



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

**ALEXANDRE SAMPAIO RODRIGUES PEREIRA**

**QUALIDADE DE VIDA E POLIMORFISMO GENÉTICO NO CÂNCER DE  
TIREOIDE**

**BRASÍLIA-DF**

**2022**

ALEXANDRE SAMPAIO RODRIGUES PEREIRA

**QUALIDADE DE VIDA E POLIMORFISMO GENÉTICO NO CÂNCER DE  
TIREOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Mecanismos Básicos e Processos Biológicos em Saúde

Linha de pesquisa: Mecanismos Moleculares e Funcionais da Saúde Humana

Temática: Mecanismos moleculares e funcionais da saúde de patologias humanas.

Orientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

**BRASÍLIA-DF**

**2022**

ALEXANDRE SAMPAIO RODRIGUES PEREIRA

**QUALIDADE DE VIDA E POLIMORFISMO GENÉTICO NO CÂNCER DE  
TIREOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva (Presidente)

Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia

Prof, Dra. Mariana Furio Franco Bernardes

ICESP- BRASÍLIA-DF

Prof. Dra. Greice Maria Rodrigues de Souza Garcia

Universidade Estácio – Unidade Brasília-DF

Aos meus pais, filhos e à minha esposa, por terem me proporcionado apoio irrestrito e compreenderem os meus momentos de ausência.

## AGRADECIMENTOS

Faltam palavras para externar todos os sentimentos vivenciados nestes dois últimos anos, muitas emoções, frustrações, aprendizados e alegrias pelas conquistas alcançadas.

Aos meus pais, Jacinta e Paulo, Que mesmo distantes sempre apoiaram, acreditaram e acima de tudo vibraram com as minhas conquistas da forma mais sincera e espontânea.

Aos Meus filhos, Luna, Marina e Pétrus, os meus maiores tesouros. Obrigado por existirem e desculpem o papai pelos momentos de ausência.

A minha esposa, Michele, que sempre me incentivou mesmo nos momentos mais difíceis a não desistir e seguir em frente lutando sempre.

A toda a minha família e amigos que sempre contribuíram e estimularam ao longo desta trajetória acadêmica, especialmente aos meus amigos Alessandro, João, Pedro e Sandra por acompanharem toda esta jornada e contribuírem de forma irrestrita para este propósito. Minha avó Eliza, que mesmo padecendo de um processo demencial grave sempre foi uma das maiores apoiadoras.

Não menos importante, agradeço à minha orientadora, professora Izabel Cristina, pelos ensinamentos valiosos, os quais se estendem muito além do contexto acadêmico: Por me apoiar integralmente nesta longa jornada, por ter me instigado a pensar além, por ter permitido participar de todos os projetos possíveis. Obrigado por toda a dedicação e esforço, por ser aquela pessoa com a qual eu pude contar quando precisava de soluções, aquela que vai lá e resolve tudo, e que te envolve em situações fora da zona de conforto e que também durante esta pandemia soube gerenciar com todas as dificuldades todos os seus projetos;

E para finalizar toda equipe de pesquisa Rafael, Carol, Ligia, Sabrina e todos os outros que contribuíram para que este momento chegasse.

À UnB, pelo ensino e espaços de qualidade, e ao PPGCTS pela oportunidade em vivenciar as reflexões e discussões acadêmicas durante meus dois anos como aluno do programa;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo incentivo a pesquisa e liberação de fomentos que propiciaram o desenvolvimento deste trabalho.

*“Toda conquista começa com a decisão de tentar”.*

(Autor desconhecido)

## RESUMO

O câncer de tireoide é um dos agravos mais comuns ao sistema endócrino, com o maior aumento anual de incidência em diferentes países, principalmente devido à melhoria das tecnologias de diagnóstico, sendo mais proeminente em regiões com acesso aos cuidados de saúde amplamente disponíveis. Estes achados também impactam em Economia da Saúde, pois prevê-se um custo de tratamento do câncer na ordem de 19-21 bilhões de dólares só nos Estados Unidos, e esta patologia representará o quarto diagnóstico de câncer até 2030. No Brasil, o câncer de tireoide é o câncer endócrino mais comum, com uma taxa de incidência de 7,57 por 100.000 mulheres e 1,49 por 100.000 homens. Diversos eventos moleculares foram descritos tanto na carcinogênese da tireoide quanto na progressão do tumor na glândula. Dados do Atlas do câncer no Genoma Humano dividiram os carcinomas papilíferos de tireoide nas categorias BRAF e RAS, com base nos resultados do exoma do sequenciamento de DNA, RNA e perfil proteômico, e padrões de metilação. Porém, outros fatores essenciais para a progressão tumoral incluem fatores de crescimento e seus receptores, reguladores do ciclo celular e moléculas de adesão. No contexto do câncer, além da biologia tumoral, associações com aspectos clínicos são pano de fundo para o entendimento do confronto determinante biológico x determinantes sociais, e a avaliação da Qualidade de Vida auxiliam nesta compreensão. Por outro lado, o Neuropeptídeo Y (NPY) é um polipeptídeo envolvido em vários processos fisiológicos no sistema nervoso central e periférico. O NPY contrabalança as respostas excitatórias aos estressores promovidos pela norepinefrina, resultando em ação ansiolítica, mas também tem sido associado à modulação da progressão tumoral, especialmente em cânceres relacionados ao sistema endócrino. Assim, uma hipótese seria que o polimorfismo funcional da região promotora NPY -399 T/C (rs16147), que resulta em alteração da expressão neuropeptídica, pode afetar a progressão dos pacientes com câncer de tireoide papilar (PTC), suas características clínicas – especialmente sua qualidade de vida. O presente estudo observacional coletou amostras de sangue e os registros dos prontuários médicos de 19 participantes de pesquisa de ambos os sexos (idade média: 45 anos  $\pm$  12 anos), atendidos em um serviço de saúde localizado no Distrito Federal (Brasil) diagnosticados com carcinoma papilífero da tireoide (PTC) submetidos à terapia com iodo ( $I^{131}$ ) após a tireoidectomia. O instrumento de Qualidade de Vida WHOQOL-BREF também foi utilizado para determinar a qualidade de vida dos pacientes (QoL). Embora o polimorfismo da região promotora do NPY -399 T/C (rs16147) não estivesse correlacionado com a progressão e as características clínicas dos pacientes com PTC, os pacientes com PTC analisados tinham uma pontuação de QoL, e aqueles com genótipo TT tinham a pontuação média mais alta na avaliação de QoL. Portanto, o

contexto fisiológico/genético pode ser essencial para o gerenciamento adequado dos pacientes com PTC. Estudos adicionais são necessários para aprofundar a compreensão do papel do neuropeptídeo Y na PTC e sua conexão com a QoL dos pacientes.

Palavras-chave: Câncer de Tireoide; Qualidade de vida; WHOQOL-BREF; Neuropeptídeo Y; polimorfismo genético.

## ABSTRACT

Thyroid cancer is one of the most common disorders of the endocrine system, with the highest annual increase in incidence in different countries, mainly due to improved diagnostic technologies, being more prominent in regions with widely available access to health care. These findings also have an impact on health economics, as the cost of cancer treatment is expected to be around \$19-21 billion in the United States alone, and this pathology will represent the fourth cancer diagnosis by 2030. In Brazil, thyroid cancer is the most common endocrine cancer, with an incidence rate of 7.57 per 100,000 women and 1.49 per 100,000 men. Several molecular events have been described in both thyroid carcinogenesis and tumor progression in the gland. Data from the Human Genome Atlas of Cancer divided papillary thyroid carcinomas into BRAF and RAS categories, based on exome results from DNA sequencing, RNA and proteomic profiling, and methylation patterns. However, other factors essential for tumor progression include growth factors and their receptors, cell cycle regulators, and adhesion molecules. In the context of cancer, in addition to tumor biology, associations with clinical aspects are the background for understanding the biological determinant vs. social determinants confrontation, and the assessment of Quality of Life helps in this understanding. On the other hand, Neuropeptide Y (NPY) is a polypeptide involved in several physiological processes in the central and peripheral nervous system. NPY counteracts the excitatory responses to stressors promoted by norepinephrine, resulting in anxiolytic action, but it has also been associated with modulation of tumor progression, especially in cancers related to the endocrine system. Thus, one hypothesis would be that the functional polymorphism of the NPY -399 T/C promoter region (rs16147), which results in altered neuropeptide expression, may affect the progression of papillary thyroid cancer (PTC) patients, their clinical characteristics - especially their quality of life. The present observational study collected blood samples and the medical records of 19 research participants of both sexes (mean age: 45 years  $\pm$  12 years), seen at a health service located in the Federal District (Brazil) diagnosed with papillary thyroid carcinoma (PTC) undergoing iodine therapy (I131) after thyroidectomy. The WHOQOL-BREF Quality of Life instrument was also used to determine the patients' quality of life (QoL). Although the polymorphism of the NPY -399 T/C promoter region (rs16147) was not correlated with the progression and clinical characteristics of PTC patients, the PTC patients analyzed had a QoL score, and those with TT genotype had the highest mean score on the QoL assessment. Therefore, the physiological/genetic context may be essential for the proper management of

PTC patients. Further studies are needed to deepen the understanding of the role of neuropeptide Y in PTC and its connection to patients' QoL.

Keywords: Thyroid Cancer; Quality of Life; WHOQOL-BREF; Neuropeptide Y; Genetic Polymorphism

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	GLÂNDULA TIREOIDE: ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA .....	1
1.2	CÂNCER DE TIREOIDE.....	5
1.2.1	<i>Apresentação clínica do câncer de tireoide .....</i>	6
1.2.2	<i>Tratamento do carcinoma de tireoide .....</i>	10
1.3	POLIMORFISMO GENÉTICO E SUA RELAÇÃO COM CARCINOMA DE TIREOIDE .....	11
1.4	NEUROPEPTÍDEO Y: PAPEL NA FISIOLOGIA DA FOME, DA RESILIÊNCIA AO ESTRESSE E DO CÂNCER 13	
1.5	SAÚDE MENTAL.....	14
1.6	INSTRUMENTO DE QUALIDADE DE VIDA (QV).....	16
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
3.1	LOCAL DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA E AMOSTRA .....	19
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	19
3.3	CÁLCULO AMOSTRAL .....	20
3.4	COMITÊ ÉTICA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	20
3.5	METODOLOGIA LABORATORIAL .....	21
3.5.1	<i>Extração e quantificação de DNA.....</i>	21
3.5.2	<i>Genotipagem por PCR-RFLP .....</i>	21
3.6	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA .....	22
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS .....	23
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
4.1	CONFIABILIDADE DO INSTRUMENTO .....	24
4.2	SCORES DOS DOMÍNIOS DO WHOQOL-BREF.....	24
4.3	POLIMORFISMO RS16147 NPY (-399 T/C) VERSUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PARTICIPANTES .....	24
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>28</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>38</b>

<b>ANEXO A - PRONTUÁRIO DO PACIENTE DO GRUPO CASO .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (UNICEUB).....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (GRUPO CASO) .....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO D INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA THE WORLD HEALTH ORGANIZATION QUALITY OF LIFE – WHOQOL-BREF.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO E – CERTIFICADO DE PREMIAÇÃO PRÊMIO RUI CURI DE MELHOR TRABALHO APRESENTADO NO IV SIMPÓSIO DE FARMÁCIA DA UNB: E-SIMPFAR .....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO F – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO A REVISTA E ARTIGO. ....</b>	<b>54</b>
<b>ANEXO G – ARTIGO PUBLICADO.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO H – ARTIGO PUBLICADO.....</b>	<b>73</b>

# 1 INTRODUÇÃO

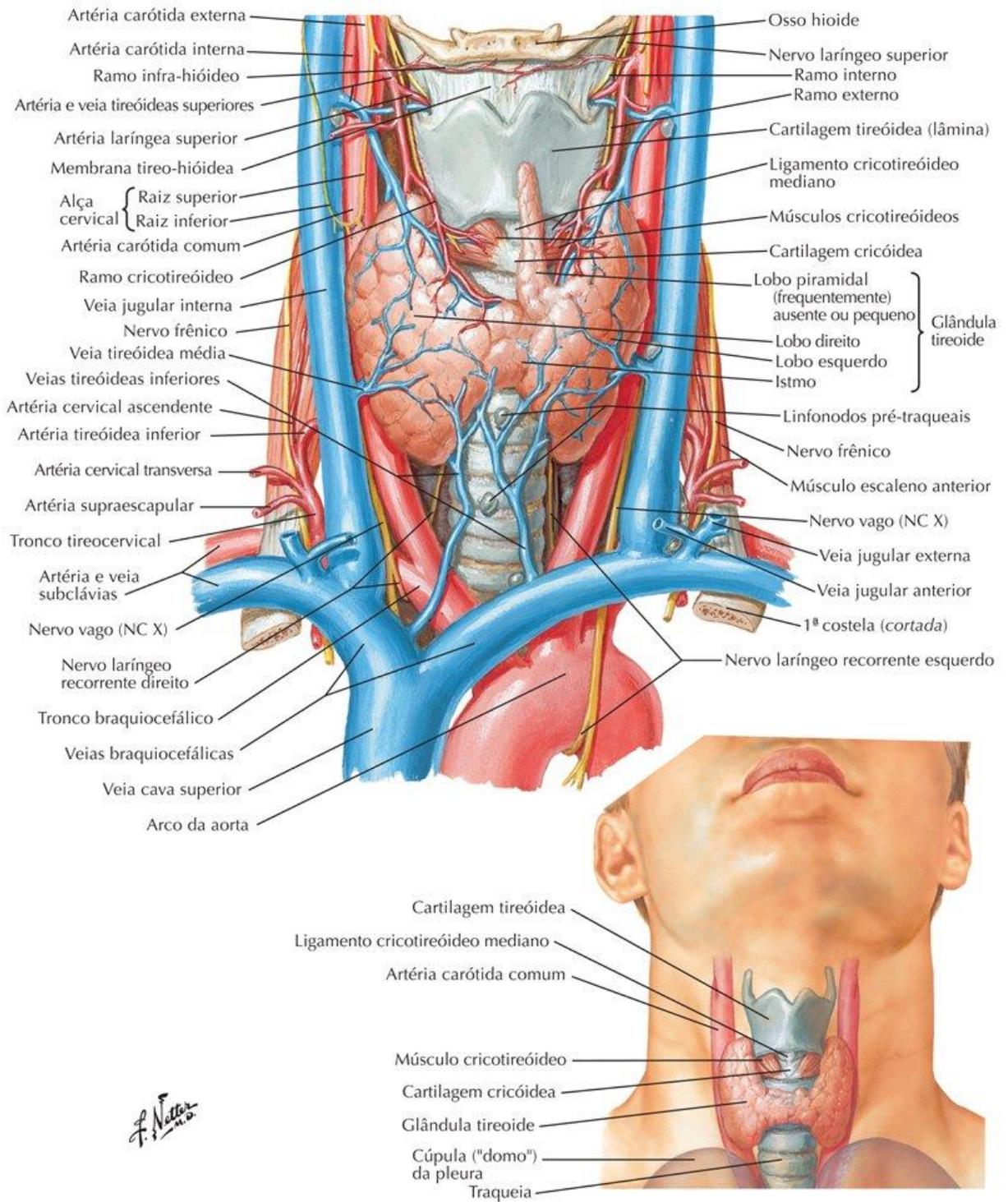
## 1.1 Glândula Tireoide: Anatomia, Histologia e Fisiologia

O sistema endócrino, que funciona através do principal centro de controle visceral e homeostase - o hipotálamo, é composto por diversas glândulas que são responsáveis pela produção de hormônios essenciais na disposição e regulação de mecanismos importantes do corpo, procurando sempre promover o equilíbrio homeostático. Esse é composto pelas glândulas suprarrenal, hipófise, pineal, tireoide, além dos testículos, ovário, timo e pâncreas (3,4).

A glândula tireoide, altamente vascularizada, é considerada a maior dentre todas as glândulas totalmente endócrinas. Presente na região cervical, na posição anterior às vertebrae C5-T1 (Quinta vértebra cervical e Primeira vértebra torácica), profundamente aos músculos esternotireoidiano e esterno-hioideo, e abraçando, na posição anterior, a traqueia, logo abaixo a laringe, a tireoide tem um formato “H”, equiparando-se a silhueta de uma borboleta, no qual, esses ramos laterais, não simétricos em forma e volume, são conhecidos como lobos: lobo direito e lobo esquerdo(5). Além disso, em relação a barra lateral, essa que une os dois lobos, é conhecida como istmo, o qual sobe uma expansão alongada conhecida como lobo piramidal (Figura 1) (6).

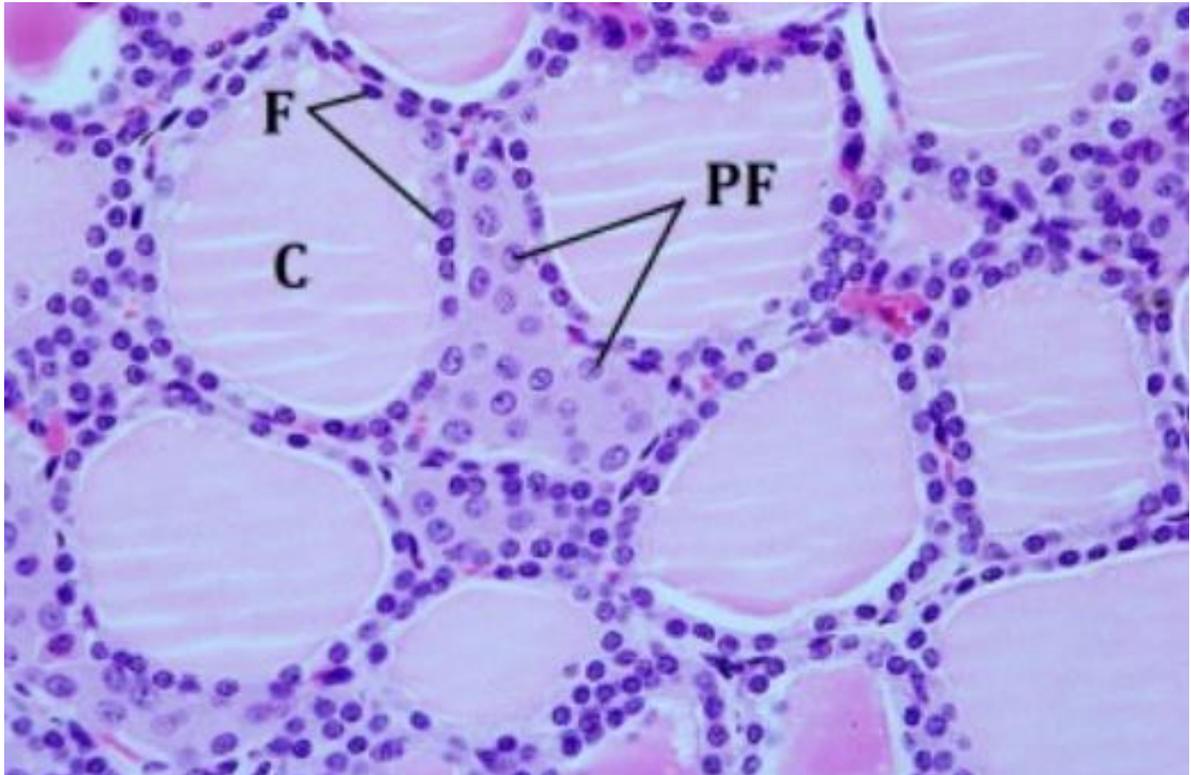
Conhecida como uma glândula endócrina do tipo folicular, a tireoide é formada por células secretoras: folículos tireoidianos e células C (ou células parafoliculares). Os folículos tireoidianos são revestidos por células epiteliais cuboides que variam de 0,1 a 0,8mm em seu diâmetro. Além disso, em seu interior, a substância colóide pode ser encontrada, essa que tem como principal componente a glicoproteína tireoglobulina (TG), um incorporador dos hormônios tireoidianos: tetraiodotironina (T4 ou tiroxina) e tri-iodotironina (T3), importantes reguladores do metabolismo. Em relação as células C, essas representam 0,1% do epitélio e é duas a três vezes maior que as células foliculares, dentre as suas funções é de destaque a secreção do hormônio peptídico calcitonina, que participa do metabolismo do cálcio e não está relacionado com a função tireoidiana (7–10) (Figura 2).

**Figura 1.** Glândula tireoide em vista anterior.



Fonte: Netter, 2018 (11).

**Figura 2.** Histologia da Glândula tireoide.

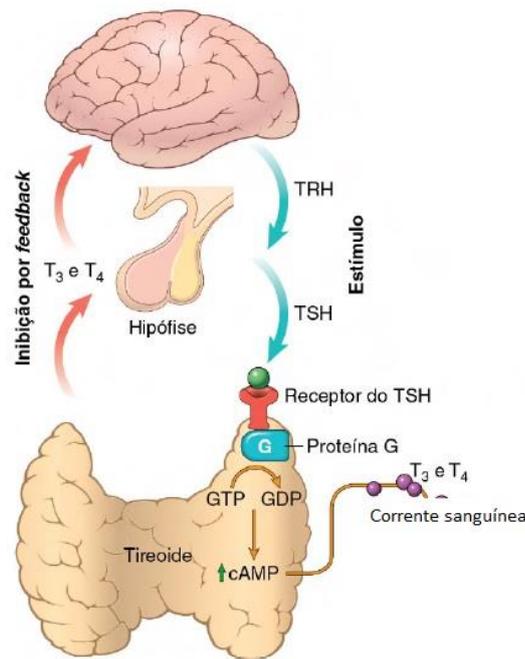


Legenda: (F) Folículos tireoidianos; (C) Coloide; (PF) Células parafoliculares (ou células C).  
Fonte: Universidade de São Paulo, (10).

Por fim, em relação a sua fisiologia ou funcionalidade, a glândula tireoide, tem o papel de sintetizar, armazenar e secretar hormônios tireoidianos: T4 e T3, além da calcitonina; esses que são importantes para o crescimento, desenvolvimento e metabolismo do corpo humano. Para a síntese desses hormônios se faz necessário a presença do iodo que será captado, através da bomba de iodeto, pelas células foliculares. Com a sua presença, o iodo sofre uma reação química no qual é oxidado e levado até o coloide, no qual irá se ligar a tirosina e formar os precursores dos hormônios tireoidianos ativos: T3 e T4 (13). É importante destacar que além do hormônio T4 apresentar uma maior taxa de liberação (90%) em relação ao T3 na corrente sanguínea, esse é considerado um pró-hormônio, ou seja, é necessário que esse perca um iodo para que se torne totalmente ativo (T3), a depender da necessidade metabólica (14,15). Logo, os hormônios T3 estão relacionados com o aumento da produção enzimática (ATPase); aumento de receptores beta adrenérgicos, que estão associados ao sistema nervoso central e coração; além da embriogênese (14).

Em relação a regulação do funcionamento tireoidiano, quando os níveis de T3 e T4 estão reduzidos, o hipotálamo promove a liberação do Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH), tal hormônio age na hipófise anterior estimulando-a a produzir o hormônio estimulador da tireoide (TSH), importante para acelerar as etapas de produção da tiroxina pela Tireoide. Esse mecanismo é conhecido como retroalimentação negativa ou *feedback* negativo. Entretanto quando há muita produção de T4, que será convertida em T3, ou excesso de produção do hormônio T3, a hipófise e o hipotálamo são inibidos a secretarem seus hormônios, reduzindo assim a atividade desenvolvida pelo TSH e TRH (14,16,17). Além disso, é interessante destacar que, quando o TSH se liga ao seu receptor específico, esse ativa a proteína G aumentando os níveis de AMPcíclico (AMPc) intracelular, essa resulta na síntese e liberação de T3 e T4, que, na periferia, se ligam ao receptor de Hormônio da Tireoide (TR) (16) (Figura 3).

**Figura 3.** Produção e liberação na corrente sanguínea de T3 e T4



Legenda: Os hormônios tireoidianos são secretados através da hipófise anterior. Com a redução dos níveis de T3 e T4, a produção de TSH e TRH é estimulada, sendo conhecida como *feedback* negativo. Além disso, para se concretizar a produção desses hormônios tireoidianos, é necessário que o TSH se ligue ao seu receptor. Quando essa ligação ocorre, a proteína G é ativada e níveis de AMPc são aumentados, findando assim a síntese e, conseqüentemente, liberação de T3 e T4.

Fonte: Kummar, 2018 (16).

## 1.2 Câncer de Tireoide

O câncer de tireoide, é uma das malignidades endócrinas mais comuns (18), e constituem 90% dos tumores endócrinos. Entre as neoplasias malignas, o carcinoma da tireoide é o tumor endócrino mais comum com o maior aumento anual de incidência nos Estados Unidos, também devido à melhoria das tecnologias de diagnóstico(19). Este sobre diagnóstico foi documentado em um estudo sul-coreano, que relatou um aumento drástico no diagnóstico de câncer de tireoide, atingindo níveis epidêmicos, devido à incorporação de exames de ultrassom no pescoço como parte de um check-up de rotina de triagem (20). Além disso, dados dos Estados Unidos sugerem que apesar de um aumento geral na incidência de câncer de tireoide, este fenômeno foi mais proeminente em regiões com acesso aos cuidados de saúde amplamente disponíveis (21). Curiosamente, tais descobertas parecem estar ocorrendo em todo o mundo, e isto resulta em uma maior preocupação com seu impacto na saúde pública (22). Estes achados também impactam em Economia da Saúde, pois prevê-se um custo de tratamento do câncer na ordem de 19-21 bilhões de dólares só nos Estados Unidos, e esta patologia representará o quarto diagnóstico de câncer até 2030 (23).

Atualmente, este agravo é responsável por 567.000 casos em todo o mundo. Sua frequência é diferenciada entre os sexos (1), pois este carcinoma ocorre mais frequentemente nas mulheres (2-4 vezes) do que nos homens. A taxa de incidência global nas mulheres de 10,2 por 100.000 é 3 vezes superior à dos homens; a doença representa 5,1% da carga total estimada de câncer feminino (2). As taxas de mortalidade são muito mais baixas, com taxas de 0,4 a 0,5 em homens e mulheres, e uma estimativa de 41.000 mortes. As taxas de incidência de câncer da tireoide são as mais elevadas tanto entre homens como entre mulheres na República da Coreia. As taxas de incidência são mais elevadas entre as mulheres do que entre os homens na América do Norte (especialmente no Canadá), Austrália/Nova Zelândia, bem como na Ásia Oriental; as taxas femininas também são elevadas em vários países do Pacífico, incluindo a Nova Caledônia e a Polinésia Francesa (24).

No tocante à faixa etária, é raro em crianças e adolescentes, mesmo que a malignidade dos nódulos da tireoide ocorra mais frequentemente em indivíduos jovens (25). O grupo de trabalho italiano AIRTUM relatou que em adolescentes (15-19 anos) entre 1988 e 2008, foi observado um aumento significativo nas taxas de incidência para todos os tumores malignos,

em particular o linfoma de Hodgkin e o câncer da tireoide (período de idade-curto: +6,1%). O aumento da incidência de câncer observado até ao final dos anos 1990 parou, com a notável exceção do câncer da tireoide nos jovens (24,25).

No Brasil, o câncer de tireoide é o câncer endócrino mais comum, com uma taxa de incidência de 7,57 por 100.000 mulheres e 1,49 por 100.000 homens, embora dados recentes indiquem um aumento na incidência mundial(26). Dados brasileiros do registro de câncer baseado na população (RCBP) demonstraram um aumento significativo na incidência de câncer de tireoide na cidade de São Paulo de 2008 a 2012 (27). Embora este resultado pareça ter o mesmo padrão de ocorrência em todo o país, os resultados são mais evidentes nas regiões sul, sudeste e nordeste, onde as ferramentas de diagnóstico estão mais amplamente disponíveis (28).

### ***1.2.1 Apresentação clínica do câncer de tireoide***

#### *1.2.1.1 A identificação dos nódulos tireoidianos*

Como dito anteriormente, os nódulos tireoidianos tiveram seu diagnóstico aumentado nos últimos anos na prática clínica, em grande parte devido ao crescimento uso de diagnóstico por imagem de alta resolução (29,30). Embora mais de 90% sejam lesões pequenas, não palpáveis e benignas que nunca se tornarão tumores clinicamente significativos, alguns pacientes têm lesões não palpáveis ou palpáveis que são malignas.

A constatação dos nódulos malignos da tireoide é importante, pois podem ocasionar morbidade caso não sejam diagnosticados precocemente (31). Para distinguir entre subgrupos de pacientes de baixo risco e de alto risco, deve-se executar um histórico completo e exame físico, investigações laboratoriais, ultrassonografia de pescoço e, para prováveis pacientes com alto risco, a aspiração de agulha fina (PAAF) faz-se necessária (32). Nódulos tireoidianos de funcionamento autônomo causadores de hipertireoidismo devem ser detectados antes da biópsia para evitar complicações e assegurar imagens e tratamento adequados.

Além de exames de imagens, os testes bioquímicos são suporte para acompanhamento da apresentação clínica - a dosagem de TSH é útil para avaliar a função tireoidiana(33). Em casos de hiperfunção, pode-se utilizar a cintilografia com iodo-131, comumente utilizada para identificar se o nódulo está hiperfuncionante, no qual a captação do radiofármaco é maior do que a tireoide normal, apontando raramente malignidade; isofuncionante, no qual a captação do radiofármaco é igual a tireoide circundante; e, por fim, não funcionante, com absorção menor do que o tecido tireoidiano circundante, o qual normalmente apontam malignidade (34).

Caso as concentrações de TSH estejam elevadas, solicita-se a dosagem dos anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) para confirmar a tireoidite autoimune. Diferente dos anticorpos anti-TPO, os auto-anticorpos para a tiroglobulina, antitireoglobulina (TGAb) (35), não parecem ser patogênicos e podem simplesmente ser indicadores de doenças tireoidianas (valores normais ~ inferior a 4,00 UI/mL). A dosagem de TG sérica é um teste de sensibilidade e especificidade relativamente baixo para diagnóstico de malignidade da tireoide, contudo os é notável que os níveis deste marcador estão aumentados na presença do câncer de tireoide(36).

O estadiamento do câncer é uma avaliação do seu grau de metástase conforme protocolos internacionalmente constituídos (37). O sistema de estadiamento preconizado pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) é o Tumor-Nódulo-Metástase (TNM) de Classificação de Tumores Malignos, que se baseia na extensão anatômica da doença, e considera as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases a distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (Quadro 1)(38) .

**Quadro 1** – Critérios de estadiamento TNM.

<b>Categoria TNM</b>	<b>Critérios</b>
<b>Tx</b>	O tumor primário não pode ser avaliado.
<b>T0</b>	Não há evidência de tumor primário.
<b>T1a</b>	Tumor com diâmetro de 1 cm ou menos em sua maior dimensão e limitado à tireoide.
<b>T1b</b>	Tumor com diâmetro de mais de 1 cm e com até 2 cm em sua maior dimensão e limitado à tireoide.
<b>T2</b>	Tumor com diâmetro mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão e limitado à tireoide.
<b>T3</b>	Tumor com mais de 4 cm restrito à tireoide ou qualquer tumor com mínima extensão extratireoidiana.
<b>T4a</b>	Tumor de qualquer tamanho que se estende além da cápsula tireoidiana e invade tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente.
<b>T4b</b>	Tumor com invasão de fáscia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou envolve a artéria carótida.
<b>Nx</b>	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
<b>N0</b>	Ausência de metástases em linfonodos regionais.
<b>N1a</b>	Metástases linfáticas em nível VI (compartimento central).
<b>N1b</b>	Metástases em outros linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou em linfonodo retrofaríngeo ou mediastinal superior.
<b>M0</b>	Ausência de metástase(s) à distância.
<b>M1</b>	Presença de metástase(s) à distância.

Fonte: INCA, (39)

### 1.2.1.2 Cânceres papilíferos da tireoide tem melhor prognóstico

O câncer de tireoide diferenciado é o tipo mais comum desta glândula, perfaz mais de 95% dos casos (40), e tem origem nas células epiteliais foliculares da tireoide, em contraste, o câncer de tireoide pouco diferenciado é mais agressivo derivado do folículo. Os subtipos de câncer de tireoide bem diferenciado são: o câncer de tireoide papilar, o câncer de tireoide folicular, e o câncer de tireoide de células Hurthle. Dentre estes, o câncer de tireoide papilar (ou papilífero) é o subtipo mais comum e tem o melhor prognóstico - as metástases envolvem na maioria das vezes os linfonodos cervicais e, menos usualmente, os pulmões; já o câncer folicular da tireoide, o câncer de células Hurthle da tireoide e os cânceres pouco diferenciados são cânceres com alto risco com a tendência à metástase hematogênica para locais distantes, especialmente para os pulmões e ossos. Além disso, o sistema de estadiamento dos cânceres diferenciados de tireoide depende da idade, sendo que pacientes com mais idade ( $\geq 45$  anos de acordo com o sistema atual) são os que geralmente possuem pior prognóstico (41) . Os principais tipos de tumores de tireoide estão apontados no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação simplificada dos tumores da tireoide.

Benignos	Malignos
1. Bócio endêmico	1. Carcinoma folicular
2. Bócio esporádico	2. Carcinoma papilífero
3. Adenoma folicular	3. Carcinoma medular
4. Outros	4. Carcinoma indiferenciado
	5. Outros

Fonte: Maciel, 1998 (42)

### 1.2.2 Tratamento do carcinoma de tireoide

Segundo consensos da *American Thyroid Association* (ATA), da *European Thyroid Association* (ETA) e do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a primeira fase do tratamento inicia-se com a retirada total da glândula tireoide (tireoidectomia) ou parcial (lobectomia) (43,44). A tireoidectomia total é o procedimento recomendado quando a doença nodular é bilateral; está associada à radiação; a citologia é suspeita para malignidade ou indeterminada e o nódulo apresenta  $> 4$  cm ou  $\leq 4$  cm com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de câncer (45). Enquanto a lobectomia é considerada suficiente na doença nodular unilateral e esporádica se o nódulo apresenta  $\leq 4$  cm com citologia indeterminada e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica de malignidade; ou citologia insatisfatória (46).

A tireoidectomia é complementada, na maioria dos casos, pela radioiodoterapia (RIT) com o iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Administrado por via oral em forma líquida ou em cápsulas na formulação química de iodeto de sódio, esse é marcado com o radionuclídeo ( $^{131}\text{I-NaI}$ ). Esse é recomendado para remoção de restos tireoidianos pós-cirúrgicos, destruição de focos microscópicos e tratamento de metástases, possuindo resultados positivos e um baixo índice de complicações (47).

Existem poucos estudos que comprovem a correta atividade do iodo-131, que deve ser administrada ao paciente. Por essa razão, a quantidade administrada varia entre 30mCi a 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ . Para ablação dos restos tireoidianos, dependendo dos fatores de risco para resistência e sobrevida livre de doença, usualmente, em pacientes de baixo risco para doença persistente ou recorrente, 30 mCi de iodo-131 é eficaz para ablação, ficando 100 mCi reservada aos casos com células grandes remanescentes (48) .

Passada duas horas da administração, aproximadamente, o  $^{131}\text{I}$  passa para a corrente sanguínea e é distribuído pelo corpo, depositando grande dose de radiação no sangue e na medula óssea vermelha, fixando-se principalmente na tireoide remanescente. Além disso, o restante do  $^{131}\text{I}$  começa a ser eliminado principalmente por via renal (aproximadamente 80 a 90%). Devido ao mecanismo de absorção do iodo pelas células da tireoide, a baixa ingestão de iodo, ou mesmo suspensão da levotiroxina (LT4), por 7 a 14 dias, possibilita uma maior

absorção do rádiofarmaco, pois a falta de hormônio da tireoide no sangue faz com que a hipófise produza o TSH estimulando as células da tireoide a captarem o iodo advindo do tratamento(49)

A terapia com levotiroxina visa não somente a reposição do hormônio em pacientes tireoidectomizados, mas também a supressão dos níveis séricos de TSH, conhecido por afetar positivamente o prognóstico dos pacientes, contribuindo no impacto nas taxas de recorrência e da mortalidade. Níveis séricos do TSH elevados, mesmo dentro dos limites de normalidade (~0,4 a 5,0  $\mu$ UI/mL, a depender da idade), têm sido associados com maior risco de nódulos malignos de tireoide e com maior agressividade do câncer de tireoide (50).

Após a tireoidectomia total, a TG plasmática cai para níveis que não podem ser mensurados por análises sorológicas. Portanto, quando essa cirurgia é realizada, para o tratamento do câncer diferenciado, a detecção pós-operatória da TG no plasma do paciente é altamente sugestiva de persistência ou recorrência do tumor, o que tornou rotineira a análise de TG no acompanhamento de tais pacientes, afirmam que devido à produção de TG pela tireoide ser dependente do TSH hipofisário, a inibição de TSH com a administração de hormônios tireoidianos no pós-operatório reduz a produção de TG pela tireoide remanescente a níveis muito baixos. Portanto, um aumento da TG, com valores superiores a 10ng/mL, alerta para a possibilidade de recidiva e pior prognóstico, além disso, valores superiores de 70 ng/mL indicam alta probabilidade de metástase, o que é capaz de produzir TG independente do TSH (51,52).

Em pacientes com TG sérica negativa após a terapia inicial com  $^{131}\text{I}$ , o risco de novas alterações estruturais (nódulos, cistos e câncer) é significativamente maior entre aqueles com elevação de anticorpos antitireoglobulina (TgAb) quando comparados aos pacientes sem elevação de tais anticorpos (53,54).

### **1.3 Polimorfismo Genético e Sua Relação Com Carcinoma de Tireoide**

Com o surgimento de tecnologias de sequenciamento de alto rendimento, a partir da ocorrência de novas anormalidades moleculares, o diagnóstico molecular do câncer de tireoide foi facilitado. Marcadores moleculares do câncer de tireoide são encontrados em mais de 70% de carcinomas diferenciados e a compreensão dos seus diversos mecanismos moleculares é favorável a novas perspectivas para o seu diagnóstico e tratamento (55).

Dentre os diversos marcadores moleculares descritos encontram-se as variantes genéticas que podem ser compreendidas como a presença de alteração molecular do câncer de tireoide em pelo menos 1% da população, conhecida como polimorfismo (56). Quando tais variações moleculares ocorrem em apenas um nucleotídeo, os polimorfismos são chamados de *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) ou Polimorfismos de Nucleotídeo Único (57).

As doenças mais comuns são causadas por múltiplos genes e não por poucos loci. Nos últimos anos, dois estudos independentes da associação de genomas (GWAS) foram realizados para identificar polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) associados ao risco de câncer de tireoide. Cinco SNPs (rs965513, rs944289, rs116909374, rs966423 e rs2439302) que estavam altamente associados ao carcinoma papilífero da tireoide (PTC) foram descobertos pelo estudo de associação de todo o genoma. Além disso, estes cinco SNP foram validados por estudos contínuos de caso-controle em mais de três populações diferentes (chinesa Han, Ohio, Polônia, etc.)(58–60).

Diversos eventos moleculares foram descritos tanto na carcinogênese da tireoide quanto na progressão do tumor na glândula. Os eventos primários envolvem a via de sinalização da quinase ativada mitogênica (MAPK) e a via de sinalização do fosfoinositól-3-OH transferase (PI3K)/mTOR. Os componentes da via MAPK envolvem o receptor transmembrana simples de tirosina quinase RET (rearranjado durante a transfecção), e suas moléculas de sinalização a jusante RAS e BRAF. As mutações em RET, RAS e BRAF são geralmente mutuamente exclusivas, sugerindo efeitos redundantes a jusante. O receptor neurotrófico quinase 1 (NTRK1) também sinaliza através da via MAPK/RAS/BRAF. Dados novos e importantes do Atlas do câncer no Genoma Humano dividiram os carcinomas papilíferos de tireoide nas categorias BRAF e RAS, com base nos resultados do exoma do seqüenciamento de DNA, RNA e perfil proteômico, e padrões de metilação(61). Outros fatores essenciais para a progressão tumoral incluem fatores de crescimento e seus receptores, reguladores do ciclo celular e moléculas de adesão.

#### 1.4 Neuropeptídeo Y: Papel na Fisiologia da Fome, da Resiliência ao Estresse e do Câncer

O Neuropeptídeo Y (NPY) é formado por 36 aminoácidos e é altamente expresso no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). Descoberto em 1982, esse é bem semelhante ao Peptídeo Pancreático (PP) e ao Peptídeo YY (PYY) (62). Além disso, é de importante ressaltar que de cinco receptores encontrados em mamíferos, somente quatro foram considerados funcionais em humanos: NPY1R, NPY2R, NPY4R (relacionado com o comportamento endócrino e alimentar) e NPY5R (63) Para tanto, seu processo de metabolização, ao se ligar a um de seus respectivos receptores, acoplado a proteína G, o NPY, em sua forma madura, consegue promover a ativação da transdução de sinal ou ser metabolizado, podendo esse estar próximo ou longe do seu lugar de liberação (64,65)

Localizado no cromossomo humano 7p15.3 (Gene ID: 5842), possui quatro exons e está relacionado a alterações em diversos processos fisiológicos, como excitabilidade cortical, ingestão de alimentos, função cardiovascular, ritmos circadianos, neurogênese, neuroproteção, além da resposta ao estresse, essa que é uma das principais características envolvidas com o câncer (66–71). Com o envelhecimento populacional, sistemas como o simpatoadrenérgico podem ser ativados. Esse sistema está intimamente ligado ao estresse e pode ser mediado por catecolaminas e pelo NPY. Logo, nota-se que a variante genética *NPY* pode estar de alguma forma relacionada com neoplasias, pois esse pode regular a tumorigênese, por meio da modulação da proliferação e apoptose celular (72–75).

O gene *NPY* tem dois mais citados polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) que estão na região promotora o -399 T/C (rs16147) e um polimorfismo não sinónimo no exon 2, + 1128 T/C (rs16139). Também foi descrito que a variação da região promotora no -399 T/C resulta numa expressão elevada do neuropeptídeo (76).

Deal e colaboradores, em um estudo realizado em peixes dourados (*Carassius auratus*), procuraram avaliar os efeitos do estado nutricional no eixo tireoidiano, analisando os transcritos de genes que estão associados a esse eixo, como por exemplo *NPY*, que também é conhecido como um regulador de apetite. Como conclusão, observaram que o estado nutricional afeta o eixo tireoidiano e os reguladores do apetite, demonstrando assim que existe alguma relação, mas não conseguiram promover uma correlação entre a fisiologia da tireoide e os reguladores (76)

Além disto, no campo neuropsiquiátrico, a neuroproteína Y tem sido implicada na regulação do humor, processamento emocional e resiliência ao estresse como por exemplo a depressão, já que os seus receptores NPY1R, NPY2R e NPY5R estão relacionados, de forma funcional, com o sistema límbico e ligado ao estresse crônico e ansiedade, além de comportamentos semelhantes da depressão. Mas, apesar da intenção de procurar uma relação, não há evidências suficientes que descrevam, de forma detalhada, essa associação. Devido aos seus efeitos anti-estresse, o NPY vem sendo considerado um fator para o desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático (77,78)

Ademais, a relação do câncer de tireoide e a variante NPY ainda apresenta obstáculos, porém uma relação da tireoide com o Neuropeptídeo Y pode ser encontrada na literatura, já que a liberação NPY é regulada por hormônios da tireoide. Além disso, durante a alimentação, o NPY promove a inibição dos Hormônios Liberador de Tirotrópina (TRH), esses que estão relacionados a liberação do Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH), perante disso, é de conhecimento que a alta expressão desse neuropeptídeo no hipotálamo, em uma situação de jejum, pode levar a supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide (HPT) (79,80)

## **1.5 Saúde Mental**

O conceito de saúde mental envolve tópicos complexos e influenciados, historicamente, por contextos sociodemográficos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), “a saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não consiste apenas na ausência de doença ou de enfermidade” (81,82)

Com o envelhecimento populacional, Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) têm sido encontradas na população com uma maior facilidade, o qual pode-se citar o câncer. Ao saber da condição da doença e muitas vezes a não possibilidade da cura, muitos pacientes encontram-se vulneráveis, impotentes e raivosos com a doença que acomete o seu corpo. Além das diversas negatividades que uma doença, como o câncer, pode gerar em um paciente ou em seu familiar, efeitos na esfera psíquica podem ser observados, como ansiedade, depressão, anorexia, fadiga e ideações suicidas (83,84).

O Brasil, um país de dimensões continentais, vivência distorções e dificuldades que influenciam, de forma direta e indireta, a saúde física e mental da sua população (85). Logo, transtornos mentais tornam-se mais evidentes diante das disparidades, influenciando, de alguma forma, na qualidade de vida da população.

Em um estudo realizado no Sul da Índia, por Sudarisan e colaboradores, identificou-se o impacto na qualidade de vida (QV) de pacientes com câncer atendidos em um ambiente de cuidados paliativos. Destacou-se altos índices de depressão e seu impacto negativo na qualidade de vida de pacientes com câncer terminal. Logo, uma melhoria em na qualidade de vida exigem medidas para reduzir a taxa de morbidades psiquiátricas sub diagnosticadas, principalmente aquelas que sofrem de déficit financeiro e não têm cobertura de plano de saúde (86)

Um outro estudo realizado no sudeste da Nigéria, por Ijoma e colaboradores, visou avaliar a QV relacionada à saúde em pessoas com doenças crônicas tratadas em um ambiente com poucos recursos. Identificou-se que maioria dos pacientes, que viviam com doenças médicas crônicas em Enugu, na Nigéria, eram pobres, vulneráveis e sem acesso a planos de saúde. Além disso, foi observado que pessoas que convivem com HIV geralmente têm uma melhor qualidade vida do que aquelas com DCNTs (86)

Além disso, de acordo com a pesquisa realizada no Irã por Alimoradi e colaboradores, asmáticos e portadores da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica apresentaram menores índices de QV quando comparados a outros pacientes, além disso é destacado que esses pacientes devem ser priorizados no planejamento da promoção de serviços de saúde. Devido aos efeitos negativos da situação econômica observados no teste de QV, programas de apoio financeiro devem estar entre as principais prioridades em projetos que buscam a melhoria da QV entre os pacientes (87)

Apensar do usuário ser a vítima primária em doenças, inclusive DCNTs, familiares também são afetados, especialmente a sua saúde psíquica, pois cuidar de um paciente oncológico, sem perspectiva de cura, é uma tarefa complexa que exige um preparo emocional. Tem sido consistente que familiares e cuidadores têm apresentado ansiedade, depressão suporte social limitado e QV comprometida. Esse achado é exaltado no estudo de Fumis e colaboradores que procuraram avaliar a QV qualidade de vida de familiares de pacientes com doença crônicas internados em unidades de terapia intensiva de dois hospitais brasileiros, um privado e um público. Nesse estudo, familiares de pacientes atendidos no serviço público apresentaram os piores resultados de QV, em todas as fases da pesquisa, quando comparados com os familiares do serviço privado (88).

Existem diversas definições de determinantes sociais de saúde (DSS), um modelo bastante generalizado de que as condições de vida e trabalho dos indivíduos e de grupos da população estão relacionadas com sua situação de saúde. Para a Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS), os DSS são os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população. Para a comissão da Organização Mundial da Saúde (OMS) adota um conceito mais simplista, a onde os DSS são as condições sociais em que as pessoas vivem e trabalham. Nancy Krieger acrescenta os fatores e mecanismos através dos quais as condições sociais afetam a saúde e que potencialmente podem ser alterados através de ações baseadas em educação em saúde. Tarlov recomenda uma definição bastante sintética, ao entendê-los como as características sociais dentro das quais a vida transcorre (89)

No em tanto a literatura nacional, como internacional, demonstra um avanço no estudo das relações entre a maneira como se organiza e se desenvolve uma determinada sociedade e a situação de saúde de uma comunidade (90). Esse avanço é marcante no estudo das iniquidades em saúde, ou seja, daquelas desigualdades de saúde entre grupos populacionais que, além de repetirem padrões relevantes, são também evitáveis, injustas e desnecessárias (91).

Sendo assim, o medo da morte, as dificuldades financeiras para custear um tratamento caro, a diminuição da qualidade de vida do portador, a imagem corporal são fatores que influenciam na saúde mental do paciente e devem ser trabalhados com o portador, o seu familiar e cuidador (92) .

## **1.6 Instrumento de Qualidade de Vida (QV)**

O termo Qualidade de Vida (QV) apresenta-se, na literatura, com diferentes definições. Logo, termos como saúde, bem-estar e estilo de vida são vistos como sinônimos. É observado que a variável saúde contribui para a qualidade de vida, seja individual ou coletiva, assim como também fatores sociais. Nesse sentido, a utilização de instrumentos, seja genérico ou específico, como o *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL - BREF), são de extrema

importância, visto que, esses são facilitadores e contribuidores no entendimento do estilo de vida populacional, ou seja, a sua qualidade, e a sua influência na saúde, seja física ou mental (93)

O WHOQOL - BREF foi desenvolvido pela OMS, em 1998, juntamente com 15 centros, devido a necessidade por instrumentos curtos e de rápida aplicação. Logo, esse instrumento foi o resultado de uma abreviação da versão completa, WHOQOL-100, que originalmente é composta por 100 itens. Porém, antes dessa, uma versão com 236 itens foi criada (94)

Com 26 itens, o WHOQOL-BREF é composto por quatro domínios, distribuídos em 24 questões: saúde física, psicológica, relação social e meio ambiente. A primeira questão do instrumento procura verificar como está a qualidade de vida do participante de modo geral, enquanto, a segunda pergunta, busca entender como está a satisfação, do participante, com a sua própria saúde (95).

Quando se pensa em QV, várias variáveis podem surgir gerando resultados satisfatórios ou não. Em um estudo realizado na Inglaterra com crianças, acometidas por um tumor cerebral, e seus pais, utilizando como ferramenta de avaliação o WHOQOL - BREF, observou-se que a QV dos pais das crianças que sobreviveram ao tumor é maior, quando comparada com os pais de crianças consideradas saudáveis (96)

Uma relação semelhante pode ser observada no estudo Vaz e colaboradores, o qual objetivou-se estudar, através de uma coorte prospectiva, 95 mulheres, submetidas à Radio Terapia (RT) para câncer ginecológico, com idade variando de 21 a 75 anos. Nesse estudo, ao se avaliar a QV através do WHOQOL-BREF, em quatro etapas: antes de submeter ao tratamento, quatro meses, um ano e três anos após tratamento, as pacientes selecionadas tiveram uma melhora em sua QV após o tratamento indicado. Porém, eventos adversos, como dor, dispareunia (dor genital relacionada com atividades sexuais) e diminuição do interesse sexual, tiveram um impacto negativo na QV (97).

Com isso, observa-se que a saúde física, mental, fatores sociais e ambientais são influenciados pela qualidade de vida do indivíduo, variáveis essas que são destacadas no WHOQOL-BREF.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

Investigar a relação qualidade de vida e background genético em pacientes diagnosticados com Carcinoma Papilífero da Tireoide atendidos em serviço de saúde localizado no Distrito Federal (Brasil).

### 2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a Qualidade de Vida, por meio do instrumento *WHOQOL - BREF*, de pacientes com Carcinoma Papilífero da Tireoide atendidos em um serviço de saúde do Distrito Federal (Brasil) com histórico de tireoidectomia e uso de terapia com radiofármaco <sup>131</sup>I.
- Efetuar a genotipagem destes pacientes por meio da estratégia PCR-RFLP para análise do polimorfismo da região promotora NPY -399 T/C (rs16147) em amostras de sangue periférico.
- Executar testes estatísticos para avaliar a relação do perfil genético NPY -399 T/C (rs16147) com a Qualidade de Vida e outras características clínicas dos participantes da pesquisa.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Local de Realização da Pesquisa e Amostra**

As amostras de sangue total dos participantes portadores do câncer da tireoide que realizaram o tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $^{131}\text{I}$ ) foram coletadas por punção venosa, cerca de 5 mL, com material adequado, novo e descartável, antes de tomar a medicação para tratamento, na Empresa Imagens Médicas de Brasília (IMEB).

A primeira coleta do sangue total foi realizada antes do tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $^{131}\text{I}$ ), enquanto a segunda coleta foi feita de 7 a 10 após a administração da dose conhecida como Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) pós-dose, de acordo com o protocolo clínico aprovado pela Portaria Nº 7, de 3 de janeiro de 2014.

De 6 a 12 meses após a iodoterapia o participante realizará o exame de PCI-controle também com o Radiofármaco Iodeto de Sódio ( $^{131}\text{I}$ ), com doses baixas para fins visando o controle, estadiamento e acompanhamento da doença, nesse momento, haverá a terceira punção venosa para coleta do sangue total.

Para os participantes do grupo controle, o recrutamento se deu na sala de coleta de amostras no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia (FCE).

O material biológico (sangue) dos participantes foi estocado no laboratório de Análises Clínicas da FCE, para a extração do DNA das amostras, além das realizações das análises laboratoriais para verificação dos polimorfismos genéticos.

Além do sangue dos pacientes que foram submetidos a recoleta, informações sobre o prontuário do paciente do grupo caso também foram coletadas, tais como: tempo de tratamento, dose, outros exames complementares (ANEXO A).

#### **3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Os critérios de inclusão do grupo caso incluíram pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, diagnosticados com câncer da tireoide e submetidos a iodoterapia na empresa Imagens Médicas de Brasília (IMEB). Já os critérios de exclusão

foram indivíduos menores de 18 anos, que apresentam diagnóstico câncer da tireoide, não eletivos a iodoterapia e que não desejassem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentissem em participar.

O grupo controle teve como critérios de inclusão indivíduos de ambos os sexos, que não possuíssem casos de câncer, não foram submetidos a iodoterapia e não aparentados dos pacientes do grupo caso. Os critérios de exclusão foram indivíduos menores de 18 anos, parentes de indivíduos com câncer da tireoide, submetidos a iodoterapia e indivíduos que não desejassem participar da pesquisa.

### **3.3 Cálculo Amostral**

A amostra foi calculada estimando-se a prevalência de 1% de câncer de tireoide entre os tipos de câncer na população adulta, erro amostral de 5% e intervalo de confiança (IC) de 95%, em número de pacientes 8.450, chegou-se a 12 participantes. Com a compensação de perdas, foi considerada uma amostra de pelo menos 14 pacientes com CPT (10% a mais).

### **3.4 Comitê Ética e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), sob o parecer número 2.532.976 (ANEXO B). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes do presente estudo (ANEXO C).

Antes da coleta do material, ocorreram esclarecimentos sobre o significado e o possível uso dos resultados previstos. Aos participantes de pesquisa será oferecida a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames.

### 3.5 Metodologia Laboratorial

#### 3.5.1 *Extração e quantificação de DNA*

Para avaliação dos polimorfismos genéticos o DNA foi extraído de sangue periférico, coletado na 1ª etapa, com uso do *PureLink®Genomic DNA Mini Kit* da empresa Invitrogen (catálogo #K1820-02, lote #19339891). A concentração de DNA foi determinada por meio de espectrofotometria (*NanoDrop one*). As amostras de DNA extraídas e quantificadas foram submetidas à diluição com água ultrapura a fim de obter um rendimento mínimo de 20 ng/μL. Em seguida, o DNA diluído foi submetido a técnicas de Biologia Molecular como *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) para o estudo de distribuição dos diferentes polimorfismos.

#### 3.5.2 *Genotipagem por PCR-RFLP*

Os oligonucleotídeos que flaqueiam a região do polimorfismo NPY -399 T/C (rs16147) são: 5' - TTCCTACTCCGGCACCCAGTGAG -3' (forward) e 5'-GGGCTTTTATGGAGCTTCCTCGC -3' (reverse) (98). Em cada reação, foram utilizados 4,0 μL de DNA genômico na concentração de 2,5ng/μL; 2,5μL de tampão 10X Taq Pol, (Ludwig Biotecnologia LTDA, Brasil); 0,5μL de MgCl<sub>2</sub> (50 mM, Ludwig Biotecnologia LTDA, Brasil), 0,5μL de dNTPs (2,5mM; Ludwig Biotecnologia LTDA, Brasil)); 0,5μL de Taq-Polimerase (Ludwig Biotecnologia LTDA, Brasil), 5U/μL); 1,5μL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (*Invitrogen Life Technologies*, EUA, 10 pmol/μL); completando com água ultrapura para um volume final de 25 μL por reação.

As condições de termociclagem para análise foram: 95°C por 5 minutos (desnaturação inicial), seguida por 39 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, acompanhada de 61°C por 30 segundos, para o anelamento dos oligonucleotídeos e 72°C

por 30 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos. O equipamento utilizado foi termociclador Techne modelo TC-512. A reação produz um fragmento de 402 pares de base (pb).

Após amplificação da região NPY -399 T/C (rs16147) foi realizada a técnica de RFLP, na qual o produto da PCR foi digerido utilizando a enzima de restrição *AluI* (Thermo Fisher). Foi realizado um Mix para 5 amostras de PCR utilizado 2,5 µL da enzima de restrição, 10 µL de solução tampão e 37,5 µL de água ultrapura. Após isso a digestão individual de cada amostra foi preparada com 10 µL do mix e 10 µL da amostra amplificada por PCR. A digestão ficou em banho-maria a 37°C por duas horas e depois foi revelada por meio de um gel de agarose a 3%, corado com 3µL de brometo de etídeo, utilizando um transluminador. O alelo C gera um perfil de 365 pb, e o T, de 388 pb.

### 3.6 Avaliação da qualidade de vida

O WHOQOL-bref é composto de 26 questões, sendo duas questões gerais de qualidade de vida (QV) e as demais 24 representam cada uma das 24 facetas que compõe o instrumento original. Assim, diferente do WHOQOL-100, o original com 100 questões, em que cada uma das 24 facetas é avaliada a partir de 4 questões, no WHOQOL-bref cada faceta é avaliada por apenas uma questão. Os dados que deram origem à versão abreviada foram extraídos de testes de campo em 20 centros e em 18 países diferentes(93).

Estudos diversos por todo mundo indicam que o WHOQOL-BREF oferece um instrumento validado e confiável para a avaliação de perfis de domínio por meio do WHOQOL-100. Demonstrando que o WHOQOL-BREF será mais útil em estudos que requeiram uma breve avaliação da qualidade de vida, e em grandes pesquisas epidemiológicos e ensaios clínicos onde a QV é de interesse. Observa se ainda que o WHOQOL-BREF pode ser útil para profissionais de saúde na avaliação e na reavaliação da eficácia do tratamento.

As respostas do WHOQOL-BREF são dadas numa escala tipo Likert com as seguintes respostas: (1) nada; (2) muito pouco; (3) médio; (4) muito; (5). Completamente. O score total avalia a percepção de qualidade de vida, em um intervalo de 0 a 100 pontos. O quadro 3 explica cada um dos domínios e o instrumento completo está no **ANEXO D**.

Quadro 3 - DOMÍNIOS E FACETAS DO WHOQOL – Bref

# Domínio	Nomenclatura	Significado
<b>Domínio I</b>	<b>Domínio físico</b>	Composto por sete questões: dor e desconforto; energia e fadiga; sono e repouso; mobilidade; atividades da vida cotidiana; dependência de medicação ou de tratamento, e capacidade para o trabalho.
<b>Domínio II</b>	<b>Domínio psicológico</b>	Composto por seis questões: sentimentos positivos; pensar, aprender, memória e concentração; autoestima; imagem corporal e aparência; sentimentos negativos, e espiritualidade/religião/crenças pessoais.
<b>Domínio III</b>	<b>Domínio relações sociais</b>	Composto por três questões: relações pessoais; suporte (apoio) social, e atividade sexual.
<b>Domínio IV</b>	<b>Domínio meio ambiente</b>	Composto por oito questões: segurança física e proteção; ambiente no lar; recursos financeiros; cuidados de saúde e sociais; oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; oportunidades de recreação/lazer; transporte, e ambiente físico (poluição/ruído/trânsito/clima).

Fonte: Próprio autor, 2022.

### 3.7 Análise estatística dos dados

A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%. Quando estas variáveis clínicas eram quantitativas, os testes para comparação de médias foram executados, dado que os requisitos de normalidade dos dados estavam presentes. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 28.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para comparação dos genótipos as demais características clínicas, foram utilizados o teste qui quadrado e o teste exato de Fisher. Para o cálculo da repetibilidade, foi executado a análise do alfa de Cronbach.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Confiabilidade do instrumento**

O instrumento WHOQOL-Bref utilizado apresentou alta consistência interna na amostra de 19 participantes. O valor do alfa de Cronbach foi de 0,863, o que demonstra confiabilidade satisfatória.

### **4.2 Scores dos domínios do WHOQOL-Bref**

Os scores dos domínios no WHOQOL-Bref foram 74,01 pontos para o domínio meio ambiente; 75,22 pontos para o domínio psicológico; 77,19 pontos para o das relações sociais e 62,78 para o domínio físico. O score geral do instrumento obtido para amostra foi de 71,66 pontos, o que indica uma boa satisfação dos participantes com aspectos da qualidade de vida.

### **4.3 Polimorfismo rs16147 NPY (-399 T/C) versus Características clínicas dos participantes**

A distribuição dos genótipos dos 19 participantes, em relação ao polimorfismo rs16147 NPY na região promotora (-399 T/C) foi de genótipos TT (homozigoto ancestral) e TC com 7 indivíduos cada (36,8% cada) e genótipo CC com 5 (26,4%), sendo que 63,16% (n =12) eram mulheres. Entre os participantes com registro em prontuário dos dados, 71,43% possuíam antitreoglobulina abaixo de 20 UI/mL, e dois terços possuíam tumor de tamanho pequeno (status T1 ou T2). Ao associar o perfil genotípico com as características clínicas, foi observada apenas diferença estatística nas médias dos escores dos domínios físico, psicológico e reações sociais obtidas via aplicação do instrumento WHOQOLBREF, bem como na avaliação geral, de tal forma que os maiores scores médios foram alcançados nos indivíduos com genótipo TT (tabelas 1 e 2).

Tabela 1- médias, desvios-padrão e P valor da distribuição dos valores mensurados nas características dos participantes.

Fonte		rs16147 NPY Promoter (-399 T/C)						P
		TT (n=7)		TC (n = 7)		CC (n=5)		
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
<b>WHOQOL-BREF</b>	Físico	80,81 a	8,68	70,20 a,b	8,86	55,42 b	26,31	0,037*
	Psicológico	88,09 a	9,40	83,33 a	10,00	64,67 b	11,93	0,004*
	Relações Sociais	89,52 a	8,48	79,99 a,b	6,67	73,33 b	8,16	0,008*
	Meio Ambiente	86,07	6,75	78,57	16,82	70,50	7,58	0,106
	Auto avaliação da QV	91,42 a	6,90	78,57 a,b	10,69	64,00 b	23,02	0,014*
	Geral	85,93 a	5,47	77,58 a,b	8,95	64,92 b	11,86	0,003*
<b>Prontuário</b>	[Tireglobulina] ng/mL	101,41	222,82	8,09	12,15	9,68	12,91	0,409
	[TSH] uUI/mL	79,80	73,20	50,78	43,86	105,68	29,44	0,169
	Idade	45,6	11,4	50,1	12,0	36,6	10,1	0,154
	IMC	26,28	7,11	30,72	5,07	29,13	6,71	0,432
	Dose (mCi)	128,6	39,3	128,6	39,3	160,0	54,8	0,407

\*P<0,05; ANOVA one-way

Tabela 2- Distribuição da frequência das características dos participantes segundo o genótipo.

		rs16147 NPY Promoter (2399 T/C)						P
		TT (n=7)		TC (n = 7)		CC (n=5)		
		N	%	N	%	N	%	
Antiteroglobulina (UI/mL)	<20	4	80,0%	3	75,0%	3	60,0%	0,769
	>20	1	20,0%	1	25,0%	2	40,0%	
T status	T1+T2	2	66,7%	2	50,0%	2	100,0%	0,472
	T3+T4	1	33,3%	2	50,0%	0	0,0%	
N status	N0	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0,392
	N1	2	100,0%	1	50,0%	1	100,0%	
M status	M0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	NA
	M1	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	
Sexo	F	4	57,1%	5	71,4%	3	60,0%	0,845
	M	3	42,9%	2	28,6%	2	40,0%	
Dose (mCi)	50	1	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,276
	100	1	14,3%	4	57,1%	1	20,0%	
	150	5	71,4%	2	28,6%	3	60,0%	
	200	0	0,0%	1	14,3%	0	0,0%	
	250	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, características da qualidade de vida foram relacionadas ao polimorfismo na região promotora do gene NPY (-399 T/C; rs16147), sendo que os participantes com genótipo TT apresentaram os maiores escores médios no instrumento que avalia qualidade de vida (WHOQOL-Bref), tanto na avaliação geral, quando nos domínios físico, relações sociais, e autoavaliação da qualidade de vida.

Para compreender este resultado, faz-se necessário resgatar como o background genético da expressão da proteína NPY pode associar-se à sensação de bem-estar. No campo neuropsiquiátrico, a neuroproteína Y tem sido implicada na regulação do humor, processamento emocional e resiliência ao estresse. Neste contexto, foi demonstrada uma possível relação entre NPY e alto enfrentamento e resiliência em um estudo no qual níveis plasmáticos de NPY significativamente mais elevados foram relatados em indivíduos que tiveram estresse pós-traumático (PTSD) no passado, mas atualmente não apresentam sintomas (99). Além disto, o estudo internacional demonstrou que indivíduos com o genótipo TT rs16147 do NPY aumentaram seu controle vagal quando expostos a alto estresse (100), modificando sua atividade vagal autonômica; e isso sustenta o papel do gene NPY no aumento da resiliência (101). Biologicamente, os níveis do neuropeptídeo foram associados ao polimorfismo funcional rs16147, de tal maneira que o alelo polimórfico C implica na diminuição da expressão de mRNA no cérebro post-mortem e linfoblastos (102), bem como nos níveis mais baixos de NPY plasmático (102).

Então, o presente estudo mostra que a análise da qualidade de vida, além de ser subsídio para parâmetros da percepção dos contextos sociais, físicos e emocionais do indivíduo, está implicada em um contexto das características genéticas – e isto poderá ser, então, um fator importante para a sobrevida, principalmente a longo prazo.

No entanto, o polimorfismo rs16147 não foi relacionado neste estudo com outras características clínicas, tais como IMC, níveis hormonais de tireoglobulina, TSH, estadiamento tumoral e a quantidade de dose de radiofármaco administrada no paciente. As variações genéticas no sistema NPY estão associadas a Obesidade, porém na mesma direção do presente estudo, De Luis e colaboradores não encontraram relação entre o polimorfismo rs16147 e maiores valores médios do IMC (103).

No tocante a questão hormonal, Jazar e colaboradores (103) mostraram que em pacientes com diabetes do tipo 2, o nível mais alto de TSH no genótipo CC seguido pelo Genótipo TC e o nível mais baixo desse hormônio no TT do polimorfismo rs16147. Porém, o resultado do nosso estudo não se associa com este polimorfismo provavelmente porque os níveis de TSH de pacientes que sofreram tireodectomia podem sofrer alterações, a tal ponto que se recomenda terapia de reposição com hormônios tireoidianos, a fim de cessar o estímulo da glândula para pacientes com elevação nos níveis do TSH pós-operatório

Finalmente, o polimorfismo do NPY não se associou ao estadiamento tumoral nem com a dose de radiofármaco ministrada. O sistema NPY tem interações importantes com o sistema imunológico, conforme revisado por (105,106), sugerindo que os peptídeos da família NPY e os receptores Y podem influenciar a progressão do câncer por meio da modificação das funções imunológicas. No entanto, é digno de nota que para o estadiamento tumoral dos pacientes com classificação histopatológica (CPT), apresentam poucos dados registrados, o que representou uma limitação a este estudo.

## **6 CONCLUSÃO**

Os pacientes com CPT apresentaram escores razoáveis de qualidade de vida, e os pacientes com genótipo TT do polimorfismo na região promotora do gene NPY (-399 T/C; rs16147) apresentaram os maiores scores médios da avaliação da qualidade de vida. O estudo mostra que o contexto fisiológico pode estar relacionado à sensação de bem-estar, e considerar este detalhe pode ser importante para o bom prognóstico do tratamento do câncer. Assim, mais estudos envolvendo o papel do neuropeptídeo Y podem contribuir na compreensão do manejo adequado do paciente com CPT.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Shobab DrL, Burman DrKD, Wartofsky DrL. Sex Differences in Differentiated Thyroid Cancer. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2022 Jan 4]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2021.0361>
2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *The Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783–95.
3. Sales WB. Sistema endócrino e nervoso. In: *Anatomia Humana*. Contentus; 2021. p. 69.
4. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. ENDOCRINOLOGY OF THE STRESS RESPONSE1. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol67040403120816> [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2022 Jan 8];67:259–84. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
5. Surgical anatomy of the thyroid gland - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jan 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-thyroid-gland>
6. Falavigna A, Tonatto AJ. Sistema endócrino. In: *Anatomia Humana*. 1ed ed. Educs; 2013. p. 266.
7. Sherwood L. Glândulas Endócrinas Periféricas. In: *Fisiologia humana: Das células aos sistemas*. 1ed ed. Cengage Learning; 2010. p. 691.
8. Universidade Federal de Alfenas. Tireóide [Internet]. 2022. 2022 [cited 2022 Jan 6]. Available from: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/tireoide/>
9. Gartner LP. *Tratado de Histologia em cores*. Elsevier; 2007. 322.
10. Hoehn E. *Anatomia e Fisiologia*. Artmed; 2009.
11. Netter FH. Cabeça e pescoço. In: *Netter - Atlas de anatomia humana*. 7th ed. 2018. p. 92.
12. Universidade de São Paulo. Tecido epitelial glandular [Internet]. 2019. Available from: <http://mol.icb.usp.br/index.php/3-22-tecido-epitelial-glandular/>
13. Zhang J, Lazar MA. The Mechanism of Action of Thyroid Hormones. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol621439> [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2022 Jan 8];62:439–66. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.62.1.439>
14. Mourão AJ. Sistema endócrino. In: *Fisiologia Humana*. 2nd ed. 2021. p. 283–5.
15. Young W. Tireoide. In: *Sistema endócrino*. 2nd ed. 2014. p. 33–8.
16. Kumar V. Sistema endócrino. In: *Robbins Patologia básica*. 10th ed. 2018. p. 755–6.
17. Nunes MT. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2003;47:639–43.

18. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2007 [cited 2022 Jan 8]. 837. Available from: [http://books.google.co.uk/books?id=KU\\_FMQEACAAJ](http://books.google.co.uk/books?id=KU_FMQEACAAJ)
19. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor R v. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Jan 8];19(4):333–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19355823/>
20. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea’s thyroid-cancer “epidemic”--screening and overdiagnosis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2014 Nov 6 [cited 2022 Jan 4];371(19):1765–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372084/>
21. Sprague BL, Warren Andersen S, Trentham-Dietz A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer causes & control: CCC* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Jan 4];19(6):585–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18240001/>
22. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2016 Aug 18 [cited 2022 Jan 4];375(7):614–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532827/>
23. Aschebrook-Kilfoy B, Dellavalle CT, Purdue M, Kim C, Zhang Y, Sjodin A, et al. Polybrominated diphenyl ethers and thyroid cancer risk in the Prostate, Colorectal, Lung, and Ovarian Cancer Screening Trial cohort. *American journal of epidemiology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jan 4];181(11):883–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939348/>
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jan 4];68(6):394–424. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
25. Busco S, Buzzoni C, Mallone S, Trama A, Castaing M, Bella F, et al. Italian cancer figures - Report 2015 the burden of rare cancers in Italy. *Epidemiologia e Prevenzione* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 4];40(1):1–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951748>
26. Santos M de O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2018 Mar 30 [cited 2022 Jan 4];64(1):119–20. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115>
27. Registro de Cancer de Base Populacional de Sao Paulo | Secretaria Municipal da Saúde | Prefeitura da Cidade de São Paulo [Internet]. [cited 2022 Jan 4]. Available from: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/epidemiologia\\_e\\_informacao/index.php?p=30177](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/epidemiologia_e_informacao/index.php?p=30177)
28. Santos M de O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2018 Mar 30 [cited 2022 Jan 4];64(1):119–20. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115>

29. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA internal medicine* [Internet]. 2013 Oct 28 [cited 2022 Jan 5];173(19):1788–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978950/>
30. Vaccarella S, Dal Maso L. Challenges in investigating risk factors for thyroid cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Jan 8];9(2):57–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858720304265/fulltext>
31. Tang Z, Zhang J, Zhou Q, Xu S, Cai Z, Jiang G. Thyroid Cancer “Epidemic”: A Socio-Environmental Health Problem Needs Collaborative Efforts. *Environmental Science & Technology* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Jan 8];54(7):3725–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.est.0c00852>
32. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* [Internet]. 2006 Jul 21 [cited 2022 Jan 5];2(7):384–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932321/>
33. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2022 Jan 8];16(4):1065–72. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/16/4/1065.xml>
34. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81(S1):1–122.
35. Spencer CA, LoPresti JS. Technology Insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008 4:4 [Internet]. 2008 Feb 12 [cited 2022 Jan 8];4(4):223–33. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpendmet0757>
36. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2006 Mar 14 [cited 2022 Jan 5];16(2):109–41. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2006.16.109>
37. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Jan 8];48(1):1–22. Available from: <http://www.endo.theclinics.com/article/S0889852918305784/fulltext>
38. Shaha AR. TNM Classification of Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgery* 2007 31:5 [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Jan 5];31(5):879–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-006-0864-0>
39. Internacional Contra Câncer U. TNM Classificação de Tumores Malignos 6a edição 2004 Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer.
40. Cancer Statistics Review, 1975-2018 - SEER Statistics [Internet]. [cited 2022 Jan 5]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/)

41. Schmoll H-J. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. *Annals of Oncology* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Jan 5];14(2):345. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419453532/fulltext>
42. Maciel RMB. Carcinoma diferenciado da tiróide (Papilífero e Folicular): diagnóstico e conduta. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 1998 Aug [cited 2022 Jan 5];42(4):299–305. Available from: <http://www.scielo.br/j/abem/a/PhtbQTtDcVMCfCdNCKHKRsz/?lang=pt>
43. Stack BC, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2022 Jan 8];22(5):501–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2011.0312>
44. Cox C, Bosley M, Southerland LB, Ahmadi S, Perkins J, Roman S, et al. Lobectomy for treatment of differentiated thyroid cancer: can patients avoid postoperative thyroid hormone supplementation and be compliant with the American Thyroid Association guidelines? *Surgery*. 2018 Jan 1;163(1):75–80.
45. Yi KH. The Revised 2016 Korean Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancers: Differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2016 Sep 26 [cited 2022 Jan 8];31(3):373–8. Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1086278>
46. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2022 Jan 8];29(1):7–26. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2017.0129>
47. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify the Initial Risk Estimates Predicted by the New American Thyroid Association Staging System. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2010 Nov 29 [cited 2022 Jan 8];20(12):1341–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2010.0178>
48. Juweid ME, Rabadi NJ, Tulchinsky M, Aloqaily M, Al-Momani A, Arabiat M, et al. Assessing potential impact of 2015 American Thyroid Association guidelines on community standard practice for I-131 treatment of low-risk differentiated thyroid cancer: case study of Jordan. *Endocrine* 2021 73:3 [Internet]. 2021 Mar 27 [cited 2022 Jan 8];73(3):633–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-021-02698-x>
49. Hennessey J v., Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse Event Reporting in Patients Treated With Levothyroxine: Results of the Pharmacovigilance Task Force Survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and The Endocrine Society. *Endocrine Practice*. 2010 May 1;16(3):357–70.

50. Gharib H, Michael Tuttle R, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2022 Jan 8];15(1):24–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2005.15.24>
51. Markantes GK, Karakioulaki M, Papanikolopoulou S, Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis AG, et al. Improving the prediction of persistent and recurrent differentiated thyroid cancer using the American Thyroid Association 2015 risk stratification system. *Hormones* 2021 20:4 [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2022 Jan 8];20(4):761–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42000-021-00313-2>
52. Santiago AGG, Isidro MJ, Parra J. Predictors of Response to Therapy Among Post Thyroidectomy Adult Filipino Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Based on the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies* [Internet]. 2021 Jul 19 [cited 2022 Jan 8];36(2):161. Available from: </pmc/articles/PMC8666484/>
53. Smallridge RC, Diehl N, Bernet V. Practice Trends in Patients with Persistent Detectable Thyroglobulin and Negative Diagnostic Radioiodine Whole Body Scans: A Survey of American Thyroid Association Members. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2022 Jan 8];24(10):1501–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2014.0043>
54. Michael Tuttle R, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jan 8];29(4):461–70. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2018.0597>
55. Bhajjee F, Nikiforov YE. Molecular Analysis of Thyroid Tumors. *Endocrine Pathology* 2011 22:3 [Internet]. 2011 Jul 8 [cited 2022 Jan 5];22(3):126–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12022-011-9170-y>
56. He H, Olesnanik K, Nagy R, Liyanarachchi S, Prasad ML, Stratakis CA, et al. Allelic Variation in Gene Expression in Thyroid Tissue. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2005 Jul 29 [cited 2022 Jan 5];15(7):660–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2005.15.660>
57. Altshuler D, Pollara VJ, Cowles CR, van Etten WJ, Baldwin J, Linton L, et al. An SNP map of the human genome generated by reduced representation shotgun sequencing. *Nature* 2000 407:6803 [Internet]. 2000 Sep 28 [cited 2022 Jan 8];407(6803):513–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/35035083>
58. Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Human Molecular Genetics* [Internet]. 2010 Jun 15 [cited 2022 Jan 5];19(12):2516–23. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/19/12/2516/2527195>

59. Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N, Nishihara E, Hirokawa M, Kawaguchi T, et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2022 Jan 5];48(9):645–8. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/48/9/645>
60. Jones AM, Howarth KM, Martin L, Gorman M, Mihai R, Moss L, et al. Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2022 Jan 5];49(3):158–63. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/49/3/158>
61. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676–90.
62. Kalra SP, Kalra PS. Neuropeptide Y. *Endocrine* 2003 22:1 [Internet]. 2003 [cited 2022 Jan 8];22(1):49–55. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1385/ENDO:22:1:49>
63. Pedragosa-Badia X, Stichel J, Beck-Sickinger AG. Neuropeptide y receptors: How to get subtype selectivity. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4(FEB):5.
64. Zhang L, Bijker MS, Herzog H. The neuropeptide Y system: Pathophysiological and therapeutic implications in obesity and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011 Jul 1;131(1):91–113.
65. Decressac M, Barker RA. Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair. *Experimental Neurology*. 2012 Dec 1;238(2):265–72.
66. Minth CD, Andrews PC, Dixon JE. Characterization, sequence, and expression of the cloned human neuropeptide Y gene. *Journal of Biological Chemistry*. 1986 Sep 15;261(26):11974–9.
67. Dyzma M, Boudjeltia KZ, Faraut B, Kerkhofs M. Neuropeptide Y and sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2010 Jun 1;14(3):161–5.
68. Domschke K, Dannlowski U, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, et al. Neuropeptide Y (NPY) gene: Impact on emotional processing and treatment response in anxious depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2010 May 1;20(5):301–9.
69. Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*. 2016 Feb 1;55:99–109.
70. Tan CMJ, Green P, Tapoulal N, Lewandowski AJ, Leeson P, Herring N. The role of neuropeptide Y in cardiovascular health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2018 Sep 19;9(SEP):1281.
71. Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C, Likhodi O, Zai CC, Hahn MK, et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Jan 8];33(1):11–7. Available from: [https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2013/02000/Association\\_of\\_a\\_Functional\\_Polymorphism\\_in.3.aspx](https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2013/02000/Association_of_a_Functional_Polymorphism_in.3.aspx)

72. Zhang L, Bijker MS, Herzog H. The neuropeptide Y system: Pathophysiological and therapeutic implications in obesity and cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011 Jul 1;131(1):91–113.
73. Medeiros PJ, Al-Khazraji BK, Novielli NM, Postovit LM, Chambers AF, Jackson DN. Neuropeptide Y stimulates proliferation and migration in the 4T1 breast cancer cell line. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2022 Jan 8];131(2):276–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.26350>
74. Chiba T, Tamashiro Y, Park D, Kusudo T, Fujie R, Komatsu T, et al. A key role for neuropeptide Y in lifespan extension and cancer suppression via dietary restriction. *Scientific Reports* 2014 4:1 [Internet]. 2014 Mar 31 [cited 2022 Jan 8];4(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep04517>
75. Tilan J, Kitlinska J. Neuropeptide Y (NPY) in tumor growth and progression: Lessons learned from pediatric oncology. *Neuropeptides*. 2016 Feb 1;55:55–66.
76. Caberlotto L, Thorsell A, Rimondini R, Sommer W, Hyytiä P, Heilig M. Differential Expression of NPY and Its Receptors in Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2022 Jan 8];25(11):1564–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02162.x>
77. Sah R, Geraciotti TD. Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry* 2013 18:6 [Internet]. 2012 Jul 17 [cited 2022 Jan 8];18(6):646–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp2012101>
78. Eaton K, Sallee F, Sah R. Relevance of Neuropeptide Y (NPY) in Psychiatry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2007 Oct 28;7(17):1645–59.
79. Fekete C, Kelly J, Mihály E, Sarkar S, Rand WM, Légrádi G, et al. Neuropeptide Y Has a Central Inhibitory Action on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Endocrinology* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2022 Jan 8];142(6):2606–13. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/142/6/2606/2989637>
80. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, et al. Neuropeptide Y1 and Y5 Receptors Mediate the Effects of Neuropeptide Y on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Endocrinology* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Jan 8];143(12):4513–9. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/143/12/4513/2879999>
81. Gaino LV, Souza J de, Cirineu CT, Tulimosky TD. O conceito de saúde mental para profissionais de saúde. *SMAD, Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas (Edição em Português)* [Internet]. 2018 Jun 30 [cited 2022 Jan 8];14(2):108–16. Available from: <https://www.revistas.usp.br/smad/article/view/149449>
82. Marinho Alves AA, Rodrigues NFR. Determinantes sociais e económicos da Saúde Mental. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2010 Jul 1;28(2):127–31.
83. Juver JPDS, Verçosa N. Depressão em pacientes com dor no câncer avançado. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jan 8];58(3):287–98. Available from: <http://www.scielo.br/j/rba/a/km48VkBdXqvLT3ZLHSGdCZQ/abstract/?lang=pt>

84. Conde DM, Pinto-Neto AM, de Freitas R, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 8];28(3):195–204. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbgo/a/jqd6v4SV3yPd5hygWfyTmBb/abstract/?stop=next&format=html&lang=pt>
85. Norberto J, Dachs W. Determinantes das desigualdades na auto-avaliação do estado de saúde no Brasil: análise dos dados da PNAD/1998. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jan 8];7(4):641–57. Available from: <http://www.scielo.br/j/csc/a/z8rPZFLVLMBRXGk4sDhXZ8s/abstract/?lang=pt&format=html>
86. Sudarisan SSP, Abraham B, George C. Prevalence, correlates of depression, and its impact on quality of life of cancer patients attending a palliative care setting in South India. *Psycho-oncology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jan 8];28(6):1308–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950122/>
87. Alimoradi Z, Lin CY, Broström A, Bülow PH, Bajalan Z, Griffiths MD, et al. Internet addiction and sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jan 8];47:51–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336284/>
88. Fumis RRL, Ferraz AB, de Castro I, de Oliveira HSB, Moock M, Junior JMV. Mental health and quality of life outcomes in family members of patients with chronic critical illness admitted to the intensive care units of two Brazilian hospitals serving the extremes of the socioeconomic spectrum. *PloS one* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Jan 8];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518359/>
89. Buss PM, Pellegrini Filho A. A saúde e seus determinantes sociais. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jan 8];17(1):77–93. Available from: <http://www.scielo.br/j/physis/a/msNmfGf74RqZsbpKYXxNKhm/?lang=pt>
90. Coriolano-Marinus MW de L, de Queiroga BAM, Ruiz-Moreno L, de Lima LS. Comunicação nas práticas em saúde: revisão integrativa da literatura. *Saúde e Sociedade*. 2014;23(4):1356–69.
91. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. *International journal of health services : planning, administration, evaluation* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jan 8];22(3):429–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1644507/>
92. Pinto ACS, Luna IT, Silva A de A, Pinheiro PN da C, Braga VAB, e Souza ÂMA. Fatores de risco associados a problemas de saúde mental em adolescentes: revisão integrativa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 8];48(3):555–64. Available from: <http://www.scielo.br/j/reeusp/a/yZbz4QkgvWmVY5mDrXMNhKF/abstract/?lang=pt&format=html&stop=next>
93. Kluthcovsky ACGC, Kluthcovsky FA. O WHOQOL-bref, um instrumento para avaliar qualidade de vida: uma revisão sistemática. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 8];31(3 SUPPL.). Available from: <http://www.scielo.br/j/rprs/a/dpfNr9ySHS3JyF8bNmjHQtw/?lang=pt>
94. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade

de vida “WHOQOL-bref.” Revista de Saúde Pública [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 8];34(2):178–83. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/JVdm5QNjj4xHsRzMFbF7trN/?lang=pt>

95. Tamiozzo D, Dallazen F, Cruz DT da, Windmöller P, Winkelmann ER. QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA: Aplicação do Questionário WHOQOL-bref. Revista Contexto & Saúde [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 8];11(20):445–54. Available from: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1564>

96. Musiol K, Bulska W, Brożek P, Oślizło B, Ryzak S, Dubiel J, et al. Quality of life in survivors of childhood brain tumour and the association of children’s diseases on quality of their parents life. *Psycho-Oncology*. 2019 May 1;28(5):1088–95.

97. Vaz AF. Qualidade de vida e eventos adversos após a radioterapia em mulheres com câncer ginecológico = um estudo de coorte prospectivo. 2011 [cited 2022 Jan 8]; Available from: <http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/1353114>

98. Jazar S, Al-Barzanji A, Nuhad M, Al-Darraji J. Relationship between NPY gene polymorphism in rs16147 region and some physiological variables in type 2 diabetic patients in Al-Anbar province-Iraq.

99. Yehuda R, Brand S, Yang RK. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: Relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biological Psychiatry* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2021 Nov 30];59(7):660–3. Available from: [/record/2006-03438-017](http://record/2006-03438-017)

100. Gan Y, Chen Y, Han X, Yu NX, Wang L. Neuropeptide Y Gene × Environment Interaction Predicts Resilience and Positive Future Focus. *Applied Psychology: Health and Well-Being* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Nov 30];11(3):438–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aphw.12162>

101. Chang HA, Fang WH, Chang TC, Huang SY, Chang CC. Association of neuropeptide Y promoter polymorphism (rs16147) with perceived stress and cardiac vagal outflow in humans. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2021 Nov 30];6(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep31683>

102. Sah R, Geraciotti TD. Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry* 2013 18:6 [Internet]. 2012 Jul 17 [cited 2021 Nov 30];18(6):646–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp2012101>

103. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Polymorphism rs16147 of the Neuropeptide Y Gene Modifies the Response of Cardiovascular Risk Biomarkers and Adipokines to Two Hypocaloric Diets. *Lifestyle Genomics* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Nov 30];10(1–2):63–72. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/478528>

104. Jazar S, Al-Barzanji A, Nuhad M, Al-Darraji J. Relationship between NPY gene polymorphism in rs16147 region and some physiological variables in type 2 diabetic patients in Al-Anbar province-Iraq.

105. Wheway J, Herzog H, Mackay F. NPY and receptors in immune and inflammatory diseases. *Current topics in medicinal chemistry* [Internet]. 2007 Oct 28 [cited 2021 Nov 30];7(17):1743–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17979783/>

106. Wheway J, Herzog H, Mackay F. The Y1 receptor for NPY: a key modulator of the adaptive immune system. *Peptides* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Nov 30];28(2):453–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240480/>

## ANEXOS

## ANEXO A - Prontuário do paciente do grupo caso

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

## ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Rafael Martins de Moraes

**Área Temática:** Genética Humana;

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

**Versão:** 3

**CAAE:** 57382416.6.0000.0023

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.532.976

#### Apresentação do Projeto:

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

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

#### Objetivo da Pesquisa:

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

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco B, sala B.110, 1º andar  
 Bairro: Setor Universitário CEP: 70.790-075  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3968-1511 E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.532.976

psicológico relacionado à sua participação na pesquisa, será encaminhado ao serviço de Psicologia da Universidade de Brasília.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Aplicação do questionário (Instrumento WHOQOL-BREF) ocorrerá entre os meses de fevereiro e dezembro de 2018.

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

O Instrumento WHOQOL-BREF (questionário) foi anexado ao projeto.

O TCLE específico para a aplicação do questionário está adequado.

**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 delimitado;
- 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;
- 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.

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/institulcao/pesquisa/Ins030\\_pesquisacomitebio.aspx](http://www.uniceub.br/institulcao/pesquisa/Ins030_pesquisacomitebio.aspx), em Relatório de Finalização e Acompanhamento de Pesquisa.

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

O estudo permanece adequado segundo as considerações éticas.

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

Bairro: Setor Universitário CEP: 70.790-075

UF: DF Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3066-1511

E-mail: [cep.uniceub@uniceub.br](mailto:cep.uniceub@uniceub.br)

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB

Continuação do Parecer: 2.532.976

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda previamente avaliada, com parecer n. 2.532.976/18, tendo sido homologada na 2ª Reunião Ordinária do CEP-UNICEUB do ano, em 23 de fevereiro de 2018.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_899758 ET.pdf	05/02/2018 17:49:48		Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_899758 ET.pdf	05/02/2018 17:47:06		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	NOVOPROJETO.pdf	05/02/2018 17:45:38	Rafael Martins de Morais	Acelto
Outros	CARTA.pdf	05/02/2018 17:45:20	Rafael Martins de Morais	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	05/02/2018 17:45:02	Rafael Martins de Morais	Acelto
Outros	TCLInstrumento.pdf	05/02/2018 17:44:45	Rafael Martins de Morais	Acelto
Outros	Proponente.pdf	19/01/2017 16:43:59	Rafael Martins de Morais	Acelto
Outros	Coparticipante.pdf	19/01/2017 16:43:18	Rafael Martins de Morais	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/01/2017 16:42:41	Rafael Martins de Morais	Acelto
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	GUARDA.pdf	19/01/2017 16:42:16	Rafael Martins de Morais	Acelto
Declaração de Pesquisadores	RESPONSABILIDADE_TERMOS.pdf	19/01/2017 16:40:47	Rafael Martins de Morais	Acelto
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	19/01/2017 16:31:51	Rafael Martins de Morais	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco B, sala B.110, 1º andar  
 Bairro: Setor Universitário CEP: 70.790-075  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3066-1511 E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



Continuação do Formosr: 2.532.976

BRASÍLIA, 08 de Março de 2018

---

Assinado por:  
**Martina de Queiroz Dias Jacome**  
(Coordenador)

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco B, sala 6.110, 1º andar  
Bairro: Setor Universitário CEP: 70.790-075  
UF: DF Município: BRASÍLIA  
Telefone: (61)3066-1511 E-mail: [osp.uniceub@uniceub.br](mailto:osp.uniceub@uniceub.br)

**ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (GRUPO CASO)**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB



Imagens Médicas de Brasília

IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA -  
IMEB**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(<sup>131</sup>I).

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

### **Procedimentos do estudo**

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

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

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

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

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

### **Riscos e benefícios**

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

Medidas preventivas serão tomadas durante a coleta para minimizar qualquer risco ou incômodo. São elas: os materiais de coleta serão adequados ao procedimento, novos e descartáveis. A sala de coleta deverá ser única e exclusivamente para coleta, permanecendo no local somente o paciente e o flebotomista, com exceções para participantes que necessitam a presença de algum acompanhante, além da sala estar prontamente higienizada. Caso ocorra alguma contaminação, o local deverá ser imediatamente desinfetado, comunicando ao superior imediato do acidente ocorrido.

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

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

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

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

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

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

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

## Confidencialidade

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

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

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

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

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_,

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

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

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Participante

---

Rafael Martins de Moraes

## ANEXO D Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida The World Health Organization Quality of Life – WHOQOL-bref

### Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada.

Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	④	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio. Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
--	--	------------	------	---------------------	-----	--------------

1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5

8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom

15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais	1	2	3	4	5

	(amigos, parentes, conhecidos, colegas)?					
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que freqüência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?

.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?

.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

.....

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

**ANEXO E – Certificado de Premiação Prêmio Rui Curi de MELHOR TRABALHO APRESENTADO no IV Simpósio de Farmácia da UnB: E-SIMPFAR**

**CERTIFICADO DE PREMIAÇÃO**

Certificamos honrosamente que o trabalho intitulado **“Polimorfismo do gene BAX (-248 G>A) em uma amostra de pacientes diagnosticados com câncer de tireoide do Distrito Federal”** de autoria de **Ligia C. A. Cardoso-Duarte; Caroline F. Fratelli; Alexandre S. R. Pereira; Renata de Souza Freitas; Rafael Martins de Moraes; Alaor Barra Sobrinho; Jamila Reis de Oliveira; Silvana S. Funghetto; Diêgo Madureira de Oliveira; Izabel Cristina R. Silva** recebeu o **PRÊMIO RUI CURTI** de **MELHOR TRABALHO APRESENTADO** no IV Simpósio de Farmácia da UnB: E-SIMPFAR, realizado nos dias 26, 27, 28, 29 e 30 de outubro de 2020, via Plataforma Online.

  
Presidente da Comissão Organizadora do E-SIMPFAR

  
Coordenadora do Curso de Farmácia da UnB

**SPECTRUM**

Atribuição de forma digital por Micheline Marie M. A. Meiners  
DOI: 10.24036/revista.unb.br.2020.11.11.20167-20168  
https://repositorio.unb.br/handle/10422/2020.11.11.20167-20168

**ANEXO F – Comprovante de submissão a revista e Artigo.**

|

 **The International Journal of Biological Markers**

**Home**



**Review**

Submission Confirmation  Print

---

**Thank you for your submission**

---

**1 Submitted to**  
The International Journal of Biological Markers

**2 Manuscript ID**  
JBM-21-0600

**3 Title**  
NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism influence in the Papillary Thyroid Cancer patients' quality of life

<https://mc.manuscriptcentral.com/ijbmb> 30/2

02/12/2021 19:47

~~Sistema de Avaliação~~**4 Authors**

Pereira, Alexandre FRATELLI, CAROLINE

Cardoso Duarte, Ligia Souza, Jéssica Morais, Rafael

Sobrinho, Alaor

~~de Souza Silva, Calliandra de Oliveira, Jamila~~~~Silva, Izabel~~**5 Date Submitted**

02-Dec-2021

---

---

[Author Dashboard](#)



### NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism influence in the Papillary Thyroid Cancer patients' quality of life

Journal:	<i>The International Journal of Biological Markers</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pereira, Alexandre; Universidade de Brasília, FRATELLI, CAROLINE, Universidade de Brasília, Cardoso Duarte, Lígia; Universidade de Brasília, Souza, Jéssica; University of Brasília, Morais, Rafael; Universidade de Brasília, Sobrinho, Alaor; Imagens Médicas de Brasília de Souza Silva, Calliandra; Universidade de Brasília, de Oliveira, Janila; Universidade de Brasília, Silva, Izabel; Universidade de Brasília.
Keywords:	Neuropeptide Y, NPY -399 T/C (rs16147) polymorphism, Papillary thyroid cancer, World Health Organization's Quality of Life <a href="#">Bref</a>
Abstract:	Neuropeptide Y (NPY) is a polypeptide involved in several physiological processes in the central and peripheral nervous systems. NPY counterbalances the excitatory responses to stressors promoted by norepinephrine, resulting in anxiolytic action, but it has also been associated with the modulation of tumor progression, especially in cancers related to the endocrine system. The functional NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism, which results in alteration neuropeptide expression, might affect papillary thyroid cancer (PTC) patients' progression, clinical characteristics, and their quality of life. This observational study collected the biological sample and medical records from 19 research participants of both sexes (mean age: 45 years $\pm$ 12 years) diagnosed with papillary thyroid carcinoma (PTC) undergoing iodine therapy (I131) after thyroidectomy. The World Health Organization's Quality of Life <a href="#">Bref</a> instrument was also used to determine the patients' quality of life (QoL). Although NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism did not correlate to PTC patients'

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

	progression and clinical characteristics, PTC patients analyzed had a reasonable quality of life (QoL) scores, and those with TT genotype had the highest mean scores in the QoL assessment. Hence, physiological/genetic context might be essential for the proper management of PTC patients. Additional studies are necessary to further the understanding of neuropeptide Y's role in PTC and its connection to patients' QoL.
--	--

SCHOLARONE™  
Manuscripts

- 1  
2  
3 **NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism influence in**  
4 **the**  
5 **Papillary Thyroid Cancer patients' quality of life**  
6  
7  
8  
9  
10 **NPY gene and quality of life in cancer patients.**

11 Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira<sup>1</sup>, Caroline Ferreira Fratelli<sup>1</sup>, Ligia  
12 Canongia de Abreu Cardoso Duarte<sup>1</sup>, Jessica Nayane Gomes de Souza<sup>1</sup>, Rafael  
13 Martins de Moraes<sup>2</sup>, Alaor Barra Sobrinho<sup>2</sup>, Calliandra Maria de Souza Silva<sup>3</sup>,  
14 Jamila Reis de Oliveira<sup>1</sup>, Izabel Cristina Rodrigues da Silva<sup>3</sup>.

- 15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25 1. Postgraduate Program in Health Sciences and Technologies, University of  
26 Brasilia, Brasilia, DF, Brazil;  
27  
28 2. Medical Images of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil;  
29 3. University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil.

30  
31  
32  
33  
34 **Corresponding author:**

35  
36 Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

37  
38 Adress: University Campus, s/n, Metropolitan Center, Brasilia-DF, 72220-275

39  
40  
41  
42 Phone: +55 (61) 3107-8400

43  
44  
45  
46 **Abstract**

47  
48  
49 Neuropeptide Y (NPY) is a polypeptide involved in several physiological  
50 processes in the central and peripheral nervous systems. NPY counterbalances  
51 the excitatory responses to stressors promoted by norepinephrine, resulting in  
52 anxiolytic action, but it has also been associated with the modulation of tumor  
53 progression, especially in cancers related to the endocrine system. The functional  
54 *NPY* -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism, which results in  
55 alteration neuropeptide expression, might affect papillary thyroid cancer (PTC)  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

patients' progression, clinical characteristics, and their quality of life. This observational study collected the biological sample and medical records from 19 research participants of both sexes (mean age: 45 years  $\pm$  12 years) diagnosed with papillary thyroid carcinoma (PTC) undergoing iodine therapy (I131) after thyroidectomy. The World Health Organization's Quality of Life Bref instrument was also used to determine the patients' quality of life (QoL). Although *NPY*-399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism did not correlate to PTC patients' progression and clinical characteristics, PTC patients analyzed had a reasonable quality of life (QoL) scores, and those with TT genotype had the highest mean scores in the QoL assessment. Hence, physiological/genetic context might be essential for the proper management of PTC patients. Additional studies are necessary to further the understanding of neuropeptide Y's role in PTC and its connection to patients' QoL.

**Keywords:** Neuropeptide Y; *NPY* -399 T/C (rs16147) polymorphism; Papillary thyroid cancer; World Health Organization's Quality of Life Bref.

## 32 Introduction

Neuropeptide Y (NPY) is one of the most abundant neuropeptides in the brain and is involved in several physiological processes in the central and peripheral nervous system<sup>1-3</sup>. The *NPY* gene is found on chromosome 7 (7p15.3)<sup>4</sup> and the two most cited single nucleotide polymorphisms (SNPs) are -399 T/C (rs16147) in the promoter region and a non-synonymous polymorphism +1128 T/C (rs16139) in exon 2<sup>5,6</sup>. Studies have observed that the polymorphism in promoter region at -399 T/C results in altered neuropeptide expression - i.e., individuals having a C allele implies decreased mRNA expression in post-mortem brain and lymphoblasts<sup>7</sup> and lower NPY serum levels<sup>8</sup>.

NPY counterbalances the excitatory responses of stressors promoted by norepinephrine resulting in an anxiolytic action<sup>9</sup>. Due to its anti-stress effects, NPY has been considered a protective factor against developing post-traumatic stress disorder and depression<sup>10,11</sup>. Conversely, NPY has also been associated with the modulation of tumor progression<sup>12</sup>, especially in cancers related to the endocrine system, such as neuroendocrine tumors<sup>13</sup>, breast<sup>14</sup> and prostate

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

cancer<sup>15,16</sup>. In these tumors, the findings point to overexpression of NPY receptors, NPY-related peptides, or both<sup>17</sup>. Thus, research into the role of the NPY peptide family in endocrine tumors' biology can help clarify some aspects of the tumor pathophysiology and indicate new diagnostic markers and therapeutic approaches.

Among the cancers that affect human beings, thyroid cancer is the most common endocrine neoplasm worldwide and the incidence of this disease in higher-income countries has been increasing; the causes appear to be complex and multifactorial<sup>18</sup>. Papillary thyroid cancer (PTC), the most common type, has the highest cure rate among patients<sup>19</sup>. Genetic alterations influence this pathology emergence and, therefore, might also affect its treatment<sup>20-22</sup>. In this context, patients may have a good or bad prognosis with a greater or lesser degree of impairment in their quality of life (QoL) depending on specific genetic alterations, both pre and postoperatively, without accounting for the emotional stress<sup>23,24</sup>. A cancer diagnosis brings substantial modifications in the patients' way of life, with physical and emotional changes due to discomfort, pain, disfigurement, dependence, and loss of self-esteem and QoL<sup>25</sup>. Patients will also have to face different types of treatment for the disease, such as surgery (thyroidectomy), radioactive iodine therapy, hormone replacement, radiotherapy, and chemotherapy, often associated with adverse side effects, and having a certain amount of stress resilience might help the patients tolerate the treatments<sup>26-28</sup>.

Thus, this study investigated whether the polymorphism in *NPY* -399 T/C (rs16147) could be a factor associated with PTC patients' progression and clinical characteristics, especially with their quality of life.

## 51 **Material and methods**

### *Sample description and Ethics Committee approval*

52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

After the research protocol's approval by the UNICEUB Ethics Committee, under number 57382416.60000.0023, and all participants signed the Free and Informed Consent Form (FICF), this observational study collected the biological

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

sample and medical records from research participants between June and December 2017. In 2019, we applied the World Health Organization's Quality of Life Bref (WHOQOL-Bref) questionnaire to determine the patients' quality of life (QoL). The research sample consisted of 19 patients of both sexes (mean age 45 years  $\pm$  12 years) diagnosed with papillary thyroid carcinoma (PTC), undergoing iodine therapy (I131) after thyroidectomy.

#### *Inclusion and Exclusion Criteria*

Patients of both sexes, over 18 years, diagnosed with thyroid cancer (TC) and who underwent iodine therapy (I131) at the Medical Imaging Service of Brasília (IMEB) constituted the inclusion criteria. Research participants were excluded if they were under 18 years, diagnosed with thyroid cancer but not eligible for iodine therapy, refused to participate in the research, or their legal representatives did not consent.

#### *DNA extraction and genotyping*

For laboratory analysis, we collected 5 mL of whole blood by venipuncture in PTC patients that underwent thyroidectomy - the first collection being prior to treatment with the radiopharmaceutical Sodium Iodide (I131). The collected biological sample was distributed in evacuated tubes with EDTA as the anticoagulant, as required in the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'s H1-A3 standard.

Subsequently, DNA was extracted from peripheral blood using the Invisorb Spin Blood Mini Kit (250) from Invitex (catalog #CA10-0005, lot #1031100300, Germany). The DNA concentration obtained was estimated by a spectrophotometer (NANODROP Technologies Inc., Wilmington, DE, USA). The average concentration achieved was 20 ng/ $\mu$ L. The DNA obtained was stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until the moment of analysis.

The research participants' *NPY* -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism was amplified by polymerase chain reaction (PCR) using the following primers: 5' - TTCCTACTCCGGCACCCAGTGAG -3 (forward) and 5'-

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

GGGCTTTTATGGAGCTTCCTCGC -3' (reverse). The amplification process followed these thermocycling conditions: 95°C for 5 minutes (initial denaturation), followed by 39 cycles of 95°C for 30 sec, 61°C for 30 sec, and 72°C for 30 sec. The final extension was at 72°C for 10 minutes. This PCR reaction generates a 402-base pair (bp) fragment<sup>29</sup>.

After the PCR, the fragment was digested using the *Acl*I restriction enzyme (Thermo Fisher) and incubated for 2 hours at 37°C. The CC genotype presented a profile with a 365 bp fragment, the CT with two 365 and 388 bp fragments, and the TT, a 388 bp fragment.

#### *Clinical features*

The patients' clinical data were obtained through a review of medical records. These clinical data report tumor staging, hormones levels, age, sex, radiopharmaceutical dose received.

#### *Quality of life assessment*

The World Health Organization's Quality of Life Bref (WHOQOL-Bref) instrument is a questionnaire that assesses the quality of life (QoL). The WHOQOL-Bref comprises 26 questions. Two general QoL questions deal with how the individual assesses their own QoL and how satisfied he/she is with his/her health. The others represent QoL facets and are divided into four domains: "physical" (e.g., physical pain or discomfort, energy and fatigue, sleep and rest, medication/treatment dependence, mobility, daily life activities, work capability); "psychological" (e.g., positive and negative feelings, spirituality/personal beliefs, learning/memory/concentration, acceptance of body image and appearance, self-esteem); "social relationships" (e.g., personal relationships, sexual activity, social support/support); and "environment" (e.g., physical safety, physical environment, financial resources, new information/skills, recreation and leisure, home environment, healthcare, transport)<sup>30,31</sup>.

The WHOQOL-Bref questions are formulated for answers given in a 1 to 5 Likert-type scales: intensity ("nothing" to "extremely"); capacity ("nothing" to "completely"); frequency ("never" to "always"); and evaluation ("very dissatisfied"

1  
2  
3  
4  
5 to "very satisfied"; "very bad" to "very good"). Each domain's scores are  
6 transformed into a scale from 0 to 100 and expressed in terms of means, as per  
7 the WHOQOL team's manual, with higher overall means suggesting a better QoL  
8 perception.  
9

#### 10 11 12 *Statistical analysis*

13  
14  
15  
16  
17  
18 Clinical characteristics' association with each genotype was analyzed by  
19 the chi-square and Fisher's exact test with an adopted significance level of 5%.  
20 For quantitative clinical variables that did meet data normality requirements, tests  
21 to compare means were performed. The statistical program used was SPSS  
22 (version 28.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).  
23  
24

### 25 26 27 **Results**

#### 28 29 30 *Reliability of the WHOQOL-Bref instrument and its domains' score*

31  
32  
33  
34 The WHOQOL-Bref instrument used in this research showed high internal  
35 consistency for the sample, with a 0.863 Cronbach's alpha demonstrating  
36 satisfactory reliability. The domains' means scores were 74.01 points in the  
37 environmental, 75.22 points in the psychological, 77.19 points in the social  
38 relationships, and 62.78 points in the physical domain. The resulting overall score  
39 was 71.66 points; these values indicate reasonable satisfaction of the subjects  
40 regarding aspects related to their quality of life (QoL).  
41  
42  
43

#### 44 45 46 47 48 *NPY -399 T/C (rs16147) promoter polymorphism and the research participants'* 49 *clinical characteristics*

50  
51  
52  
53 The 19 participants' genotype distribution regarding the NPY -399 T/C  
54 polymorphism was 36.8% for TT (ancestral homozygous) and TC genotypes,  
55 each genotype with seven (7) individuals, and 26.4% for CC genotype, with five  
56 (5) individuals. When associating the participants' genotypic profile with their  
57 clinical characteristics, we observed statistical differences in the WHOQOL-Brefs.  
58  
59  
60

physical, psychological and social relationships domains means scores and the general assessment, with the highest average scores achieved in individuals with the TT genotype (Tables 1). Nonetheless, the genetic profile did not correlate with the mean values of hormonal levels, age, BMI (Body Mass Index), nor the radiopharmaceutical dose administered; and it also was not associated with the patients' tumor staging nor sex (Table 2).

**Table 1** - Research participants' means, standard error of means (SE), and P-values of their WHOQOL-Bref assessment and clinical characteristics per the genotype distribution.

Source	NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism						P-value	
	TT (n=7)		TC (n = 7)		CC (n=5)			
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE		
Physicist	80.81 a	1.99	70.20 a,b	2.03	55.42 b	6.04	0.037*	
WHOQOL -	Psychological	88.09 a	2.16	83.33 a	2.29	64.67 b	2.74	0.004*
	Social relationships	89.52 a	1.95	79.99 a,b	1.53	73.33 b	1.87	0.008*
	Environment	86.07	1.55	78.57	3.86	70.5	1.74	0.106
	QoL self-assessment	91.42 a	1.58	78.57	2.45	64.00 b	5.28	0.014*
	General	85.93 a	1.25	77.00 a,b	2.05	64.92 b	2.72	0.003*
Medical	[Thyroglobulin] ng/mL	101.41	51.12	8.09	2.79	9.68	2.96	0.409
	[TSH] $\mu$ UI/mL	79.8	16.79	50.78	10.06	105.68	6.75	0.169
	Age	45.6	2.62	50.1	2.75	36.6	2.32	0.154
	Body Mass Index (BMI)	26.28	1.63	30.72	1.16	29.13	1.54	0.432
	Dose (mCi)	128.6	9.02	128.6	9.02	160	12.57	0.407

\*p<0.05, One-way ANOVA; Means denoted by different letters indicate significant differences between genotypes (p < 0.05)

different letters indicate significant differences between genotypes (p < 0.05)

**Table 2-** Research participants' characteristics frequency distribution according to genotype.

	NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism						P	
	TT (n=7)		TC (n = 7)		CC (n=5)			
	N	%	N	%	N	%		
Antithyroglobulin (IU/mL)	<20	4	80.00%	3	75.00%	3	60.00%	0.769
	>20	1	20.00%	1	25.00%	2	40.00%	
T status	T1+T2	2	66.70%	2	50.00%	2	100.00%	0.472
	T3+T4	1	33.30%	2	50.00%	0	0.00%	
N0		0	0.00%	1	50.00%	0	0.00%	0.392
N status	NA	2	100.00%	1	50.00%	1	100.00%	
M0		0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	NA
M status	NA	0	0.00%	1	100.00%	1	100.00%	
Female		4	57.10%	5	71.40%	3	60.00%	0.845
Male		3	42.90%	2	28.60%	2	40.00%	
Dose (mCi)	50	1	14.30%	0	0.00%	0	0.00%	0.276
	100	1	14.30%	4	57.10%	1	20.00%	
	150	5	71.40%	2	28.60%	3	60.00%	
	200	0	0.00%	1	14.30%	0	0.00%	
250	0	0.00%	0	0.00%	1	20.00%		

NA = not applicable

## Discussion

The present study relates quality of life (QoL) characteristics to the neuroprotein Y (NPY) polymorphism in the promoter region (-399 T/C; rs16147) in participants with papillary thyroid carcinoma (PTC) undergoing iodine therapy (I131) after thyroidectomy, with the TT genotype participants having the highest mean scores in the World Health Organization's Quality of Life Brief (WHOQOL-Bref) instrument that assesses the QoL, analyzing its general assessment (self-assessment) and four domains - physical, psychological, social relationships, and environment.

The genetic background of NPY protein expression has been associated with the feeling of well-being and might explain this result. In neuropsychiatry, NPY has been implicated in mood regulation, emotional processing, and stress resilience. Yehuda and colleagues <sup>32</sup> demonstrated this possible connection

1  
2  
3  
4 between NPY and high coping and resilience as individuals who had past post-  
5 traumatic stress disorder (PTSD) but currently have no symptoms have  
6 significantly higher NPY serum levels<sup>32</sup>. Furthermore, Gan and colleagues<sup>33</sup>  
7 reported that TT genotype individuals increased their vagal control when exposed  
8 to high stress, modifying their autonomic vagal activity; this supports the NPY  
9 gene's role in increasing resilience<sup>34</sup>.

10  
11  
12  
13  
14 The present study reveals that the QoL analysis might be critical for a  
15 patient's survival, especially in the long term, by assessing the patient's  
16 resilience. Interestingly, the rs1614 / polymorphism profile seems to influence the  
17 individual's perception of their social, physical, and emotional contexts regardless  
18 of the rs16147 polymorphism being unrelated to other clinical characteristics,  
19 such as BMI, thyroglobulin and TSH levels, tumor staging, and the amount of  
20 radiopharmaceutical dose administered to the patient.

21  
22  
23  
24  
25  
26 In the literature, genetic variations in the NPY system are associated with  
27 obesity<sup>35</sup>, though similar to the present study, Luis and colleagues<sup>36</sup> did not find  
28 a correlation between the rs16147 polymorphism and higher BMI (Body Mass  
29 Index) mean values<sup>36</sup>.

30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
Jazar and colleagues<sup>29</sup> showed that, regarding the rs16147  
polymorphism, the highest TSH level found in type 2 diabetes patients was in  
those with CC genotype followed by the TC, with the lowest level being in the TT  
genotype<sup>29</sup>. Contrarily, our study found no association between TSH levels with  
this polymorphism, probably due to alterations in TSH levels of patients who  
underwent thyroidectomy, to the point that sometimes replacement therapy is  
recommended for patients with elevated postoperative TSH levels to stop  
stimulating the gland.

Finally, the NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism was  
unassociated with tumor staging or the radiopharmaceutical dose administered.  
The NPY system has vital interactions with the immune system, as reviewed by  
Wheway and colleagues<sup>37,38</sup>, suggesting that NPY family peptides and Y  
receptors can influence cancer progression by modifying immune functions<sup>37,38</sup>.  
However, notably few data were recorded for PTC patients' tumor staging, which  
represented a limitation to this study.

### 3 Conclusion

PTC patients analyzed had a reasonable quality of life (QoL) scores, and patients with the TT genotype of NPY -399 T/C (rs16147) promoter region polymorphism had the highest mean scores in the World Health Organization's Quality of Life Bref instrument. This study demonstrates that the physiological/genetic context can be related to the feeling of well-being and considers this detail essential for the good prognosis of cancer treatment as it might influence how the patients respond and deal with medical recommendations. Thus, further studies with a larger number of participants and different ethnicity involving the neuropeptide Y's role in PTC's progression and patients' QoL assessments can contribute to understanding and prescribing proper management for PTC patients.

### 29 Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### 35 Acknowledgments

The Coordination for the Higher Education Personnel Improvement Brazil (CAPES) supported this work: Financing Code 001 (Students' Scholarships).

### Funding

The author(s) received the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Coordination for the Higher Education Personnel Improvement (CAPES - Financing Code 001, N° 0004/2021), Graduate Deanship (DPG)/UnB and Research and Innovation Dean (DPI)/UnB.

### References

1. Medeiros M dos S, Turner AJ. Metabolism and functions of neuropeptide Y. *Neurochem Res* 1996; 21: 1125–1132.
2. Urban JH. Neuropeptide Y and amygdala circuitry: Modulation of stress-related behavior. *Handb Behav Neurosci* 2020; 26: 141–159.
3. Hallberg M. Neuropeptides: Metabolism to Bioactive Fragments and the Pharmacology of Their Receptors. *Med Res Rev* 2015; 35: 464–519.
4. Takeuchi T, Gumucio DL, Tamada T, et al. Genes encoding pancreatic polypeptide and neuropeptide Y are on human chromosomes 17 and 7. *J Clin Invest* 1986; 77: 1038–1041.
5. Thorsell A, Mathé AA. Neuropeptide Y in alcohol addiction and affective disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 178.
6. Karvonen MK, Pesonen U, Koulou M, et al. Association of a leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide of neuropeptide Y with high serum cholesterol and LDL cholesterol levels. *Nat Med* 1998; 1434–1437.
7. Zhou Z, Zhu G, Han AR, et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 2008; 452: 997–1001.
8. Shah SH, Freedman NJ, Zhang L, et al. Neuropeptide Y Gene Polymorphisms Confer Risk of Early-Onset Atherosclerosis. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000318.
9. Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides* 2016; 55: 99–109.
10. Eaton K, Sallee F, Sah R. Relevance of Neuropeptide Y (NPY) in Psychiatry. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 1645–1659.
11. Sah R, Geraciotti TD. Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 646–655.
12. Skibola DR, Smith MT, Bracci PM, et al. Polymorphisms in Ghrelin and Neuropeptide Y Genes Are Associated with Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2005; 14: 1251–1256.
13. Waeber G, Hurlimann J, Nicod P, et al. Immunolocalization of neuropeptide Y in human pancreatic endocrine tumors. *Peptides* 1995; 16: 921–926.

14. Reubi JC, Gugger M, Waser B, et al. Mediated Effect of Neuropeptide Y in Cancer: Breast Carcinomas as Targets. *Cancer Res*; 61.
15. Ruscica M, Dozio E, Motta M, et al. Role of neuropeptide Y and its receptors in the progression of endocrine-related cancer. *Peptides* 2007; 28: 426–434.
16. Mack D, Hacker GW, Hauser-Fronberger C. Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) and Neuropeptide Tyrosine (NPY) in Prostate Carcinoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 317–318.
17. Zhang L, Bijker MS, Herzog H. The neuropeptide Y system: Pathophysiological and therapeutic implications in obesity and cancer. *Pharmacol Ther* 2011; 131: 91–113.
18. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 16: 17–29.
19. Limaem F, Rehman A, Mazzone T. Papillary Thyroid Carcinoma. 2021.
20. Zhang K, Liu J, Li C, et al. Identification and validation of potential target genes in papillary thyroid cancer. *Eur J Pharmacol* 2019; 15: 217–225.
21. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci* 2019; 16: 450.
22. Kim K, Jeon S, Kim TM, et al. Immune Gene Signature Delineates a Subclass of Papillary Thyroid Cancer with Unfavorable Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 494.
23. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1856–1883.
24. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, et al. Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1292.
25. Bottomley A. The Cancer Patient and Quality of Life. *Oncologist* 2002; 7: 120–125.
26. Husson O, Haak HR, Oranje WA, et al. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 544–554.
27. Choi Y, Lee JH, Kim YH, et al. Impact of Postthyroidectomy Scar on the Quality of Life of Thyroid Cancer Patients. *Ann Dermatol* 2014; 26: 693–

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 699.
28. Nickel B, Tan T, Cvejic E, et al. Health-Related Quality of Life After Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer and Association With Type of Surgical Treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 124: 231–238.
  29. Al-Barzanji SJA, Al-Darraj MNJ. Relationship between NPY gene polymorphism in rs16147 region and some physiological variables in type 2 diabetic patients in Al-Anbar province – Iraq. *Pharm Sci Res* 2019; 11: 140–143.
  30. World Health Organization, Division of Mental Health. *WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version*, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529> (1996).
  31. Harper A, Power M, Orley J, et al. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 1998; 28: 551–558.
  32. Yehuda R, Brand S, Yang RK. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: Relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 660–663.
  33. Gan Y, Chen Y, Han X, et al. Neuropeptide Y Gene × Environment Interaction Predicts Resilience and Positive Future Focus. *Appl Psychol Heal Well-Being* 2019; 11: 438–458.
  34. Chang HA, Fang WH, Chang TC, et al. Association of neuropeptide Y promoter polymorphism (rs16147) with perceived stress and cardiac vagal outflow in humans. *Sci Rep* 2016; 6: 1–8.
  35. Katus U, Villa I, Ringmets I, et al. Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study. *Peptides* 2021; 129: 170524.
  36. Luis DA, Izaola O, Primo D, et al. Polymorphism rs16147 of the Neuropeptide Y Gene Modifies the Response of Cardiovascular Risk Biomarkers and Adipokines to Two Hypocaloric Diets. *Lifestyle Genomics* 2017; 10: 63–72.
  37. Wheway J, Herzog H, Mackay F. NPY and receptors in immune and inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 1743–1752.

1  
2  
3  
key  
4  
5  
453–458.  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

38. Wheway J, Herzog H, Mackay F. The Y1 receptor for NPY: a modulator of the adaptive immune system. *Peptides* 2007; 28:

For Peer Review

## The impact of NOS3 gene polymorphism on papillary thyroid cancer susceptibility in patients undergoing radioiodine therapy

The International Journal of Biological Markers  
1-5  
© The Author(s) 2020  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1724600820961787  
journals.sagepub.com/home/ijbm



Adara Rodrigues Damasceno Cerqueira<sup>1</sup>, Caroline Ferreira Fratelli<sup>2</sup> ,  
Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte<sup>2</sup>,  
Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira<sup>2</sup>, Rafael Martins de Morais<sup>1</sup>,  
Alaor Barra Sobrinho<sup>3</sup>, Calliandra Maria de Souza Silva<sup>1</sup>,  
Izabel Cristina Rodrigues da Silva<sup>1</sup>, and Jamila Reis de Oliveira<sup>1</sup>

### Abstract

Thyroid cancer is the most common endocrine cancer in the world. Noting that the *NOS3* gene polymorphism interferes with nitric oxide production, this study aims to identify and analyze the *NOS3* gene polymorphism in the intron 4 region in patients with papillary thyroid cancer. A case-control study was conducted with 31 papillary thyroid cancer patients of both genders who underwent thyroidectomy and treatment with sodium iodide radiopharmaceutical (131I) compared with 81 control patients. Through papillary thyroid cancer, the results were observed, compiled, and analyzed using SPSS version 25.0. The significance level of 5% was adopted. Genotypic frequencies of healthy subjects were in the Hardy-Weinberg equilibrium ( $P = 0.503$ ). There was a significant genotypic difference between papillary thyroid cancer and healthy individuals ( $P < 0.001$ ). The BB genotype conferred a protective factor for papillary thyroid cancer ( $P < 0.001$ , odds ratio (OR) 0.16; 95% confidence interval (CI) 0.06, 0.42), while the presence of the A allele appears to be a risk factor for papillary thyroid cancer ( $P < 0.001$ , OR 3.54; 95% CI 1.86, 6.73). The intron 4 polymorphism of the *NOS3* gene was associated with susceptibility to papillary thyroid cancer. Thus, future research into the effects of this polymorphism is essential.

### Keywords

Genetic polymorphism, thyroid gland neoplasms, thyroidectomy, nitric oxide

Date received: 1 June 2020; revised: 9 August 2020; accepted: 7 September 2020

### Introduction

Thyroid cancer is the most common endocrine cancer in the world.<sup>1</sup> In Brazil, 9610 new cases—in which 1570 were male and 8040 were female—are predicted for the 2018–2019 biennium. Therefore, the frequency of this carcinoma is observed three times more in women than men.<sup>2</sup>

Thyroid neoplasms are classified histologically by their shape, which is subdivided into tumors derived from follicular cells (papillary, follicular, and anaplastic carcinoma) and parafollicular or C cells (medullary carcinoma).<sup>3</sup> Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common (80%) and has the highest cure rate in patients. It is also quite common in women 30–50 years old. Derived from

the follicular epithelium, this type of cancer invades the lymphatic system, generating multifocality and lymph node metastases.<sup>4</sup>

Nitric oxide (NO) is a radical and acts as a biological mediator in various processes, including the blood flow

<sup>1</sup>University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Health Sciences and Technologies, University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil

<sup>3</sup>Medical Images of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil

#### Corresponding author:

Izabel Cristina Rodrigues da Silva, University of Brasilia, University Campus, s/n, Metropolitan Center, Brasilia, DF 72220-275, Brazil.  
Email: belbiomedica@gmail.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

## BAX gene (–248 G > A) polymorphism in a sample of patients diagnosed with thyroid cancer in the Federal District, Brazil

The International Journal of Biological  
Markers

1–6

© The Author(s) 2021

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/17246008211057576

journals.sagepub.com/home/jbm



Ligia C.A. Cardoso-Duarte<sup>1</sup> , Caroline F. Fratelli<sup>1</sup> , Alexandre S.R. Pereira<sup>1</sup>, Jéssica Nayane Gomes de Souza<sup>1</sup>, Renata de Souza Freitas<sup>2</sup>, Rafael Martins de Moraes<sup>3</sup>, Alaor Barra Sobrinho<sup>4</sup>, Calliandra M. Sousa Silva<sup>5</sup> , Jamila Reis de Oliveira<sup>5</sup> , Diêgo Madureira de Oliveira<sup>1</sup> and Izabel Cristina R. Silva<sup>1</sup> 

### Abstract

**Introduction:** Papillary thyroid cancer corresponds to approximately 1% of all carcinomas; nevertheless, it is the most prevalent endocrine neoplasm in the world. Studies reveal that the *BAX* (–248 G > A) polymorphism may be associated with negative regulation of *BAX* gene transcription activity, causing a decrease in its protein expression.

**Objective:** The present study aimed to describe the genotype and allele frequencies of *BAX* single nucleotide polymorphisms (–248 G > A) (rs4645878) in the research patients, and to associate its presence with susceptibility to papillary thyroid cancer.

**Methods:** This case-control study was conducted with 30 patients with papillary thyroid cancer. For the evaluation of genetic polymorphisms, the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique was employed. Allele and genotype frequencies were estimated using the SPSS program, and significant associations were considered when  $p < 0.05$ .

**Results:** There was a significant genotypic difference between papillary thyroid cancer and the control group ( $p = 0.042$ ). The GG genotype provided a protective factor for papillary thyroid cancer ( $p = 0.012$ , odds ratio (OR) = 0.313; confidence interval (CI) = 0.123–0.794). Likewise the G allele was a protective factor for papillary thyroid cancer ( $p = 0.009$ ; OR = 0.360; CI = 0.163–0.793). The *BAX* gene polymorphism (–248 G > A) was associated with papillary thyroid cancer.

**Conclusion:** *BAX* (–248 G > A) GG genotype carriers, or at least one mutated allele, was associated with papillary thyroid cancer in the Brazilian population studied, and the G allele presence is considered a protective factor against papillary thyroid cancer occurrence.

### Keywords

Genetic polymorphism, thyroid gland neoplasm, *BAX*, cancer

Date received: 7 June 2021; revised: 8 October 2021; accepted 18 October 2021

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde - Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

<sup>2</sup>Centro Universitário do Distrito Federal (UDF), Brasília, DF, Brazil

<sup>3</sup>Hospital Sírio-Libanês, Brasília, DF, Brazil

<sup>4</sup>Imagens Médicas de Brasília (IMEB), Brasília, DF, Brazil

<sup>5</sup>Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

### Corresponding author:

Ligia C.A. Cardoso-Duarte, Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde - Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil.

Email: ligia.canongia@gmail.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access page (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).