suas características morfológicas os Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). Segundo Rocha et al. (2018) em 2017 o ACR, baseado nas características de composição, ecogenicidade, forma, margem, foco ecogênico e tamanho, estabeleceram cinco classes:

- 1 – Benigno
- 2 – Não suspeito;
- 3 – Levemente suspeito;
- 4 – Moderadamente suspeito;
- 5 – Altamente suspeito.

Foi proposta ainda a indicação de PAAF para nódulos TIRADS 3: $\geq 2,5$ cm; TI-RADS 4: $\geq 1,5$ cm; e TI-RADS 5: ≥ 1 cm.

A classificação citológica mais utilizada consiste na classificação de Bethesda, segundo Lopes et al. (2018) os nódulos estão subdivididos em seis categorias.

Tabela 1: Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide

Classe	Categoria diagnóstica
I	Amostra não diagnóstica
II	Benigno
III	Atípicas/Lesão folicular de significado indeterminado
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular
V	Suspeito para malignidade
IV	Maligno

Fonte: (LOPES et al. 2018).

A distinção dos nódulos quando a benignidade ou malignidade, é o diferencial da clínica, assim o diagnóstico correto evita procedimentos mais invasivos como tireoidectomia quando não há necessidade, como sua indicação quando for necessário. Sendo a correlação das classificações TI-RADS e Bethesda fundamental para o seguro tratamento (LOPES et al., 2018).

1.1.4.3 Análises Bioquímicas

É de rotina a realização de dosagens hormonais já no início da pesquisa de câncer tireoidiano, pois, suas determinações mostram um panorama do funcionamento da glândula. A dosagem do TSH é um parâmetro para as próximas decisões já que em taxas alteradas podem ser indicativo de disfunção da tireoide, para avaliações mais completas as dosagens dos hormônios T3 e T4 também fazem parte de dados essenciais, bem como dosagens séricas de calcitonina e tireoglobulina. Os valores hormonais, em diversos cânceres da tireoide, podem se apresentarem alteradas, mas mesmo com indicativo de neoplasias sua avaliação individualizada não é suficiente para confirma um carcinoma (ROSARIO et al., 2013).

Os indicativos que a dosagem sérica indicam os próximos passos a serem tomados, em casos de hiperfunção tireoidiana confirmada em paciente com nódulo a indicação da realização de cintilografia com radioisótopo, para verificar se esse ele é ou não hipercapitante e se extranódular (MORAIS et al., 2019).

A tireoglobulina sérica é utilizada como marcador biológico por sua especificidade tireoidiana, sua quantificação permite avaliar atividade das células da tireoide, sendo assim níveis aumentados desse marcador sugere atividade celular tumoral (ROSARIO et al., 2013).

1.1.5 Estadiamento

A classificação TNM, no qual o T é a informação do tamanho do tumor primário, e N o número e localização de linfonodos metastáticos, o M se metástases à distância, associado a idade do diagnóstico, sendo que acima de 55 anos é o fator de risco, são as bases do estadiamento, o qual é indicado por predizer o risco de mortalidade. O estágio I tem índice de 1,7% de risco de morte em 10 anos, o estágio II tem índice de 15,2%, o estágio III tem índice de 30% e o estágio IV tem índice de 60,9% (SANTOS et al., 2019).

Quadro 01: Classificação TNM para Câncer Diferencial da Tireoide (CDT)

TX: tumor primário não pode ser avaliado
T0: sem evidência de lesão primária
T1a: tumor menor que 1 cm, sem invasão extratireoidiana
T1b: tumor entre 1 e 2 cm, sem invasão extratireoidiana
T2: tumor entre 2 e 4 cm, sem invasão extratireoidiana
T3a: tumor maior que 4 cm limitado à tireoide T4b: invasão de músculos adjacentes
T4a: tumor invade estruturas adjacentes, como tecido subcutâneo, traqueia, laringe, esôfago, nervo laríngeo recorrente
T4b: tumor invade outras estruturas adjacentes, como fáscia pré-vertebral, artérias carótídeas, vasos mediastinais
NX: metástases regionais não podem ser avaliadas
N0: sem metástases em linfonodos regionais
N0a: uma ou mais histologia confirmando linfonodo benigno
N0b: sem evidência radiológica de acometimento linfonodal
N1a: metástases em linfonodos do nível VI ou VII (linfonodos do grupo pré-traqueal, paratraqueal, pré-laríngeo e mediastino superior)
N1b: metástases unilaterais, bilaterais ou contralaterais (linfonodos do nível I, II, III, IV ou V), retrofaringianos
M0: sem metástase a distância.
M1: com metástase a distância.

Fonte: (SANTOS et al., 2019).

Quadro 2: Estadiamento do CDT

Idade ao diagnóstico	T	N	M	Estádio
Menor de 55 anos	Qualquer	Qualquer	M0	I
	Qualquer	Qualquer	M1	II
Maior de 55 anos	T1	N0/NX	M0	I
	T1	N1	M0	II
	T2	N0/NX	M0	I
	T2	N1	M0	II
	T3a/T3b	Qualquer	M0	II
	T4a	Qualquer	M0	III
	T4b	Qualquer	M0	IVa
	Qualquer	Qualquer	M1	IVb

Fonte: (SANTOS et al., 2019).

1.1.6 Tratamento

Nos casos o nódulo se encaixa na categoria V e VI da classificação de Bethesda é sugerido o tratamento cirúrgico. Tratando dos casos de I, II e III indica-se aguarda e realizar PAAF de três a seis meses para nova avaliação, sendo nesses casos, indicado a retirada desse nódulo quando maior que dois centímetros ou com características de malignidade. Essas indicações de tratamento sofrem diretamente mudanças dependendo do processo de estadiamento do nódulo (MORAIS et al.,2019).

A tireoidectomia parcial, é indicada para carcinoma papilífero, sem comprometimento de linfonodos e que não invada tecidos adjacentes a glândula menor que um centímetro, e para carcinoma folicular minimamente invasivo com até dois centímetros. Geralmente a lobectomia é indicada para nódulos esporádicos é unilateral, mas com ressalvas dependendo dos resultados de dosagem de marcadores tumorais (ROSARIO et al.,2013).

A tireoidectomia total é o procedimento altamente invasivo, onde toda a glândula tireoide e retirada, sendo o tratamento inicial para a maioria dos carcinomas tireoidianos. É recomendado nos casos de nódulos amplamente invasivos, como na presença bilateralmente, com classificação de Bethesda V e VI, e para maiores que quatro centímetros, ou menores de quatro que tenha estadiamento maligno.

Linfadenectomia é indicado apenas na evidência de comprometimento neoplásico de linfonodos (SOUSA et al., 2019).

Radioiodoterapia (RIT), tratamento com iodo 131 é utilizada para a retirada de tecidos remanescentes da tireoide, bem como tumor irresssecável ou ressecção incompleta. Ela não é indicada para carcinoma de baixo risco ou microcarcinoma papilífero, sua utilização em tireoidectomia total ou parcial se dá apenas se necessário. Em casos de tumores iodo capitantes decorrente de metástases presente em linfonodos ou outros tecidos, a realização do RIT é indicado para tratamento paliativo ou curativo (SOUSA et al., 2019).

Devido mecanismo de absorção do iodo pelas células da tireoide, algumas estratégias devem ser adotadas para que o iodo-131 da RIT seja melhor absorvido. A baixa ingesta de iodo por 7-14 dias possibilita uma maior absorção do radiofármaco, como também na suspensão da levotiroxina (LT4) por 4-5 semanas para pacientes com tireoidectomia total, levando a um aumento do TSH. A administração de TSH recombinante tem mesma característica do TSH endógeno, o a qual intensifica a atividade celular para produzir os hormônios tireoidianos (ROSARIO et al., 2013).

O TSH por intensificar a atividade celular pode promover o crescimento de células neoplásicas remanescentes, sendo assim sua concentração deve ser reduzida em pacientes com tireoidectomia total. Isso se faz com a reposição hormonal com levotiroxina análogo do T4, o qual é convertido em T3, nas células alvo, responsável pela retroalimentação negativo que regula a síntese e secreção do TSH na adenohipófise (WIDMAIER et al., 2017).

1.2 Interleucina-1B

As citocinas são mediadores inflamatórios produzidas por macrófagos e outras células fagocíticas, que em inflamações crônicas proporcionam microambiente inflamatórios que podem aumentar as taxas de mutação do DNA. Em neoplasias são altamente produzidas tanto pelas células tradicionais como por células tumorais. As ações das citocinas, estimulam a proliferação e sobrevivência celular, ativando fatores de transcrição, além de recrutarem células inflamatórias e imunológicas (XU et al., 2013).

A interleucina-1 (IL-1) é a principal mediadora da resposta inflamatória, são sintetizadas a partir dos genes *IL-1A*, *IL-1B* e *IL-1RA*, nas isoformas alfa (IL-1 α), beta

(IL-1 β) e o antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra). Os genes *IL-1A* e *IL-1B* são considerados polimórficos, onde mais de 1% dos indivíduos da espécie apresenta variações nas suas sequências codificantes ou reguladoras, o que pode introduzir mudanças na sequência de aminoácidos da proteína codificada ou na sua taxa de produção (PELAÉZ et al., 2012).

Localizado no cromossomo 2q, o gene *IL-1B* possui dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) na região promotora proximal, o *IL-1B -511C/T* e *IL-1B +3954*, os quais vem sendo estudados suas associações com diversos tipos de cânceres, como no trato gastrointestinal, pulmonar e mamários. Ambos polimorfismos estão associados à secreção aumentada de IL-1 β (KARAKAXAS et al., 2016; XU et al., 2013).

A concentração sérica de IL-1 β é um fator importante na patogênese da tireoide, estando relacionado com modificação da rigidez do epitélio da tireoide, atuando sobre as proteínas de junção alterando sua expressão localização e organização (KAMMOUN-KRICHEN et al. 2012).

A exposição à radiação induz uma resposta gênica precoce e imediata, provocando uma cascata de eventos que leva a um rápido aumentando na expressão de alguns proto-oncogenes e citocinas. Sendo a expressão de IL-1 β diretamente regulada para cima pela ação da radiação (SCHAUE et al., 2012).

1.3 Justificativa

O avanço das tecnologias em saúde possibilitou a abertura de um leque maior de conhecimento, o que trouxe também mais questionamentos e possibilidades, tendo assim a necessidade de constante aprendizado. Ao se tratar o câncer papilífero da tireoide observam-se diversas lacunas ainda para elucidar o seu mecanismo, observou-se que à presença de marcadores moleculares em grande parte dos pacientes com carcinoma diferenciado tireoidiano, e que a IL1 β é uma das principais mediadoras da resposta inflamatória, podendo seu polimorfismo afetar afinidade de ligação de vários fatores de transcrição, como também agir na secreção de citocinas (XU et al., 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a associação do polimorfismo genético na região codante do Gene *IL-1B +3954* com o câncer papilífero da tireoide em portadores submetidos a iodoterapia em uma amostra do Distrito Federal.

2.2 Objetivo Específicos

Descrever as frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo genético na região codante do Gene *IL-1B +3954* nos pacientes do estudo. Associar a presença deste polimorfismo e susceptibilidade ao câncer de papilífero da tireoide, e as características clínicas, incluindo os níveis séricos da citocina IL-1 β .

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle para as análises genéticas e transversal do polimorfismo genético na região codante do Gene *IL-1B +3954* em portadores de câncer papilífero da tireoide submetidos a iodoterapia em uma amostra do Distrito Federal.

3.2 Campo de Estudo

O estudo utilizou amostras obtidas do projeto realizado pelo farmacêutico Rafael Martins de Moraes, o qual foi responsável pela coleta da amostra sanguínea, bem como os dados do prontuário clínico dos participantes.

O projeto foi composto por 30 pacientes com CPT que foram submetidos a iodoterapia. Por outro lado, o grupo controle foi composto por 30 participantes saudáveis.

3.3 Comitê de ética

Este estudo foi submetido ao comitê de ética institucional CAAE nº 57382416.6.0000.0023. O TCLE foi obtido de todos os participantes do presente estudo para o grupo caso e grupo controle. Todos os participantes foram esclarecidos sobre o significado e o uso dos resultados.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão do grupo caso foram pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, portadores de câncer da tireoide que foram submetidos a iodoterapia na empresa Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Já os critérios de exclusão foram menores de 18 anos, indivíduos que apresentaram diagnóstico câncer da tireoide, não eletivos a iodoterapia e que não desejaram participar da pesquisa ou representantes legais que não consentiram a participação. O grupo controle teve como critérios de inclusão indivíduos de ambos os sexos, que não possuíam casos

de câncer, não foram submetidos a iodoterapia e não aparentados dos pacientes do grupo caso. As amostras incluídas na pesquisa apenas as que não apresentaram nenhuma alteração histopatológica. Os critérios de exclusão foram para indivíduos menores de 18 anos, parentes de portadores de câncer da tireoide, não submetidos a iodoterapia e indivíduos que não desejaram participar da pesquisa.

3.5 Coleta das Amostras

As coletas de sangue total venoso foram realizadas em dois momentos após assinatura do TCLE. A primeira foi realizada no dia do tratamento (iodoterapia) e a segunda 7 dias após a administração da dose, no momento da pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-dose, de acordo com o protocolo clínico aprovado pela Portaria Nº 7, de 3 de janeiro de 2014. O material coletado foi distribuído em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Para os participantes do grupo controle, o recrutamento foi dado na sala de coleta de amostras no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia (FCE). Outros dados também foram coletados do grupo caso através do prontuário do paciente, tais como dados sócio-demográficos e exames histológicos, bioquímicos e de imagens.

3.6 Extração e Genotipagem do DNA

3.6.1 Extração de DNA

Os participantes foram submetidos a coleta de aproximadamente 10 ml de sangue venoso por meio de punção de veia periférica. Foi utilizado o Kit Invisorb Spin Blood Mini Kit (250) para a extração do DNA da empresa Invitex (catalogo #CA10-0005, lote #1031100300). A integridade do DNA foi observada em corrida eletroforética através de gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídeo, e a concentração média foi estimulada no aparelho NanoDrop 2000/2000c (Thermo Fischer Scientific) no qual a concentração média alcançada foi de 20 ng/µl.

3.6.2 Reação em cadeia da Polimerase Qualitativa

A técnica de Polymerase Chain Reaction (PCR) Qualitativa permite que uma região específica do DNA genômico seja amplificada, permitindo a obtenção de quantidades adequadas desse material para estudos analíticos. Baseando-se nesse fato, usou-se essa metodologia para a avaliação do polimorfismo IL1B +3954C/T. As seguintes sequências de oligonucleotídeos flanqueadores da região de interesse foram utilizadas de acordo com trabalhos prévios.

FORWARD: 5' GTT GTC ATC AGA CTT TGA CC 3'

REVERSE: R - 5' TCC AGT TCA TAT GGA CCA GA 3'

As amplificações foram feitas no equipamento Termociclador Techne modelo TC-512, nas seguintes condições de termociclagem: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, seguida por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 60 segundos, acompanhada de 55°C por 40 segundos para a etapa de extensão. Por fim, o processo de extensão final a 72°C por 7 minutos.

Nas reações foram utilizados 4,0µL de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/µL; 2,5µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5µL de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 0,5µL de desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,5µL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 5U/µL); 1,5µL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10µM, IDT technologies); completando com água Milli-Q para um volume final de 25µL por reação.

3.6.3 Digestão Enzimática

Ao final da realização da amplificação do DNA pela PCR e tendo como produto o fragmento de 249pb, realizou-se o processo de digestão enzimática, onde se utilizou a enzima TaqI (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA), que cliva o fragmento do alelo C em dois Fragmentos: 135bp e 114pb, e não é capaz de clivar o alelo T.

As reações de digestão consistiam de: 10,0µL da reação de PCR; 2,0µL de tampão 10x NEB3.1 (Biolabs); 1µL de enzima TaqI (10U/µL), completando o volume final da reação para 20µL com água Milli-Q. A reação foi incubada por 3 horas a temperatura de 37°C.

3.6.4 Parâmetro inflamatório

Para quantificação da interleucina IL-1 β no soro dos pacientes, a amostra de sangue foi coletada em tubos livres de endotoxina e a análise foi executada com o uso do kit para ensaio imunoenzimático sanduíche da Life Technologies específico para IL-1 β humano, Human IL-1 β ELISA Kit (catálogo #KHC0011, lote #74788401A) conforme instrução do fabricante. De maneira sucinta, a amostra foi adicionada a poços que possuem o anticorpo primário contra a proteína de interesse (antígeno) adsorvidos no fundo da placa, em seguida foi adicionado anticorpo específico contra o antígeno e marcado com uma enzima (HRP – Peroxidase de raiz-forte) que reage com substrato incolor, produzindo um produto colorido proporcional à quantidade de proteína de interesse da amostra e passível de quantificação em 450/550 nm, a amostra foi comparada a uma curva padrão com concentrações conhecidas. Valores superiores a 2,08 pg/mL são considerados valores séricos elevados. Estes níveis séricos foram mensurados uma única vez no grupo controle, e no grupo caso, na admissão ao tratamento com radiofármaco e sete dias após o tratamento.

3.7 Análise Estatística

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

4 RESULTADOS

4.1 Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo *IL-1B +3954C/T*

A amostra consistiu em 60 indivíduos da região do Distrito Federal, Brasil, de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Do total de pessoas avaliadas, 30 foram diagnosticadas com câncer papilífero da tireoide as quais foram submetidas a iodoterapia, formando o grupo caso, enquanto os 30 restantes, grupo controle, os quais não possuíam casos de câncer, não foram submetidos a iodoterapia e não aparentados dos pacientes do grupo caso.

A frequência e a distribuição, genótípicas do polimorfismo *IL-1B +3954C/T* nos pacientes com CPT e do grupo controle estão descritos na Tabela 1. Tais frequências genótípicas, foram encontradas em equilíbrio Hardy-Weinberg ($P=0,713$).

O estudo mostra que não houve diferença significativa na distribuição genotípica entre os grupos ($P=0,297$), sendo distribuída genotípica em CC, CT e TT com 10,15 e 5, respectivamente, no grupo caso e 15,13 e 2 para o grupo controle. Não houve associação estatística entre o genótipo TT (modelo recessivo) em relação aos CC+CT ($P = 0,424$; OR = 2,8; IC95% = 0,50–15,73). E a relação entre dos alelos C e T também não se mostrou estatisticamente significativa ($P = 0,126$; OR = 0,55; IC95% = 0,26 – 1,18). Mostrando que a presença do polimorfismo *IL-1B 3954C/T* não foi associado ao carcinoma papilífero da tireoide.

Tabela 2: Polimorfismo *IL1B + 3954C/T* em pacientes com CPT e grupo controle – Distribuição genotípica e alélica.

Genótipos	Grupo				P	IC (OR)
	Caso		Controle			
	N	%	N	%		
CC	10	33,3	15	50,0	0,297	NA
CT	15	50,0	13	43,3		
TT	5	16,7	2	6,7		
Total	30	100	30	100		
TT	5	16,1	2	6,7	0,424	2,8 (0,50-15,73)
CC+CT	25	83,3	28	93,3		
Total	30	100	30	100		
Alelos						
C	35	58,3	43	71,7	0,126	0,55 (0,26-1,18)
T	25	41,7	17	28,3		
Total	60	100	60	100		

NA: Não se aplica

4.2 Características clínicas correlacionadas a genotipagem do grupo de portadores de CPT

Na tabelas 2 estão descritas características dos pacientes portadores de CPT submetidos a iodo terapia relacionado ao polimorfismo *IL1B + 3954C/T*.

Em relação aos estadiamentos obtidos, observou-se que para o status N a diferença foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$). Sendo que para o genótipo CC ocorreu 1 caso para N0, caracterizando um prognóstico bom, entretanto, para o genótipo CT ocorreram 6 casos para N1, e para TT ocorreram 2 casos para N1 caracterizando um prognóstico ruim.

Para as demais variáveis, não houve associação estatística com a distribuição genotípica do polimorfismo *IL1B + 3954C/T*. No status T ocorreram para o genótipo CC 2 casos para T1+T2; genótipo CT 4 casos para T1+T2 e 5 casos para T3+T4; genótipo TT 2 casos para T1+T2 e 1 caso para T3+T4. No o status M não ocorreram casos para o genótipo CC e nem para TT, para o genótipo CT 2 casos para M1, não sendo possível determinar (p) devido baixa quantidade de indivíduos. Verifica-se uma maior concentração de pessoas do sexo feminino em relação ao sexo masculino, em todos os genótipos analisados. A dose ministrada de iodo 131 variou de 50 mCi a 250 mCi, sendo que no genótipo CC a dose máxima foi de 150 mCi, para o genótipo CT a

dose variou de 100 mCi a 250 mCi, já para o genótipo TT as doses foram entre 150 mCi e 250 mCi.

Tabela 3: Características dos pacientes portadores de CPT submetidos a iodo terapia relacionado ao o genótipo

		<i>IL1B + 3954C/T</i>						P
		CC		CT		TT		
		n	%	n	%	n	%	
Anti tireoglobulina	<20	7	77,8%	7	77,8%	4	100,0%	0,581
	>20	2	22,2%	2	22,2%	0	0,0%	
T status	T1+T2	2	100,0%	4	44,4%	2	66,7%	0,332
	T3+T4	0	0,0%	5	55,6%	1	33,3%	
N status	N0	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,011*
	N1	0	0,0%	6	100,0%	2	100,0%	
M status	M0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	NA
	M1	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	
Sexo	F	7	70,0%	9	60,0%	3	60,0%	0,866
	M	3	30,0%	6	40,0%	2	40,0%	
Dose	50	1	10,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,483
	100	4	40,0%	5	33,3%	0	0,0%	
	150	5	50,0%	8	53,3%	3	60,0%	
	200	0	0,0%	1	6,7%	1	20,0%	
	250	0	0,0%	1	6,7%	1	20,0%	

*p<0,05

A análise estatística da distribuição genotípica em relação a mediana da idade; índice de massa corpórea IMC; tireglobulina; TSH, descrita na tabela 3, evidenciou que as diferenças não são significativas para ambos os parâmetros. Entretanto, a relação da dose administrada, em mCi de iodo 131, com os genótipos demonstram que as diferenças eram estatisticamente significativas (p=0,048), sendo que os indivíduos portadores do alelo recessivo, quer seja no modelo heterozigoto, quer seja no modelo recessivo, demandaram maiores doses do radiofármaco.

Tabela 4: Distribuição genotípica em relação a percentil 25, mediana e percentil 75

		<i>IL1B + 3954C/T</i>			p
		CC	CT	TT	
Idade	Percentil 25	39,0	36,0	50,0	0,676
	Mediana	48,0	46,0	51,0	
	Percentil 75	54,0	62,0	52,0	
IMC	Percentil 25	23,83	23,24	26,22	0,654
	Mediana	25,75	24,37	27,06	
	Percentil 75	30,80	31,71	30,48	
Tireglobulina ng/mL	Percentil 25	0,77	0,59	2,88	0,445
	Mediana	3,04	1,63	8,09	
	Percentil 75	5,58	31,90	195,00	
[TSH] uUI/mL	Percentil 25	1,20	10,87	60,51	0,378
	Mediana	77,90	60,91	116,72	
	Percentil 75	118,08	106,33	137,00	
Dose administrada mCi	Percentil 25	100,0	100,0	150,0	0,048*
	Mediana	125,0	150,0	150,0	
	Percentil 75	150,0	150,0	200,0	

*p<0,05

4.3 Níveis de IL-1 β correlacionados a genotipagem dos grupos caso, antes e após iodoterapia, e controle

Os níveis medianos de IL-1 β dos pacientes são descritos na tabela 4, sendo relacionados com a distribuição genotípica do polimorfismo *IL1B + 3954C/T*. Com esses dados foi possível analisar os perfis inflamatórios de ambos os grupos, verificando que os pacientes com CPT, do estudo, possuem níveis mais elevados de IL-1 β ao comparado aos indivíduos do grupo controle para todos os genótipos (P<0,05). Porém, dentro de cada grupo, não houve relação entre o genótipo e os níveis de IL-1 β , sendo caso (p= 0,387) e controle (p=0,073).

Tabela 5: Níveis de IL-1 β antes da iodoterapia.

	Grupos							
	CPT				Controle			
	<i>IL1B + 3954C/T</i>				<i>IL1B + 3954C/T</i>			
	CC	CT	TT	Total	CC	CT	TT	Total
Percentil 25	12,90	10,91	13,62	12,72	4,51	6,32	7,62	5,04
IL-1b (pg/mL)								
Mediana	17,01	14,26	16,03	15,45	5,60	6,97	8,05	6,97
Percentil 75	18,41	16,57	18,86	18,39	8,43	8,08	8,48	8,25
N total	10	15	5	30	15	13	2	30

No gráfico 1 é possível visualizar a distribuição das concentrações de IL-1 β para ambos os grupos. Onde as caixas de cor azul refere-se ao grupo de pacientes com CPT e os de cor verde o do grupo controle, sendo que a base e o ápice da caixa refere-se aos percentis de 25 e de 75 sucessivamente, a barra no interior a mediana.

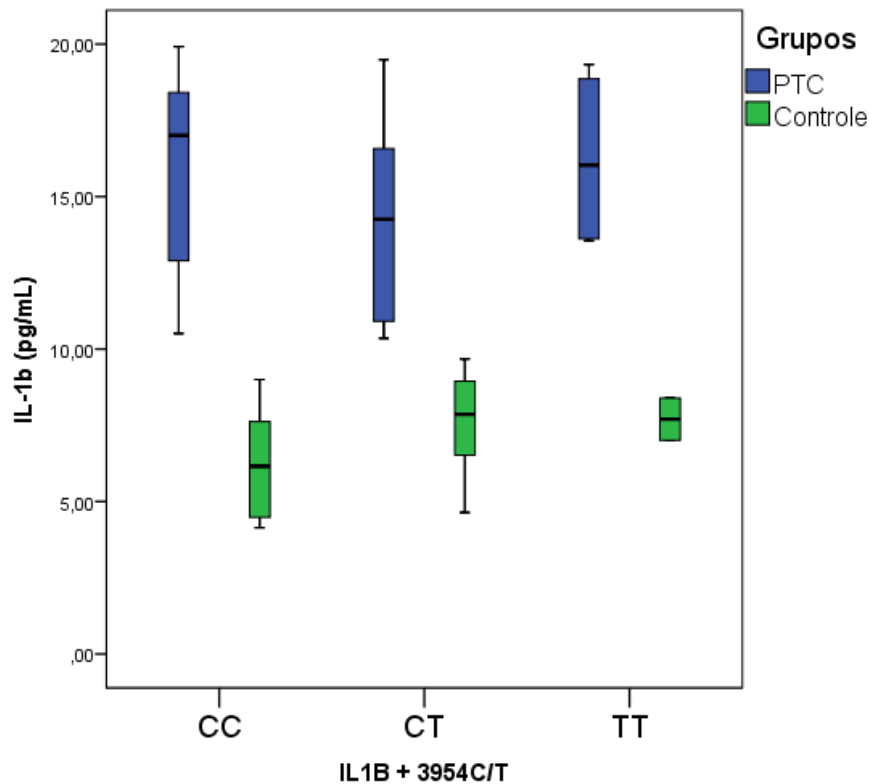


Gráfico 1: gráfico de barras com os percentis 25, mediana e percentis 75 das concentrações de IL-1B de pacientes com CPT e do grupo controle.

Os níveis de IL-1 β dos pacientes com CPT antes e após iodoterapia, são descritos na tabela 4, sendo relacionados com a distribuição genotípica em relação a

percentil 25, mediana e percentil 75. Na análise dos dados inflamatórios antes e após iodoterapia, verificou-se uma elevação considerável dos níveis de IL-1 β após o tratamento independentemente da dose de iodeto de sódio utilizada. Sendo que para o genótipo CC o $p < 0,008$, CT o $p < 0,001$ e TT $p = 0,068$. Observando assim diferença estatística na concentração de IL-1B antes e após iodoterapia para os genótipos CC e CT. Porém, na análise individual para antes e pós tratamento, não houve relação entre o genótipo e os níveis de IL-1 β , antes ($p = 0,387$) após tratamento ($p = 0,608$).

Tabela 6: Níveis de IL-1 β dos pacientes com CPT antes e após iodoterapia

		<i>IL1B + 3954C/T</i>		
		CC	CT	TT
IL1-B antes	Percentil 25	12,90	10,91	13,62
	Mediana	17,01	14,26	16,03
	Percentil 75	18,41	16,57	18,86
IL-1B depois	Percentil 25	81,98	81,20	75,25
	Mediana	132,68	98,02	97,85
	Percentil 75	143,60	104,68	129,03

Esses dados são demonstrados com mais clareza no gráfico 2, onde é possível visualizar a distribuição das concentrações de IL-1B, identificando que a variação das concentrações antes são maiores que a pós iodoterapia. As caixas de cor azul refere a dosagem antes da iodoterapia, e os de cor verde posteriormente ao tratamento, sendo que a base e o ápice da caixa refere-se aos percentis de 25 e de 75 sucessivamente, a barra interior a mediana.

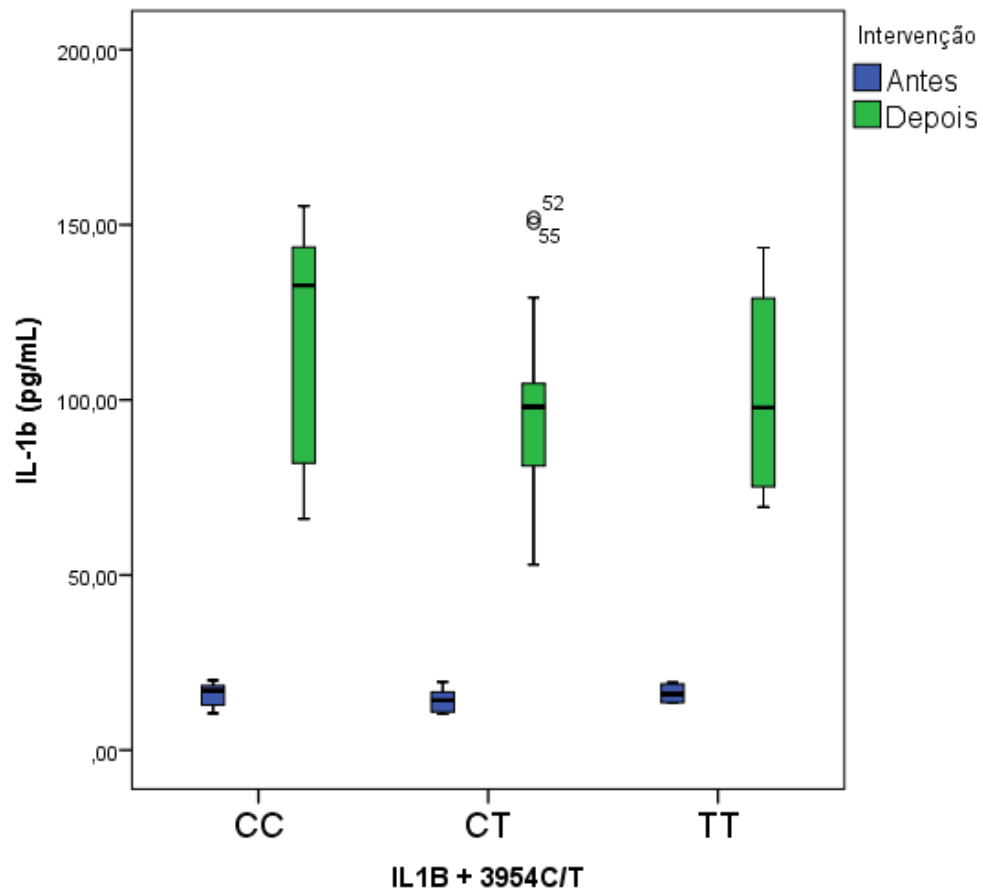


Gráfico 2: gráfico de barras com os percentis 25, mediana e percentis 75 das concentrações de IL-1B de pacientes com CPT antes e pós iodoterapia.

5 DISCUSSÃO

Há poucos estudos descritos na literatura sobre a associação do polimorfismo genético do Gene *IL-1B +3954* com o câncer papilífero da tireoide, e a relação desse polimorfismo com a expressão da IL-1 β sérica antes e pós tratamento com radioisótopo. No presente estudo verificou-se que a presença do polimorfismo *IL1B +3954* não foi associado ao CPT na população brasileira estudada.

Em relação ao o status N, parece que a presença do alelo recessivo esteja relacionado ao prognóstico ruim da doença, uma vez que a diferença foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$), sendo que todos os indivíduos dos heterozigoto e homozigoto recessivo, totalizando 8, foram tipificados N1, e o paciente homozigoto dominante, tipificado com prognóstico bom, N0. Devido à falta de informações nos prontuários, não foi possível a tipificação completa de todos os tumores, assim esse dado não abrange toda a amostra, sendo essa uma das limitações do estudo.

A presença do polimorfismo *IL-1B +3954* parece ter alguma relação com a conduta do tratamento, já que os indivíduos portadores do alelo T, quer seja no modelo CT, ou no modelo TT, demandaram maiores doses do radiofármaco. Esse dado reforça a informação anterior, indicando que esse polimorfismo parece ter relação com o desenvolvimento do CPT, para a população estudada.

Também verificamos que a presença do polimorfismo não está relacionada com o aumento da expressão da IL-1 β , uma vez que não ocorreu diferença estatística significativa em relação a concentração sérica com os genótipos, dentro de cada grupo. Entretanto, diverge da literatura na qual afirma que a presença do polimorfismo *IL-1B +3954* aumenta o nível da expressão de IL-1 β (FRANG et al., 2018).

Verificamos que os pacientes do grupo portadores de CPT tiveram níveis séricos de IL-1 β mais elevados que os do grupo controle. Contudo o tratamento com radiofármaco elevaram-se ainda mais esses níveis. Figueiredo (2019) nos mostra que o micro ambiente tumoral (MAT) trata-se de um tecido complexo, nas quais células não tumorais são reprogramadas para agir igual ao MAT reguladas pelas células neoplásicas, e que os processos inflamatórios são fundamentais para comunicação e interação do tecido, sendo mediados pelos processos imunoinflamatórios delineando o crescimento tumoral. Por tanto, o tecido induz o processo inflamatório, o qual promove a progressão tumoral. Relação essa que explica a concentração mais elevada da IL-1 β no grupo caso em relação ao grupo controle.

As ações provocadas pela radiação ionizante liberada pelo iodo 131 no tecido, induz feitos agonistas as citocinas pró-inflamatórias, gerando o surgimento de substâncias reativa, criando um ambiente de stress oxidativo, nos quais desencadeiam diversas alterações na fisiologia. Proporcionando o recrutamento e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, que geram mais substâncias reativas. O que vai de encontro com a diferença estatisticamente significativa obtida na análise dos níveis séricos da IL-1 β no grupo caso antes e pós tratamento (SCHAUE et al. 2012).

A diversos estudos, na literatura, sobre o polimorfismo do *IL-1B +3954* relacionados a diversas patologias. Uma meta análise de 11 estudos caso-controle, realizado por Chen et al. (2014), para verificar a associação entre os polimorfismos *IL-1B -511*, *IL-1B +3954*, *IL1RN VNTR* e o risco de doença de Graves, doença autoimune da tireoide. Sendo 4 estudos em caucasianos e dois em asiáticos referentes ao polimorfismo do *IL-1B +3954*, em todos não foram observados associações entre o polimorfismo e o risco de GD nas populações em geral. Ao analisar de forma estratificada por etnia os resultados foram semelhantes não havendo associação estatística significativa.

No estudo caso-controle prospectivo realizado por Horvat et al. (2015), na Croácia, sobre associação de polimorfismos de *IL-1B* e *IL-10* com o risco de câncer de próstata (CaP) e grau da doença na população croata oriental, não foram encontrados diferenças significativas na frequência do genótipos para os polimorfismos entre os pacientes e controles. Seus resultados demonstram que não houve associação estatística significativa da agressividade e risco de câncer com o polimorfismo *IL-1B +3954*.

Seguindo a mesma linha, karakaxas et al. (2016), ao realizar o estudo sobre polimorfismo genético do gene da IL-1B e suscetibilidade a tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET), suas análises foram realizadas em um estudo caso-controle com indivíduos da região de Atenas, na Grécia, e Izmir, na Turquia. Os polimorfismos analisados foram SNPs da região promotora a *IL-1B -511* e *IL-1B +3954*, onde foi demonstrado diferença significativa para o polimorfismo *IL-1B -511C/T* em comparação entre os pacientes pNET com o grupo controle nos demais genótipos não foi observado correlação significativa. Já para o polimorfismo *IL-1B +3954* não demonstrou associação significativa estatisticamente, mas sugerem que o alelo *+3954T* tem um papel protetor por estar mais presente no grupo controle em comparação com o grupo com pNET. Sugestão essa que difere do encontrado em nosso estudo, no qual

observou-se que a presença do alelo mutante no status N do estadiamento parece indicativo para prognóstico ruim do CPT ($P < 0,05$).

Esses resultados se assemelham ao do presente estudo, mesmo se tratando de patologias de regiões e características distintas, em ambos não foram observadas associações estatisticamente significativa para o polimorfismo do *IL-1B +3954* em relação as patologias estudadas para cada estudo.

As interleucinas por se tratarem de um grupo de substância pró-inflamatória são objetos de estudos para diversas patologias que tem seus agravos mediada pelas inflamações. Mutluer et al. (2017), realizou um estudo para verificar se estão associados os polimorfismos de agrupamentos de genes da interleucina-1 com o fenômeno de fluxo lento coronário (CSFP), pelo fato dessa doença ser multe fatorial, nos quais os processos inflamatórios estão associados com a sua patogênese. Sua pesquisa mostra uma diferença estatisticamente significativa tanto na relação da frequência genica do polimorfismo *IL-1B +3954*, quanto para sua distribuição alélica, estando ambas aumentadas para o grupo de CSFP.

O infarto do miocárdio (IM) tem como causa mais frequente a ruptura de placas de aterosclerose, sendo que a inflamação é um dos fatores principais para a formação dessas placas, e que o polimorfismo *IL-1B +3954* eleva os níveis séricos da $IL-1\beta$, citocina pro-inflamatória, essas relações são alvos de diversos estudos. Frang et al. (2018) realizaram uma meta-análise sobre a associação entre o polimorfismo *IL-1B +3954* e o risco de IM. Na qual, obtiveram na análise combinada, um risco significativamente aumentado para IM, tanto alélica quanto genotípica dominante, mas sem associação estatisticamente significativa entre o recessivo e o heterozigoto. Na análise estratificada os resultados foram semelhantes para a população do Cáucaso, No entanto, não obtiveram resultados estatisticamente significativos para a população asiática.

As pesquisas realizadas tanto por Mutluer e por Frang, ambos divergem com os resultados do presente estudo, no qual, não foram observadas associação estatisticamente significativa para o polimorfismo do *IL-1B +3954*. Entretanto, a possível relação da presença do alelo recessivo no prognóstico ruim da doença, observado nesse estudo, parece estar correlacionado com os resultados estatisticamente significantes obtidos por Mutluer para a distribuição alélica. Entretanto, diverge da associação pelo alelo dominante encontrado por Frang.

Demonstrando a necessidade de um estudo mais aprofundado sobre essa correlação com o CPT.

O aumento das concentrações de IL-1 β séricas pós tratamento, pode ser entendido ao analisar o estudo realizado por Schaeue et al. (2012), uma revisão sobre citocinas em respostas radiobiológicas, no qual descreve os principais mecanismos da resposta do organismo ao estímulo da radiação ionizante. Estimulo esse, que provoca uma cascata de eventos, na qual a uma ação na regulação gênica, com o aumento da expressão de pró-inflamatórios, como a IL-1 β , tornando o ambiente altamente reativo, aumentando ainda mais ao se somar com os efeitos da radiação. Para equilibrar essas reações o organismo estimula uma resposta antagonista com mediadores anti-inflamatórios e antioxidante.

As diversas linhas de pesquisas mostram como o polimorfismo *IL-1B +3954* se comporta diferentemente dependendo do meio o qual é abordado. Tendo como ponto em comum, entre os estudos aqui citados, o genótipo encontrar-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, confirmando que as populações estudadas estão em equilíbrio genético.

O presente estudo sofre de algumas limitações, como a falta de maiores informações sobre os indivíduos participantes, principalmente acesso aos prontuário medico dos pacientes com CPT. A falta de estudos relacionando o polimorfismos *IL-1B +3954* com o CPT, assim foi necessário a correlação desse polimorfismo com outros tipos de câncer e com outras patologias distintas, relacionadas ao mecanismo inflamatório como mediador de associação patológica, como também a relação com doenças auto imunes. Além disso, uma amostra maior para ambos os grupos traria resultados mais robustos.

6 CONCLUSÃO

O polimorfismo *IL1B* +3954 não foi associado ao câncer papilífero da tireoide na população brasileira estudada. No entanto, parece haver relação da presença do alelo recessivo no prognóstico ruim da doença, como também na relação com a conduta de tratamento. Além disso, verificou-se que a presença do polimorfismo não está relacionada com o aumento da expressão da IL-1 β , porém, foi possível identificar concentrações mais elevadas da IL-1 β nos pacientes com CPT em relação ao grupo controle, e verificar o aumento dessas concentrações após tratamento com o radiofármaco iodeto de sódio. Sendo assim, a avaliação dos fatores genéticos e a determinação das concentrações séricas da IL-1 β pode servir para auxiliar na diferenciação das condições benignas de malignas da tireoide, além de poder auxiliar na conduta do tratamento e acompanhamento do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- American Cancer Society. **Cancer Statistics Center**. 2020. Disponível em: https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.140058107.955049066.1620628650-931894911.1620628650#!/. Acesso em: 05 abr 2021;
- BARROS et al. **Farmacêutico bioquímico: uma abordagem voltada para o TSH e doenças da tireoide**. Canoas: Editora UnilaSalle, 2018. Disponível em: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/4186/pdf. Acesso em 05 dez 2020;
- BRAY, Freddie et al. **Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Atlanta: CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 2018. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>. Acesso em 06 dez 2020;
- Chen M-L, Liao N, Zhao H, Huang J, Xie Z-F. **Association between the *IL1B* (-511), *IL1B* (+3954), *IL1RN* (VNTR) Polymorphisms and Graves' Disease Risk: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies**. PLoS ONE 9(1): e86077. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086077>. Acesso em: 25 mar 2021;
- Di Maggio, F.M., Minafra, L., Forte, G.I. *et al.* **Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment**. J Inflamm 12, 14, 2015. Disponível em <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0058-3>. Acesso em: 03/05/2021;
- FIGUEIREDO, Cláudia Roberta L. V. **O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update**. J. Bras. Patol. Med. Lab. Vol. 55(3). 2019. Disponível em: <http://orcid.org/0000-0003-0106-7381>. Acesso em:07 abr 2021;
- FILHO, Antônio J. R.; MARTINS, Wellington P.; FIL, Francisco M.; **Ultrassom e Câncer da Tireoide: Uma Revisão da Literatura e Critérios Ecográficos**. Goiânia, 2015. Revista brasileira de ultrassonografi a: rbus / sociedade brasileira de ultrassonografi a. - Vol.18. Disponível em: <http://www.waldemarnavesdoamaral.com.br/wp-content/uploads/2015/05/rbus-marco-de-2015.pdf#page=40>. Acesso em: 05 dez 2020;
- FANG, Yizhen; XIE, Huabin; LIN, Zhiyuan. **Association between *IL-1β*+3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis**. *Medicine*, vol 97,

- 30, e11645. 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.0000000000011645>. Acesso em: 05 abr 2021;
- FREIRE, Felipe B. G.; MARTINS, Wellington P. **Considerações Sobre a Realização de PAAF em Nódulos de Tireóide**. Ribeirão Preto: Escola de Ultrassonografia e Reciclagem Médica de Ribeirão Preto (EURP), 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Wellington_Martins/publication/269968341_Criteria_for_conducting_sonographic_FNA_in_thyroid_nodules_Consideracoes_sobre_a_realizacao_de_PAAF_em_nodulos_de_tireoide/links/5634a38608ae758841136d98.pdf. Acesso em: 07 dez 2020;
- HAMMER, Gary D.; McPHEE, Stephen J. **Fisiopatologia da doença**. Porto Alegre: Grupo A, 2015. 9788580555288. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555288/>. Acesso em: 15 nov 2020;
- HORVAT, Vesna et al. **Association of IL-1 β and IL-10 Polymorphisms with Prostate Cancer Risk and Grade of Disease in Eastern Croatian Population**. *Collegium antropologicum*, vol. 39 n $^{\circ}$ 2, 2015. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/166079>. Acesso em: 28 mar 2021.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Atlas On-line de Mortalidade**. Rio de Janeiro: MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 06 nov 2020;
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 10 nov 2020;
- KARAKAXAS, Dimitrios et al. **Genetic polymorphisms of interleukin 1 β gene and sporadic pancreatic neuroendocrine tumors susceptibility**. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2016. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v8/i6/520.htm>. Acesso em: 28 mar 2021;
- LOPES et al. **A importância da descrição ultrassonográfica padronizada e da punção aspirativa por agulha fina na avaliação de nódulos tireoidianos**. *Juiz de Fora: HU Revista*, 2017. Disponível em:

<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2819/pdf>. Acesso em: 05 dez 2020;

MAHA Kammoun-Krichen et al. **IL-1 β a potential factor for discriminating between thyroid carcinoma and atrophic thyroiditis**. European Cytokine Network. 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230893694_IL-1b_a_potential_factor_for_discriminating_between_thyroid_carcinoma_and_atrophic_thyroiditis. Acesso em 29 mar 2021;

MILHOMEM, Elenice; L.; GOMES, Reциelle C.; GUASTAPAGLIA, Leila. **Perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide em seguimento em ambulatório de endocrinologia**. São Paulo: Editora Rev. Soc. Bras. Clín. Méd., 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1026515/90-92.pdf>. Acesso em 05 dez 2020;

MORAIS, L. Oliveira et al. **Nódulos tireoidianos – uma abordagem diagnóstica**. Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health, 2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/402/411>. Acesso em: 25 nov 2020;

PELAÉZ, Lina M. S. et al. **Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia** Archives of Oral Research, 2012. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/oralresearch/article/view/23074/22162>. Acesso em: 08 dez 2020;

REISNER, Howard M. **Patologia**. Porto Alegre: Grupo A, 2016. 9788580555479. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555479/>. Acesso em: 20 nov 2020;

ROSÁRIO, Pedro Wesley et al. **Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro**. São Paulo: Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt_02.pdf. Acesso em: 02 dez 2020;

SANTOS, Marcos et al. **Diretrizes oncológicas 2**. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica, 2019. Disponível em: https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte5.pdf. Acesso em: 05 dez 2020;

- SCHAUE, Dorthe; KACHIKWU, Evelyn L.; MCBRIDE, Willian. H. **Cytokines in radiobiological responses: a review**. *Radiation research*, 178(6). 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723384/>. Acesso em: 28 mar 2021;
- SHERWOOD, Lauralee. **Fisiologia humana: Das células aos sistemas - Tradução da 7ª edição norte-americana**. São Paulo: Cengage Learning Brasil, 2018. 9788522126484. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788522126484/>. Acesso em: 15 out 2020;
- SIVERTHORN, Unglaub. **Fisiologia Humana**. Porto Alegre: Grupo A, 2017. 9788582714041. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714041/>. Acesso em: 10 out 2020;
- TORTORA, Gerard J.; DERRICKSO, Bryan. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. 9788527728867. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527728867/>. Acesso em: 15 out 2020;
- VACCARELLA, Salvatore et al. **Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis**. Massachusetts: The New England Journal of Medicine, 2016. Disponível em: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2019/03/National-Video-Conference-April-2018-Article-9.pdf>. Acesso em: 08 dez 2020;
- WARD, Jeremy; LINDEN Roger. **Fisiologia Básica: Guia Ilustrado de Conceitos Fundamentais**. São Paulo: Editora Manole, 2014. 9788520449479. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520449479/>. Acesso em: 11 out 2020;
- WIDMAIER, Eric P.; RAFF, Hershel; STRANG, Kevein T.; VANDER, Arthur J. **Vander - Fisiologia Humana, 14ª edição**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. 9788527732345. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732345/>. Acesso em: 15 nov 2020;
- Xu, Jiali et al. **Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between IL-1B Polymorphisms and Cancer Risk**. PLOS ONE, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063654>. Acesso em: 04 dez 2020.

ANEXO 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Rafael Martins de Moraes

Área Temática: Genética Humana:

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

Versão: 2

CAAE: 57382416.6.0000.0023

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.965.528

Apresentação do Projeto:

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

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

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF **Município:** BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 1.965.528

dependem 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

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 1.965.528

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos foram descritos pelo pesquisador como sendo: A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standart, 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 injurias 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 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 basílica, pelo fato de estar proximamente localizada a(à) artéria braquial. Caso ocorra, é necessário realizar uma pressão na região afetada, por pelo menos 5 minutos, além de obstruir o local da punção com maior eficiência. Infecção: Embora raro, existe a possibilidade da punção venosa de gerar alguma infecção no paciente, por isso, não deve ser desprezada. Por isso, é importante que antes da punção, haja a assepsia no ponto de aplicação. O uso de algodão embebido em álcool etílico comercial, álcool iodado ou antissépticos à base de iodo, são recomendados para tal. Quando mais rápido for desde o momento da assepsia até o momento da punção na pele do paciente, menor será o risco de infecções. Um adesivo curativo deverá ser colocado após a punção, permanecendo

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

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. Todas as diretrizes para medidas de proteção e saúde dos trabalhadores devem estar de acordo com a Norma Regulamentadora Brasileira no 32 ou NR-32 (Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde), de 11 de novembro de 2005. Boas práticas individuais que pregam os Requisitos de Segurança no Laboratório Clínico também deverão ser tomadas, seguindo a norma ABNT NBR 14785:2001. O descarte de resíduos será feito de acordo com a RDC/Anvisa n. 306/2004.

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

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar
Bairro: Setor Universitário **CEP:** 70.790-075
UF: DF **Município:** 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 indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

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

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

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

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

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 1.965.528

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 15 de Março de 2017

Assinado por:
Marília de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador)

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso)



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB



Imagens Médicas de Brasília

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 (^{131}I), a segunda no dia do pós-dose e a terceira quando o Senhor(a) realizar a etapa o controle da doença).

- Será avaliada sua parte genética que está possivelmente relacionada com as alterações para o câncer e problemas na tireoide. Os resultados serão devolvidos pela 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

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

Instituição: IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA - IMEB

Endereço: SHLS 716 conj. L, Centro Clínico Sul – TORRE II

Bloco: /Nº:

/Complemento: SALA T224

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

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

Endereço do(a) participante (a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

ANEXO 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Controle)

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB

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

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 (¹³¹I)		
Nome:		
Sexo:		
Telefone para contato:		
e-mail:		
Idade:		
Sexo:	Masculino ()	Feminino ()
Indicação e CID:		
1) História Clínica		
Medicamentos em uso:		
Fumante:	Sim ()	Não ()
Pré-disposição:	Sim ()	Não ()
2) Exames Complementares		
Anti-tireoglobulina:		
Anti-tireoide peroxidase:		
B-HCG:		
Hemograma:		
Leito tireoidiano/PCI:		
Tireoglobulina:		
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:		