

Associação do polimorfismo genético da Cromogranina A com pacientes portadores de câncer de tireoide

Association of chrogranin A (CHGA) genetic polymorphism with patients with thyroid câncer

Asociación del polimorfismo genético de la crogranina A (CHGA) con pacientes con câncer de tiroides

Bruna Rodrigues Gontijo¹, Isabella Maria Leite e Silva², Isabella Possatti³, Caroline Ferreira Fratelli⁴, Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte⁵, Rafael Martins de Moraes⁶, Jamila Reis de Oliveira⁷, Izabel Cristina Rodrigues da Silva⁸

Como citar: Gontijo BR, Silva IML, Possatti I, Fratelli CF, Duarte LCAC, Moraes RM, et al. Associação do polimorfismo genético da Cromogranina A com pacientes portadores de câncer de tireoide. REVISA. 2022; 11(4): 630-9. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v11.n4.p630a639>

REVISA

1. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6662-7138>
2. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9792-0126>
3. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9302-2222>
4. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0511-9452>
5. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9335-999X>
6. Hospital Sírio-Libanês, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0777-9494>
7. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9577-0344>
8. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Recebido: 18/07/2022
Aprovado: 17/09/2022

RESUMO

Objetivo: Descrever a presença do polimorfismo da região codante do gene CHGA Glu264Asp e associa-lo com as características clínicas da doença. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, descritivo e de caso controle para investigar o polimorfismo da CHGA Glu264Asp por meio de amostras de sangue de 53 indivíduos sendo o grupo caso, formado por 23 pacientes, de ambos os sexos, que sofreram a tireoidectomia e foram submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (I131). Para a genotipagem foi utilizada a técnica PCR-RFLP. Foi adotado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Houve diferença estatística significativa na distribuição alélica entre indivíduos com câncer papilífero da tireoide e os saudáveis. Com tudo, a presença do alelo G é um fator de risco para o câncer papilífero da tireoide. Observou-se uma correlação entre o genótipo GG com o aumento do nível de TSH em pacientes que apresentavam essa patologia. **Conclusão:** Demonstrou-se que o alelo selvagem pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia tireoidiana do tipo papilar. Por ser uma doença de etiologia multifatorial, são necessários outros estudos em populações diferentes para melhor compreensão da doença.

Descritores: Cromogranina A; Polimorfismo Genético; Neoplasias da Glândula Tireoide.

ABSTRACT

Objective: To describe the presence of polymorphism of the codante region of the CHGA Glu264Asp gene and to associate it with the clinical characteristics of the disease. **Method:** This is a cross-sectional, descriptive and case-control study to investigate chga glu264Asp polymorphism through blood samples from 53 individuals, consisting of 23 patients of both sexes who underwent thyroidectomy and underwent treatment with the Radiopharmaceutical Sodium Iodide (I131). Pcr-RFLP technique was used for genotyping. The significance level of 5% was adopted. **Results:** There was a statistically significant difference in the allelic distribution between individuals with papillary thyroid cancer and healthy individuals. With everything, the presence of the G allele is a risk factor for papillary thyroid cancer. A correlation was observed between the GG genotype and the increased level of TSH in patients with this pathology. **Conclusion:** It was shown that the wild allele may be a risk factor for the development of the thyroid neoplasm of the papillary type. As it is a disease of multifactorial etiology, further studies in different populations are needed to better understand the disease.

Descriptors: Chromogranin A; Genetic Polymorphism; Neoplasms of the Thyroid Gland.

RESUMEN

Objetivo: Describir la presencia de polimorfismo de la región codante del gen CHGA Glu264Asp y asociarlo con las características clínicas de la enfermedad. **Método:** Estudio transversal, descriptivo y de casos y controles para investigar el polimorfismo chga glu264Asp a través de muestras de sangre de 53 individuos, constituido por 23 pacientes de ambos sexos sometidos a tiroidectomía y tratamiento con yoduro de sodio radiofarmacéutico (I131). Se utilizó la técnica Pcr-RFLP para el genotipado. Se adoptó el nivel de significancia del 5%. **Resultados:** Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la distribución alélica entre individuos con cáncer papilar de tiroides e individuos sanos. Con todo, la presencia del G allele es un factor de riesgo para el cáncer papilar de tiroides. Se observó una correlación entre el genotipo GG y el aumento del nivel de TSH en pacientes con esta patología. **Conclusión:** Se demostró que el alelo selvaje puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia tiroidea del tipo papilar. Como es una enfermedad de etiología multifactorial, se necesitan más estudios en diferentes poblaciones para comprender mejor la enfermedad.

Descritores: Cromogranina A; Polimorfismo Genético; Neoplasias de la glándula tiroides

ORIGINAL

Introdução

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina mais comum e o aumento da sua incidência tem sido constatada, em diversos países, nas últimas décadas¹. No ano de 2014, a neoplasia de tireoide foi o câncer mais diagnosticado na Coreia, seguido de câncer de estômago, colorretal, pulmão e mama². Nos Estados Unidos, a incidência de pacientes diagnosticados com esta neoplasia, entre o período de 1974-2013, aumentou 3% ao ano.³ No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2018), foi estimado, para o biênio 2018-2019, 1.570 casos novos de câncer de tireoide no sexo masculino e 8.040 para o sexo feminino. Enquanto, para o risco foi estimado, 1,49 casos a cada 100 mil homens e 7,57 casos a cada 100 mil mulheres.⁴ Este aumento, no número de incidência das neoplasias tireoidianas, deve-se a uma ampliação de agentes cancerígenos ambientais, médicos e sociais, além do aumento na triagem e no diagnóstico da patologia.⁵

O câncer de tireoide, por sua vez, é classificado pela sua forma histológica, subdividindo-se em tumores derivados das células foliculares (carcinoma papilar, folicular e anaplásico) e das células C ou parafoliculares (carcinoma medular). Para tanto, o carcinoma papilar da tireoide (CPT) é o subtipo mais comum e apresenta o melhor prognóstico geral.⁶

A investigação inicial de qualquer nódulo tireoidiano recém-descoberto deve incluir um nível sérico de hormônio estimulador da tireoide (TSH), pois permite a diferenciação entre nódulos funcionais e não funcionais. Caso haja alteração no TSH, deve ser realizado uma ultrassonografia da tireoide para verificar a funcionalidade do nódulo. Entretanto, os nódulos não funcionais exigirão o uso de aspiração por agulha fina (PAAF) para avaliação citológica. Os tratamentos variam de acordo com o estágio e o tipo do câncer e incluem cirurgia (tireoidectomia), iodo radioativo, inibidores de tirosina quinase (TKIs) e radiação externa do feixe.⁷

A Cromogranina A (CHGA) é um membro da família cromogranina-secretogranina, referida de forma abreviada como graninas, que inclui um grupo de proteínas caracterizadas por seu perfil ácido geral armazenado em grânulos secretores.⁸ Seu peso molecular é de 48 kDa composto por 439 aminoácidos que são precursores de proteínas biologicamente ativas com uma ampla gama de atividades, como por exemplo as vasostatina I, parastatina, pancreastatina, secreção inibidora de catestatina de catecolaminas das células cromafinas.⁹ O gene *CHGA* humano está localizado no cromossomo 14q32.12.¹⁰ E está organizado em nove exons e sete íntrons.¹¹

Este estudo tem como objetivo verificar a distribuição do polimorfismo genético da região codante da *CHGA* Glu 264 Asp, em participantes portadores do câncer da tireoide que serão submetidos ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (I^{131}) e relacionar as manifestações clínicas da doença.

Método

Amostra e descrição

Por ser um estudo transversal, descritivo e de caso controle, a coleta da amostra dos participantes da pesquisa ocorreu entre os meses de junho a dezembro de 2017. Sendo assim, o presente estudo foi composto por dois grupos.

O grupo caso, portador do carcinoma papilífero de tireoide, foi formado por 23 participantes de ambos os sexos (média de idade 48 anos \pm 12 anos). Enquanto, o grupo controle foi composto por 33 participantes, sendo esse constituído por indivíduos saudáveis, voluntários, pareados e que não possuíam nenhum parentesco com o grupo caso.

Comitê de ética, critérios de inclusão e exclusão

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes do presente estudo, sendo que, a coleta de dados foi executada após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética do UNICEUB sob o nº 57382416.6.0000.0023.

Pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, com diagnóstico de câncer da tireoide e que foram submetidos a iodoterapia (I^{131}) no serviço de Medicina Nuclear Imagens Médicas de Brasília (IMEB) constituíram os critérios de inclusão para o grupo caso. Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram indivíduos de ambos os sexos, que não possuísem câncer e não tinham algum grau de parentesco com os pacientes do grupo caso.

Participantes de pesquisa foram excluídos, em ambos os grupos, se possuísem alguns critérios, como: idade inferior a 18 anos, diagnóstico de câncer da tireoide, porém não eram eletivos a iodoterapia, além dos que não aceitaram participar da pesquisa ou representantes legais não consentiram a participação.

Extração de DNA e genotipagem

Para a análise laboratorial, foi colhido 5 mL do sangue total por meio de uma punção venosa no grupo controle e nos portadores do câncer de tireoide que sofreram a tireoidectomia, sendo a primeira coleta anterior ao tratamento com o Radiofármaco Iodeto de Sódio (I^{131}). A amostra biológica coletada foi distribuída em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Posteriormente, o DNA foi extraído do sangue periférico com uso do Invisorb *Spin Blood Mini Kit* (250) da empresa *Invitek* (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300, Alemanha). A concentração do DNA obtido foi estimada pelo espectrofotômetro (NANODROP Technologies Inc., Wilmington, DE, USA). A concentração média alcançada foi de 20 ng/ μ L. O DNA obtido foi estocado a -20°C até o momento da análise.

Em seguida, foi realizada uma reação em cadeia da polimerase (PCR) no qual consiste na amplificação de um fragmento específico de DNA. Os primers utilizados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1- Primers utilizados na PCR

Forward	5'-TCTCTCAGGGTCTGGTGGAC-3'
Reverse	5'-GTTGAGGTCTTCGCCATCAT-3'

Para este processo de amplificação, as seguintes condições de termociclagem foram realizadas: 94°C por 5 minutos (desnaturação inicial), seguida por 40 ciclos de 94°C por 1 minuto, 50°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto. A extensão final foi realizada a 72°C por 8 minutos. O produto dessa reação gera um fragmento de 218 pares de base (pb).

Após uma PCR bem sucedida, o produto foi digerido utilizando a enzima de restrição DpnI (Thermo Fisher) e encubado por 2 horas a 37°C. O alelo G não sofreu clivagem pela enzima, tendo assim um fragmento de 218pb. O alelo A apresentou dois fragmentos de DNA, um de 177pb e outro de 41pb.

Características clínicas

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio da revisão de prontuários médicos. Esses dados clínicos descrevem o tempo do diagnóstico da doença, sistema inicialmente envolvido, história atual da doença, antecedentes patológicos, antecedentes epidemiológicos e sociais, antecedentes familiares, exames complementares.

Análise estatística

Para a análise estatística a aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. As frequências genotípicas e alélicas dos pacientes portadores do câncer papilífero da tireoide que foram submetidos a iodoterapia foram comparadas ao grupo controle por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%. Também foram calculadas Odds Ratio (OR) das frequências alélicas e genotípicas, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Quando estas variáveis clínicas eram quantitativas, os testes para comparação de medianas foram executados, quando não foram observados os requisitos de normalidade dos dados. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, 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.

Resultados

Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *CHGA* Glu264Asp no estudo caso-controle.

No estudo em questão, a frequência genotípica do polimorfismo do gene *CHGA* Glu264Asp no grupo controle estava em equilíbrio Hardy-Weinberg ($P=0,59$). A distribuição genotípica no grupo caso e controle estão descritas na Tabela 2, no qual observou-se que, a maioria dos pacientes da pesquisa (87%), que possuem câncer de tireoide do tipo papilar, manifestam o genótipo G/G. O mesmo ocorre no grupamento controle, no qual 63,6% são homozigotos dominante.

Na distribuição alélica do mesmo gene, observou-se uma diferença estatística significativa entre os grupos ($P=0,033$), sendo que a presença do alelo selvagem é um fator de risco 3 vezes maior CPT (OR=3,86).

Tabela 2 - Distribuição genotípica e alélica do gene *CHGA* Glu264Asp no grupo caso e no grupo controle

<i>CHGA</i> Glu264Asp	Grupo				P	OR	IC
	CPT		Controle				
	N	%	N	%			
GG	20	87	21	63,6	0,126	NA	NA
GA	3	13	10	30,3			
AA	0	0	2	6,1			
Total	23	100	33	100			
GG	20	87	21	63,6	0,052	3,81	(0,93-15,53)
GA + AA	3	13	12	36,4			
Total	23	100	33	100			
G	43	93,5	52	78,8	0,033*	3,86	(1,04-14,31)
A	3	6,5	14	21,2			
Total	46	100	66	100			

P<0,05; Teste qui quadrado; NA = Não se aplica

Genotipagem e suas associações com as características clínicas dos portadores de CPT submetidos a iodoterapia

A partir dos resultados obtidos, foram analisadas a relação do polimorfismo com outras características clínicas dos pacientes portadores da patologia, tais como: concentração sérica de tireoglobulina, TSH, antitireoglobulina; sexo, o IMC, além da dose administrada.

Não houve uma diferença estatística significativa do polimorfismo em questão relacionado aos valores de concentração sérica de tireoglobulina (P=0,824) e ao IMC (P=0,929). Porém, observou-se que houve uma diferença estatisticamente significativa entre o genótipo GG com o aumento da concentração sérica de TSH (P=0,047) (Tabela 3).

Tabela 3 - Mediana, Percentil 25, Percentil 75 e P-valores das variáveis tireoglobulina, TSH e IMC nos pacientes portadores de CPT, conforme o genótipo.

<i>CHGA</i> Glu264Asp	[Tireoglobulina] ng/mL			[TSH] uUI/mL			IMC (kg m ⁻²)		
	P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75
GG	0,77	2,94	20,00	65,91	95,42	121,00	23,96	26,24	31,66
GA	0,59	1,63	500,00	0,05	7,46	55,90	17,58	28,73	33,69
AA									
P-valor	0,824			0,047*			0,929		

P-valor<0,05; Teste de Mann-Whitney.

Em relação a tabela 4, acerca da concentração de antitireoglobulina, a maioria dos pacientes portadores de CPT (86,7%) que apresentam o genótipo GG, obtiveram uma concentração de ≤ 20 UI/mL. Além disso, verificou-se que a maioria dos portadores da patologia e do genótipo GG (68,4%) eram do sexo feminino, quando comparado ao masculino. Com relação a dose de radiofármaco administrada, 78,9% dos pacientes, que apresentam o genótipo GG, receberam doses ≤ 150 mCi e apenas 21,1% deste grupo com o mesmo genótipo, receberam a dose >150 mCi. Nas três características estudadas, não foram vistas diferenças estatísticas significativas.

Tabela 4 - Estudo da associação entre a distribuição da antitireoglobulina (UI/mL), sexo e dose administrada (mCi) do radiofármaco nos pacientes portadores de CPT conforme o genótipo.

		<i>CHGA Glu264Asp</i>			P	OR	IC
		GG	GA+AA				
Antitireoglobulina (UI/mL)	≤20	N	13	1	0,108 (a)	13	(0,77-219,12)
		%	86,7	33,3			
	>20	N	2	2			
		%	13,3	66,7			
Total		N	15	3			
		%	100	100			
Sexo	Feminino	N	13	2	0,999 (b)	1,08	(0,81 - 14,41)
		%	68,4	66,7			
	Masculino	N	6	1			
		%	31,6	33,3			
Total		N	19	3			
		%	100	100			
Dose administrada (mCi)	≤ 150	N	15	3	0,999 (b)	NA	NA
		%	78,9	100			
	>150	N	4	0			
		%	21,1	0			
Total		N	19	3			
		%	100	100			

(a) Teste qui quadrado; (b) Teste exato de fisher; NA= Não se aplica

Discussão

A cromogranina A (CHGA) pertence à família de proteínas dos graninos que são comuns nos tecidos nervosos endócrino, neuroendócrino, periférico e central, onde são tipicamente encontrados em grânulos secretores.¹² A CHGA, em plasma, é um biomarcador estabelecido de tumores neuroendócrinos, no qual possui diversas atividades biológicas, pois ativa biologicamente diversos peptídeos. Ela é usada como marcador diagnóstico e para monitorar a progressão ou regressão do tumor durante o tratamento.⁸ No estudo em questão, não se pode afirmar que houve uma relação da distribuição genotípica entre polimorfismo estudado em relação ao câncer de tireoide, dado que não houve diferença estatística entre os grupos caso-controle. Porém, observou-se que há associação entre a presença do alelo ancestral G e a susceptibilidade ao câncer papilífero da tireoide.

Em um estudo caso controle de Ma e seus colaboradores (2010) foi verificado dois tipos de polimorfismo do gene da *CHGA* na região promotora 415 T/C (rs9658635) e na região codante Glu264Asp. Foram incluídos no estudo 751 homens ao total, sendo deles, 435 pacientes com câncer de próstata e 316 saudáveis. Semelhante ao resultado do presente estudo, a análise relacionada ao câncer de próstata revelou associação significativa entre o alelo G do polimorfismo *CHGA* Glu264Asp e o risco deste tipo de neoplasia na população japonesa, sugerindo que o polimorfismo da *CHGA* Glu264Asp pode ser um marcador útil para estimar o risco de câncer de próstata. Em relação ao polimorfismo da *CHGA* na região promotora 415 T/C (rs9658635) não mostrou

associação significativa entre os níveis de proteína CHGA com o ET-1 (Endotelina-1) e refere-se que esta falta de relação significativa deve-se a idade dos pacientes (homens com mais de 60 anos).¹³

A tireoglobulina é uma glicoproteína de alto peso molecular originada somente por células foliculares normais ou neoplásicas, e por virtude disso, é utilizada como marcador tumoral em neoplasias de tireoide. Entretanto, não há uma conformidade acerca do valor de tireoglobulina que sugerisse a presença do câncer diferenciado de tireoide, apresentando valores variados na literatura, entre qualquer nível sérico detectado até 3ng/mL, por meio de ensaios de quimioluminescência.¹⁴ Acerca do Índice de Massa Corpórea (IMC) um estudo de coorte-retrospectivo chinês realizado por Wu e seus colaboradores (2017), no período de 2010 a 2015, analisou 823 pacientes que apresentavam CPT submetidos a tireoidectomia total ou lobectomia. Foi constatado que o aumento do IMC estava associado ao metástases linfonodais (LNMs) de pacientes com CPT e outras características invasivas, incluindo grande tamanho do tumor, invasão extra-tireoidiana e multifocalidade.¹⁵ Porém, neste estudo, não foi observado uma associação entre a presença do polimorfismo na região codante do gene *CHGA* Glu264Asp ao aumento das concentrações de tireoglobulinas e IMC.

O presente estudo demonstrou uma relação estatística significativa, no qual o genótipo GG é associado com o aumento dos níveis séricos de TSH. No estudo realizado por Ma e seus colaboradores (2010), o polimorfismo alélico da Glu264Asp na região do exon 6 causou a mudança na proteína de CHGA de 264 aminoácidos mudando de glutâmico para ácido aspártico. A pancreastatina, está localizado nessa região codificadora de *CHGA*, sendo esta responsável pela inibição da liberação de insulina estimulada por glicose das ilhotas pancreáticas.¹³ Existe uma relação entre a resistência à insulina e a função da tireoide (principalmente os níveis de TSH).¹⁶ Uma hipótese é que a resistência à insulina seria um fator de risco para o desenvolvimento de câncer diferenciado da tireoide, pois a leptina interfere no feedback negativo no eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide (HPT) elevando, assim, a secreção de TSH.¹⁷ A leptina pode regular a expressão e secreção do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) através da mediação da entrada do núcleo arqueado para os neurônios TRH no núcleo paraventricular (PVN). Além disso, o eixo HPT também é indiretamente regulado por ações da leptina na via da melanocortina, como hormônio estimulador de alfa-melanócitos (-MSH) aumentando a liberação TRH, e consequentemente de TSH.¹⁸

Níveis mais altos de TSH têm sido associados não apenas a frequência aumentada, mas também com um estágio mais agressivos de câncer de tireoide.¹⁹ É importante ressaltar que a Cromogranina A também é secretada por neoplasias endócrinas que produzem Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), Hormônio folículo-estimulante (FSH), somatropina (GH), Hormônio luteinizante (LH) e o TSH.²⁰

Em um estudo realizado por Mosca e seus colaboradores (2014), verificou se existe associação entre os níveis séricos de TSH com o risco de câncer diferenciado de tireoide e se estes teriam relação com a agressividade da doença. Eles realizaram um estudo em que analisaram 1180 pacientes brasileiros que realizaram tireoidectomia total ou lobectomia, sendo 57,9% devido a doenças benignas e 42,1% a neoplasias malignas de tireoide, no período de janeiro de 2010 a abril de 2013, no serviço de cirurgia de Cabeça e pescoço do HC-FMUSP. Foi

demonstrado que a associação entre os níveis de TSH estratificado nos pacientes com doenças benignas e com neoplasias malignas demonstrou uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), que permite inferir que pacientes com valor de TSH sérico maior de $1,16 \mu\text{IU/mL}$ tem maior risco de serem portadores de câncer diferenciado de tireoide do que aqueles que tem níveis de TSH menor ou igual a este valor.²¹

Os anticorpos anti tireoglobulina são produzidos por células imunes, principalmente por linfócitos que reagem contra auto antígenos da tireoide e se infiltram progressivamente na glândula da tireoide.²² O iodo radioativo (I^{131}) desempenha um papel importante no tratamento do câncer de tireoide. Ele é utilizado juntamente com a tireoidectomia para eliminar o possível câncer residual. O I^{131} funciona inserindo-se nas células da tireoide, por meio de transportadores de iodeto de sódio, e emitindo raios beta de comprimento de onda curta, causando assim, morte celular aguda.⁷ As doses administradas de iodo radioativo de 100mCi são utilizadas em pacientes que apresentam baixo risco ou em pacientes que apresentam o risco intermediário, no qual fazem dialise e apresentam comprometimento nos linfonodos. Já a dose de 150mCi é utilizada em pacientes de risco intermediário, enquanto que as doses de 200mCi são em pacientes de alto risco.²⁰ No estudo em questão, observou-se que não há associação entre o polimorfismo da *CHGA* Glu264Asp com concentrações de antitiroglobulinas e de doses administradas de iodo radioativo, visto que, não houve diferença estatística significativa entre os grupos de genótipos dos pacientes com esta patologia.

Em relação ao sexo, o câncer diferenciado de tireóide é marcadamente mais comum em mulheres que em homens.²³ Essa diferença também foi encontrada neste estudo, pois constatou-se um maior número de mulheres no grupo de pacientes portadores da patologia quando comparado aos homens.

Conclusão

Neste estudo de polimorfismo da região codante do gene *CHGA* Glu264Asp, o alelo selvagem foi associado com o maior risco a susceptibilidade ao câncer papilífero da tireoide na população brasileira estudada.

Associações foram encontradas entre este polimorfismo e a concentração sérica de TSH. Os indivíduos portadores do CPT eram predominantemente femininos, conforme registrado na literatura e a maioria dos participantes, eram expostos a dose baixas e intermediária do radiofármaco.

A análise genética pode ser um método favorável ao diagnóstico da patologia, entretanto, facilita a compreensão de doenças que afetam a população. Logo, esse tipo de estudo pode providenciar a identificação de fatores de risco, sejam genéticos ou ambientais, para determinados grupos de indivíduos, colaborando, na implantação de novas formas de diagnóstico precoce e na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Vecchia CL, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *International Journal of Cancer*. 2014 10;136(9):2187 – 2195.
2. Jung K, Won Y, Kong H, Lee ES. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2018 04;50(2):303 – 303.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JÁ, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 4;317: 1338 – 1348
4. BRASIL. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Rev. Brasileira.De.Cancerologia [Internet]*. 30º de março de 2018 [citado 18º de novembro de 2019];64(1):119-20. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115>
5. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head & neck*. 2017 12;40:855 – 866.
6. Kitahara CM, Schneider AB, Brenner AV. Thyroid cancer. *Cancer epidemiology and prevention*. 2018;4:839– 860.
7. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*. 2015 5;8:30 – 40.
8. Broedbaek K, Hilsted L. Chromogranin A as biomarker in diabetes. *Biomarkers in medicine*. 2016 9;10:1181 – 1189.
9. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączek M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, et al. Chromogranin A unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of medical science : AMS*. 2016 3;12:1 – 9.
10. D'amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, Manzoli L, Baldassarre AD. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. *Endocrine connections*. 2014 3;3:R45 – 54.
11. NCBI et al. CHGA chromogranin A [Homo sapiens (human)] p. Online. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1113> . Acesso em: 19/11/2019.
12. Bottoni P, Michele TD, Scatena R. A Critical Approach to Clinical Biochemistry of Chromogranin A. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015 11;867:317 – 23.
13. Ma Z, Tsuchiya N, Yuasa T, Huang M, Obara T, Narita S. et al. Clinical Significance of polymorphism and expression of chromogranin a and endothelin-1 in prostate cancer. *The journal of urology*. 2010 7;184: 1182-8.
14. Mayrhofer BF, Santos C, Cristine G, Montani G, Mazzo I. Utilização dos Hormônios Calcitonina, Catecolaminas E Tireoglobulina Como Marcadores Tumoriais: Uma Revisão Bibliográfica. *Caderno Saúde e Desenvolvimento*. 2017 abr/jul;11(6):59 – 69.

15. Wu C, Wang L, Chen W, Zou S, Yang A. Associations between body mass index and lymph node metastases of patients with papillary thyroid cancer: A retrospective study. *Medicine*. 2017 3;96:e6202 -.
16. de Souza LL, Guedes EP, Teixeira PFDS, Moreira RO, Godoy-Matos AF, Vaisman M. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. *Jornal de pediatria*. 2016 6;92:532 - 8.
17. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Medical hypotheses*. 2009 9;74:35 - 6.
18. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes & metabolism*. 2014 12;41:248 - 51.
19. Michèle d'Herbomez, Bauters C, Cortet-Rudelli C, Dewailly D, DoCao C, Wémeau J. Biomarqueurs em endocrinologie. *La Presse Médicale*. 2014 January;43(1):40- 56.
20. Louthan O. Chromogranin a in physiology and oncology. *Folia biologica*. 2011 11;57:173 - 81.
21. de Moraes Mosca L, da Silva CA, Yoon HS, Aisawa RK, Araújo Filho VJF, Matos LL, et al. The association of serum TSH with the risk of well-differentiated thyroid cancer and its relation with disease aggressiveness. *Rev bras cir cabeça pescoço*. 2014 jul a set;43(3):127 - 131.
22. Bueno F, Falcone MGG, Peñaloza MA, Abelleira E, Pitoia F. Dynamics of serum antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019 10;.
23. Prado Júnior LM, Marino FM, Prado LM, Mosci K, Navarrete B, Agrizzi L, et al. Análise epidemiológica de portadores de câncer diferenciado de tireóide tratados com iodoterapia. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2012 Out;1(3):131 - 136.

Autor de correspondência

Izabel Cristina Rodrigues da Silva.
Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano.
CEP: 72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
belbiomedica@gmail.com