

Polimorfismo GSTM1 e GSTT1 no Câncer de Tireoide: Revisão Sistemática e Meta-análise

Lucas Cândido Gonçalves¹; Bárbara Custódio Rodrigues da Silva²; Joaquim Ferreira Fernandes²; Talita Ferreira Duarte³; Thainá Ferreira Silva⁴; Aline Ferreira da Silva Santos⁵; Larissa de Oliveira Rosa Marques⁴; Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva²

✉ joaquim0720@hotmail.com

1. Faculdade Única, Coronel Fabriciano - MG.
2. Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO.
3. Faculdade Unida de Campinas, Goiânia - GO
4. Universidade Federal de Goiás, Goiânia - GO.
5. Universidade Paulista, Goiânia - GO.

Histórico do Artigo: O autor detém os direitos autorais deste artigo.

Recebido em: 12 de novembro de 2020

Aceito em: 19 de abril de 2021

Publicado em: 31 de agosto de 2021

Resumo: Os cânceres de tireoide são doenças multifatoriais, derivadas do epitélio folicular e de células C parafoliculares. A deleção dos genes das glutationas-S-transferase, theta (*GSTT1*) e mu (*GSTM1*), pode reduzir a capacidade das células em desintoxicar agentes carcinogênicos. Verificar se há associação entre a presença ou ausência dos polimorfismos *GSTT1* e *GSTM1* e os cânceres da tireoide. Trata-se de revisão sistemática e meta-análise, com seleção de artigos científicos nas bases de dados: *PubMed*, *SciELO*, *ScienceDirect* e LILACS. Os dados de 15 artigos foram extraídos e os testes estatísticos, considerando limite de significância de 5%, foram realizados com o auxílio do software STATA[®] 16.0. A ausência do polimorfismo *GSTM1* apontou associação com o desenvolvimento dos cânceres da tireoide sem segregação por tipos (OR=1,15; IC95%=1,01-1,32). No entanto, a presença dos polimorfismos *GSTT1* e *GSTM1* não apresentaram associação, quando os cânceres da tireoide foram estratificados por tipos (papilar, folicular e papilar + folicular). A deleção de *GSTM1* e *GSTT1* reduz a defesa frente agentes carcinogênicos. No entanto, os resultados da presente pesquisa apontaram ausência de associação entre a presença dos polimorfismos *GSTT1* e *GSTM1* e a ocorrência dos tipos de câncer da tireoide. Por outro lado, a ausência da *GSTM1* apresentou associação com os cânceres da tireoide, quando não estratificados por tipos.

Palavras-chave: Polimorfismo Genético, Neoplasias da Glândula Tireoide, Glutathione Transferase, Estresse Oxidativo.

GSTM1 and GSTT1 Polymorphism in Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-analysis

Abstract: Thyroid cancers are multifactorial diseases, derived from the follicular epithelium and parafollicular cells. Deletion of the genes for glutathione-S-transferase, theta (*GSTT1*) and mu (*GSTM1*) may reduce the cells' ability to detoxify carcinogenic agents. Check whether there is an association between the presence or absence of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and thyroid cancers. This is a systematic review and meta-analysis, with selection of scientific articles in the databases: PubMed, SciELO, ScienceDirect and LILACS. The data from 15 articles were extracted and the statistical tests, considering a significance limit of 5%, were performed with the aid of the STATA[®] 16.0 software. The absence of the *GSTM1* polymorphism pointed to an association with the development of thyroid cancers without segregation by type (OR = 1.15; 95% CI = 1.01-1.32). However, the presence of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms was not associated when thyroid cancers were stratified by types (papillary, follicular and papillary + follicular). The deletion of *GSTM1* and *GSTT1* reduces the defense against carcinogenic agents. However, the results of the present study pointed to the absence of an association between the presence of the GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and the occurrence of types of thyroid cancer. On the other hand, the absence of GSTM1 was associated with thyroid cancers, when not stratified by types.

Keywords: Polymorphism Genetic, Thyroid Neoplasms, Glutathione Transferase, Oxidative Stress.

Polimorfismo GSTMI y GSTTI en el Cáncer de Tiroides: Revisión Sistemática y Metanálisis

Resumen: Los cánceres de tiroides son enfermedades multifactoriales, derivadas del epitelio folicular y las células parafoliculares. La eliminación de los genes de la glutatión-S-transferasa, theta (*GSTT1*) y mu (*GSTM1*) puede reducir la capacidad de las células para desintoxicar los agentes cancerígenos. Compruebe si existe una asociación entre la presencia o ausencia de polimorfismos GSTTI y GSTMI y cánceres de tiroides. Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis, con selección de artículos científicos en las bases de datos: *PubMed*, *SciELO*, *ScienceDirect* y LILACS. Se extrajeron los datos de 15 artículos y las pruebas estadísticas, considerando un límite de significancia del 5%, se realizaron con la ayuda del software STATA® 16.0. La ausencia del polimorfismo GSTMI señaló una asociación con el desarrollo de cánceres de tiroides sin segregación por tipo (OR = 1,15; IC del 95% = 1,01-1,32). Sin embargo, la presencia de polimorfismos GSTTI y GSTMI no se asoció cuando los cánceres de tiroides se estratificaron por tipos (papilar, folicular y papilar + folicular). La eliminación de *GSTM1* y *GSTT1* reduce la defensa contra agentes cancerígenos. Sin embargo, los resultados del presente estudio señalaron la ausencia de una asociación entre la presencia de polimorfismos GSTTI y GSTMI y la aparición de tipos de cáncer de tiroides. Por otro lado, la ausencia de GSTMI se asoció con cánceres de tiroides, cuando no se estratificó por tipos.

Palabras clave: Polimorfismo Genético, Neoplasias de la Tiroides, Gutatión Transferasa, Estrés Oxidativo.

INTRODUÇÃO

O câncer da tireoide é um distúrbio endócrino e pode ser classificado em: diferenciados (papilífero e folicular, incluindo células de Hurthle); não diferenciados (anaplásico); e medulares (CHMIELIK *et al.*, 2017; IGLESIAS *et al.*, 2017; NETO *et al.*, 2019). Os carcinomas papilar, folicular e de células de Hurthle representam, aproximadamente, 95% de todos os cânceres de tireoide (MANIAKAS *et al.*, 2018). No Brasil, os cânceres papilar e folicular representam 93% dos casos de câncer da tireoide (SALES; FEITOSA, 2016), e, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer da tireoide apresenta maior incidência no sexo feminino, com taxa ajustada igual a 8,13 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2020). Trata-se de uma doença multifatorial e, dentre os fatores de risco, comumente relatados, incluem: a exposição à radiação ionizante, IMC, deficiência de iodo, má alimentação e fatores genéticos (KHODAMORADI *et al.*, 2018; SEIB; SOSA, 2019).

Em relação aos aspectos genéticos, as enzimas glutaionas-S-transferase, produzidas por diversos genes, como *GSTT1*(theta) e *GSTM1*(mu), estão envolvidas no metabolismo de hormônio esteroide, na desintoxicação de vários xenobióticos e produtos do estresse oxidativo (LI *et al.*, 2012; FAGIN *et al.*, 2017). Apesar do mecanismo da carcinogênese da tireoide ainda não estar totalmente elucidado, pesquisas apontam que a transformação das células foliculares, da tireoide, derivadas da endoderme ou das células C, leva a tipos distintos de cânceres (FAGIN *et al.*, 2016; TCHEANDJIEU *et al.*, 2020), e que as deleções dos genes *GSTT1* e *GSTM1* resultam em

genótipos nulos e levam a um déficit geral na atividade enzimática, reduzindo a capacidade das células em desintoxicar agentes carcinogênicos, o que confere suscetibilidade à determinados cânceres (CHATTERJEE; GUPTA, 2018).

O desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes estabelece o estresse oxidativo e, por consequência, as células se tornam vulneráveis às diversas espécies reativas e substâncias nocivas. Com isso, o risco de desenvolvimento de doenças é elevado e, dentre as possíveis doenças, se destaca o câncer, resultante de dano genético, ocasionado pelo estresse oxidativo. O perfil antioxidante é constituído por enzimas e nutrientes, com destaque para a glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione-S-transferase (GST) (GONÇALVES *et al.*, 2020; CHATTERJEE; GUPTA, 2018).

As glutathione-S-transferase (GST) são enzimas de grande importância, na desintoxicação de compostos endógenos e exógenos, como espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, bem como na desintoxicação de xenobióticos, como carcinógenos ambientais e drogas terapêuticas (DASARI *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2019). A *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* são as principais isoformas investigadas em estudos de associação genética, avaliando o risco de desenvolvimento de diversas doenças (MOGHIMI *et al.*, 2019; CHATTERJEE; GUPTA, 2018). Com isso, o objetivo deste estudo foi verificar a associação entre a presença ou ausência dos polimorfismos *GSTT1* e *GSTM1* com o câncer da tireoide e seus tipos, considerando as análises: todos os cânceres da tireoide; papilar; folicular; papilar + folicular.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de revisão sistemática e meta-análise de caráter descritivo e analítico. Foram selecionados artigos científicos nas bases de dados: PubMed, SciELO, *ScienceDirect* e LILACS. Para aspecto descritivo (revisão bibliográfica) foram consideradas as pesquisas publicadas nos últimos quatro anos (2016-2020), por outro lado, para revisão sistemática e meta-análise não houve limitação temporal. Foram considerados os operadores booleanos “AND” e “OR” e adotados os descritores: polimorfismo genético, neoplasias da glândula tireoide, glutathione-S-transferase e estresse oxidativo, definidos nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Foram encontradas 2.302 referências e excluídas 2.270. Com a aplicação dos critérios de elegibilidade, 14 artigos foram incluídos nesta meta-análise (Figura 1).

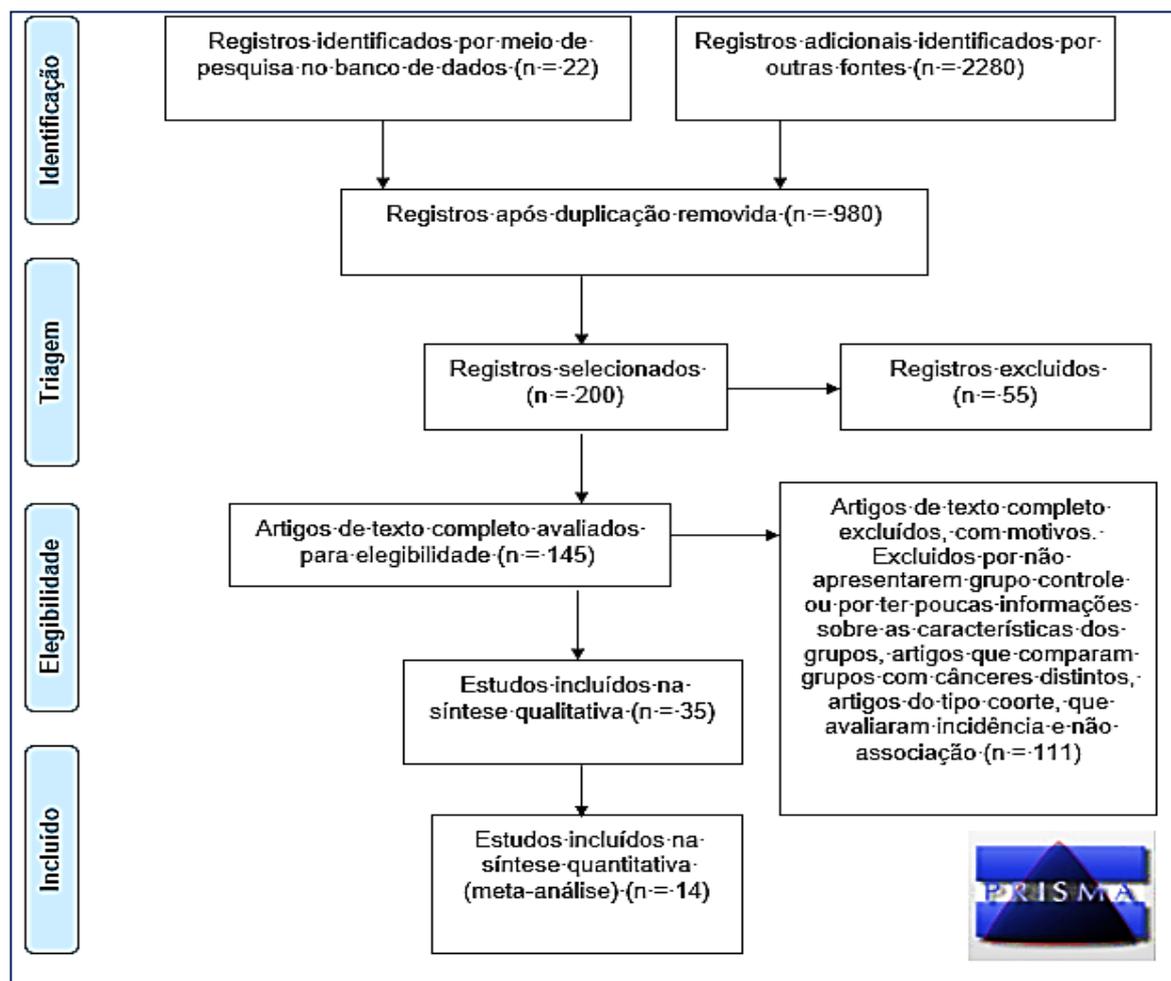


Figura 1. Fluxograma de seleção de pesquisas para aspecto descritivo e sistemática
 Fonte: Autores, 2020.

Os critérios para inclusão foram: artigos relacionados ao câncer da tireoide e que avaliaram o polimorfismo dos genes da glutathione-S-transferase, pesquisas do tipo caso-controle. Como critérios de exclusão, foram descartados: artigos que compararam os cânceres da tireoide, artigos sem controle, artigos com dados duplicados, pesquisas do tipo coorte e pesquisas que não forneciam dados metodológicos suficientes para credibilidade dos resultados (metodologias que não descreveram as características dos grupos casos e controles) (Tabela 1).

Adicionalmente, foram considerados artigos publicados nos idiomas: inglês, português e espanhol. A avaliação, extração e tabulação de dados basearam-se nas instruções e recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER *et al.*, 2009). Com isso, os artigos selecionados, para a extração de dados, foram submetidos à avaliação de dois revisores e não houve discordâncias quanto as interpretações. Os dados tabulados, na análise qualitativa, foram caracterizados como dicotômicos, isto é, pesquisas que trabalharam com duas possíveis variáveis. Desta forma, os dados, referentes ao

polimorfismo (presença e ausência) dos genes *GSTM1* e *GSTT1*, em indivíduos com câncer de tireoide, considerando os tipos: papilar, folicular, papilar + folicular e todos os cânceres (caso) e indivíduos saudáveis (controle), foram extraídos e tabulados em planilha *Microsoft® Excel 2013* (Tabela 2).

Posteriormente, foi realizado o teste estatístico do qui-quadrado (χ^2) de heterogeneidade, com objetivo de verificar se os estudos apresentam resultados semelhantes. Quando a heterogeneidade não foi significativa ($p > 0,05$), utilizou-se o teste de efeito fixo Mantel-Haenszel; por outro lado, quando foi significativa ($p < 0,05$), foi utilizado o teste de efeito randomizado DerSimonian-Laird. Da mesma forma, quando o teste I^2 apresentou resultado $\geq 50\%$, o efeito randomizado foi aplicado (HIGGINS *et al.*, 2003; HIGGINS; THOMPSON, 2002). Para significância dos resultados, foi considerado o alfa igual a 5% ($p\text{-valor} < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do software STATA® 16.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o polimorfismo *GSTM1*, foram avaliados 3.932 indivíduos, divididos em pacientes com câncer de tireoide ou grupo caso ($n=1.490$) com frequência de eventos igual a 45,84% (presença do polimorfismo), e pacientes sem câncer de tireoide, grupo controle ($n=2.442$) com 51,1% de eventos. Os dados foram estratificados por tipo de câncer de tireoide, em: papilar ($n=2.395$) com 46,1% de eventos e controle ($n=3.609$) com 47,8% de eventos; folicular ($n=160$) com 51,8% de eventos e controle ($n=1.181$) com 53% de eventos, papilar + folicular ($n=396$) com 52,27% de eventos e controle ($n=876$) com 48,28% de eventos. Para o polimorfismo *GSTT1*, foram avaliados 3.782 indivíduos, divididos em pacientes com câncer de tireoide ($n=1.416$) com 77,89% de eventos, grupo caso, e pacientes sem câncer de tireoide ($n=2.366$) com 77,09% de eventos, grupo controle. Os dados foram estratificados por tipo de câncer de tireoide, em: papilar ($n=2.379$) com 59,39% de eventos e controle ($n=3.609$) com 65% de eventos; folicular ($n=155$) com 78,7% de eventos e controle ($n=1.181$) com 79,17% de eventos; papilar + folicular ($n=396$) com 77,27% de eventos e controle ($n=876$) com 78,99% de eventos (Tabela 2).

Tabela 1. Dados qualitativos de todos os artigos selecionados para a presente meta-análise, 2020

| Autor, Ano | Controles aleatórios | Caso -controle | País | Média de Idade (anos) | Gênero feminino (f) / masculino (m) | Etnia | Técnica |
|----------------------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------------------|-------------------------------------|----------------|---------|
| GASPAR <i>et al.</i> (2004) | Sem informação | Sim | Portugal | 53 | 86f / 17m | Caucásica | PCR |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2003) | Sem informação | Sim | Espanha | 44,81 | 97f / 34m | Sem informação | PCR |
| CANBAY <i>et al.</i> (2003) | Sim | Sim | Turquia | 41,5 | 26f / 6m | Sem informação | PCR |
| REIS <i>et al.</i> (2010) | Sim | Sim | Brasil | 18-83 anos | 102f / 19m | Diversos | PCR |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2008) | Sem informação | Sim | Espanha | 45,9 | 127f / 49m | Caucásica | PCR |
| TCHEANDJIEU <i>et al.</i> (2020) | Sim | Sim | França | 51,3 | 402f / 102m | Diversos | PCR |
| BUFALO <i>et al.</i> (2006) | Sem informação | Sim | Brasil | 46 | 191f / 57m | Diversos | PCR |
| SAMPAIO (2007) | Sem informação | Sim | Brasil | 16-81 | 149f / 25f | Diversos | PCR |
| MORARI <i>et al.</i> (2002) | Sem informação | Sim | Brasil | Sem informação específica | Sem informação específica | Diversos | PCR |
| SIRAJ <i>et al.</i> (2008) | Sim | Sim | Arábia Saudita | Sem informação específica | 223 | Sem informação | PCR |
| KWEON <i>et al.</i> (2014) | Sim | Sim | Coréia do Sul | Sem informação específica | 1790f / 404m | Sem informação | PCR |
| LEMOS <i>et al.</i> (2008) | Sem informação | Sim | Portugal | 44,5 | 149f / 39m | Caucásica | PCR |
| GUILHEN <i>et al.</i> (2009) | Sem informação | Sim | Brasil | 41,77 | 195 | Diversos | PCR |
| HO <i>et al.</i> (2006) | Sem informação | Sim | Estados Unidos | 45,6 | 130f / 71m | Diversos | PCR |

Fonte: Autores, 2020.

Tabela 2. Dados quantitativos de todos os artigos selecionados para a presente meta-análise, 2020

| Cânceres da Tireoide e presença <i>GSTMI</i> | | | | | | | | | Cânceres da Tireoide e presença <i>GSTTI</i> | | | | | | | | |
|--|------------|------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--|------------|-------------|--------------|-------------|------------|-------------|--------------|------|
| Autor, Ano | Caso | | | | Controle | | | | Autor, Ano | Caso | | | | Controle | | | |
| | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) | | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) |
| GASPAR <i>et al.</i> (2004) | 40 | 63 | 103 | 38,83 | 87 | 117 | 204 | 42,65 | 79 | 24 | 103 | 76,69 | 165 | 39 | 204 | 80,88 | |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2002) | 61 | 73 | 134 | 45,52 | 62 | 54 | 116 | 53,45 | 108 | 26 | 134 | 80,59 | 97 | 19 | 116 | 83,62 | |
| CANBAY <i>et al.</i> (2003) | 10 | 22 | 32 | 31,25 | 25 | 19 | 44 | 56,82 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | |
| REIS <i>et al.</i> (2010) | 12 | 23 | 35 | 34,29 | 73 | 61 | 134 | 54,48 | 22 | 13 | 35 | 62,85 | 54 | 80 | 134 | 40,29 | |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2008) | 80 | 94 | 174 | 45,98 | 88 | 73 | 161 | 54,66 | 138 | 36 | 174 | 79,31 | 131 | 30 | 161 | 81,36 | |
| TCHEANDJIEU <i>et al.</i> (2020) | 254 | 372 | 626 | 40,58 | 304 | 392 | 696 | 43,68 | 462 | 143 | 605 | 76,36 | 509 | 155 | 664 | 76,65 | |
| BUFALO <i>et al.</i> (2006) | 124 | 88 | 212 | 58,49 | 114 | 90 | 204 | 55,88 | 150 | 41 | 191 | 78,53 | 157 | 47 | 204 | 76,96 | |
| SAMPAIO (2007) | 102 | 72 | 174 | 58,62 | 497 | 386 | 883 | 56,29 | 144 | 30 | 174 | 82,75 | 711 | 172 | 883 | 80,52 | |
| Combinado | 683 | 807 | 1490 | 45,84 | 1250 | 1192 | 2442 | 51,19 | 1103 | 313 | 1416 | 77,89 | 1824 | 542 | 2366 | 77,09 | |
| CA Papilar e presença <i>GSTMI</i> | | | | | | | | | CA Papilar e presença <i>GSTTI</i> | | | | | | | | |
| Autor, Ano | Caso | | | | Controle | | | | Autor, Ano | Caso | | | | Controle | | | |
| | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) | | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) |
| GASPAR <i>et al.</i> (2004) | 26 | 47 | 73 | 35,61 | 87 | 117 | 204 | 42,64 | 54 | 19 | 73 | 73,97 | 165 | 39 | 204 | 80,88 | |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2002) | 49 | 56 | 105 | 46,66 | 62 | 54 | 116 | 53,44 | 84 | 21 | 105 | 80 | 97 | 19 | 116 | 83,62 | |
| MORARI E <i>et al.</i> (2002) | 25 | 25 | 50 | 50 | 174 | 126 | 300 | 58 | 40 | 10 | 50 | 80 | 233 | 67 | 300 | 77,66 | |
| SIRAJ A <i>et al.</i> (2008) | 109 | 94 | 203 | 53,69 | 233 | 280 | 513 | 45,41 | 96 | 111 | 207 | 46,37 | 385 | 128 | 513 | 75,04 | |
| KWEON <i>et al.</i> (2014) | 593 | 779 | 1372 | 43,22 | 765 | 903 | 1668 | 45,86 | 667 | 705 | 1372 | 48,61 | 824 | 844 | 1668 | 49,4 | |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2008) | 56 | 69 | 125 | 44,8 | 88 | 73 | 161 | 54,65 | 100 | 25 | 125 | 80 | 131 | 30 | 161 | 81,36 | |
| LEMONS <i>et al.</i> (2008) | 88 | 100 | 188 | 46,8 | 104 | 143 | 247 | 42,1 | 164 | 24 | 188 | 87,23 | 202 | 45 | 247 | 81,78 | |
| BUFALO <i>et al.</i> (2006) | 70 | 45 | 115 | 60,86 | 114 | 90 | 204 | 55,88 | 77 | 18 | 95 | 81,05 | 157 | 47 | 204 | 76,96 | |
| GUILHEN <i>et al.</i> (2009) | 98 | 66 | 164 | 59,75 | 101 | 95 | 196 | 51,53 | 131 | 33 | 164 | 79,87 | 152 | 44 | 196 | 77,55 | |

Polimorfismo GSTMI e GSTTI no Câncer de Tireoide: Revisão Sistemática e Meta-análise

| Combinado | 1114 | 1281 | 2395 | 46,51 | 1728 | 1881 | 3609 | 47,88 | 1413 | 966 | 2379 | 59,39 | 2346 | 1263 | 3609 | 65 |
|--|-------------|------------|--------------|--------------|-----------------|------------|--------------|--|-------------|------------|--------------|--------------|-----------------|------------|--------------|--------------|
| CA Folicular e presença GSTMI | | | | | | | | CA Folicular e presença GSTTI | | | | | | | | |
| | Caso | | | | Controle | | | | Caso | | | | Controle | | | |
| Autor, Ano | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) |
| GASPAR <i>et al.</i> (2004) | 13 | 14 | 27 | 48,14 | 87 | 117 | 204 | 42,64 | 22 | 5 | 27 | 81,48 | 165 | 39 | 204 | 80,88 |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2002) | 11 | 14 | 25 | 44 | 62 | 54 | 116 | 53,44 | 20 | 5 | 25 | 80 | 97 | 19 | 116 | 83,62 |
| MORARI <i>et al.</i> (2002) | 9 | 8 | 17 | 52,94 | 174 | 126 | 300 | 58 | 10 | 7 | 17 | 58,82 | 233 | 67 | 300 | 77,66 |
| HERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2008) | 14 | 19 | 33 | 42,42 | 88 | 73 | 161 | 54,65 | 24 | 9 | 33 | 72,72 | 131 | 30 | 161 | 81,36 |
| BUFALO <i>et al.</i> (2006) | 17 | 10 | 27 | 62,96 | 114 | 90 | 204 | 55,88 | 17 | 5 | 22 | 77,27 | 157 | 47 | 204 | 76,96 |
| GUILHEN <i>et al.</i> (2009) | 19 | 12 | 31 | 61,29 | 101 | 95 | 196 | 51,53 | 29 | 2 | 31 | 93,54 | 152 | 44 | 196 | 77,55 |
| Combinado | 83 | 77 | 160 | 51,87 | 626 | 555 | 1181 | 53 | 122 | 33 | 155 | 78,7 | 935 | 246 | 1181 | 79,17 |
| CA Papilar + Folicular e presença GSTMI | | | | | | | | CA Papilar + Folicular e presença GSTTI | | | | | | | | |
| | Caso | | | | Controle | | | | Caso | | | | Controle | | | |
| Autor, Ano | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) | (+) | (-) | Total | f(%) |
| HO <i>et al.</i> (2006) | 90 | 111 | 201 | 44,77 | 322 | 358 | 680 | 47,35 | 150 | 51 | 201 | 74,62 | 540 | 140 | 680 | 79,41 |
| GUILHEN <i>et al.</i> (2009) | 117 | 78 | 195 | 60 | 101 | 95 | 196 | 51,53 | 156 | 39 | 195 | 80 | 152 | 44 | 196 | 77,55 |
| Combinado | 207 | 189 | 396 | 52,27 | 423 | 453 | 876 | 48,28 | 306 | 90 | 396 | 77,27 | 692 | 184 | 876 | 78,99 |

Fonte: Autores, 2020.

Quando considerado todos os cânceres da tireoide, a presença do polimorfismo *GSTM1* resultou em *Odds Ratio* (OR) de 0,87 (IC95%=0,76-0,99; $\chi^2=11,53$ $p=0,12$; $I^2=39\%$), e, para *GSTT1*, OR de 1,03 (IC95%=0,87-1,21; $\chi^2=7,40$ $p=0,29$; $I^2=19\%$). A presença do polimorfismo *GSTT1* não apresentou relação com todos os cânceres da tireoide, por outro lado, o polimorfismo *GSTM1* apresentou-se, proporcionalmente, superior no grupo sem câncer, apontando que o polimorfismo, quando presente, é fator genético de proteção contra todos os cânceres da tireoide. A ausência do polimorfismo *GSTM1* apontou risco aumentado de desenvolver todos os cânceres da tireoide com OR=1,15 (IC95%=1,01-1,32), ou seja, o risco do desenvolvimento em indivíduos com ausência de *GSTM1* é maior que em indivíduos com a presença. A heterogeneidade sem significância em ambas as análises, justifica o efeito fixo (Figura 2).

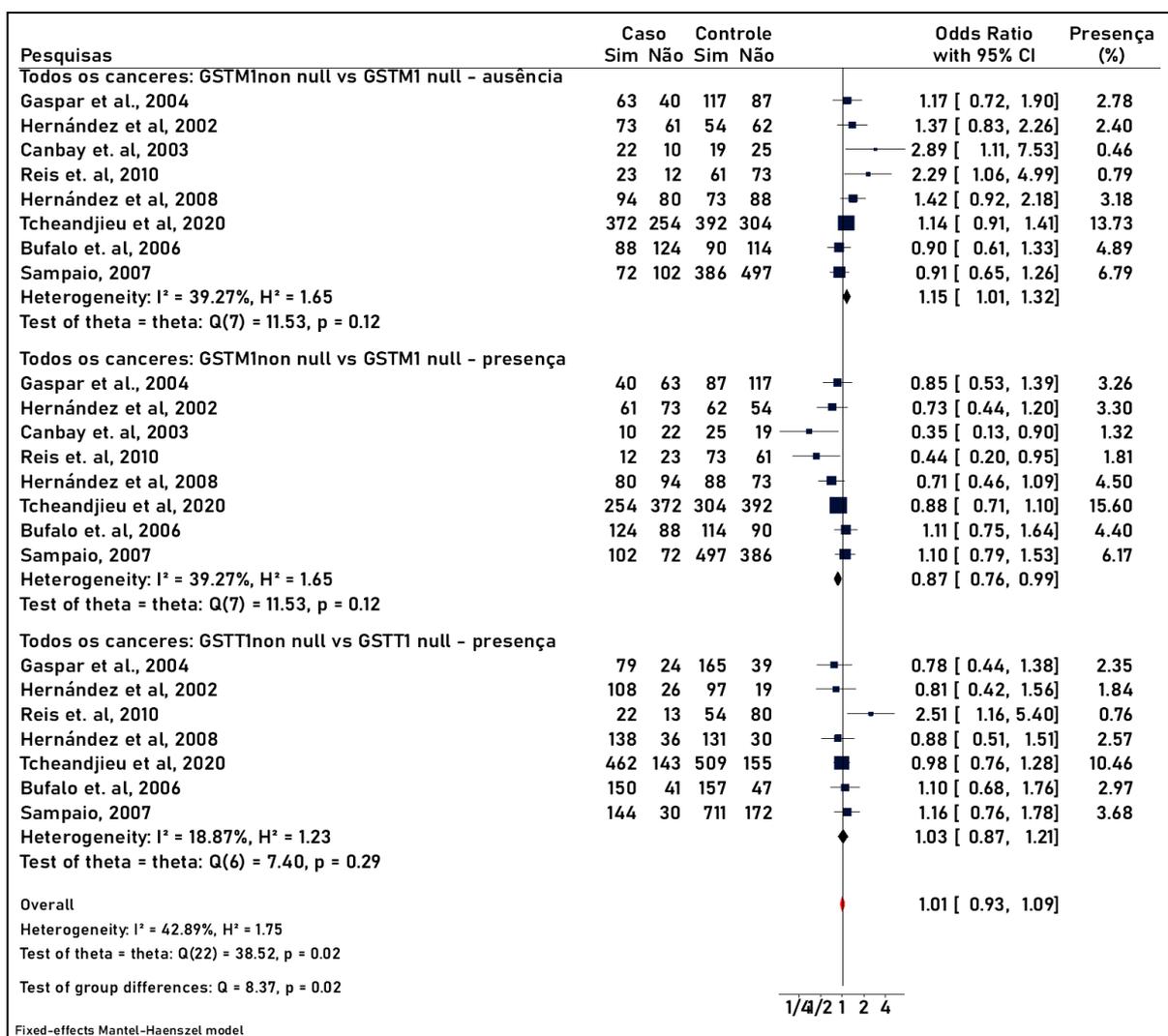


Figura 2. Gráficos referentes às associações dos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* com todos os cânceres da tireoide.

Fonte: Autores, 2020.

Os polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* não apresentaram associação com os cânceres papilar e folicular, quando analisados isolados. A comparação do grupo sem câncer com o grupo com câncer papilar, apresentou para *GSTM1* OR=1,00 (IC95%=0,83-1,20; $\chi^2=15,92$ $p=0,04$; $I^2=50\%$) e para *GSTT1* OR=0,87 (IC95%=0,60-1,27; $\chi^2=51,45$ $p<0,00001$; $I^2=84\%$). A heterogeneidade significativa entre os resultados das pesquisas plotadas, contrastou com o efeito randomizado utilizado nas duas análises estatísticas. A heterogeneidade reflete a diferença do número de participantes entre as pesquisas, descartando a exploração por etnia, uma vez que a maioria das pesquisas que apresentaram resultados distintos provieram dos mesmos países e utilizaram as mesmas técnicas, com diferença apenas no tamanho amostral (Figura 3).

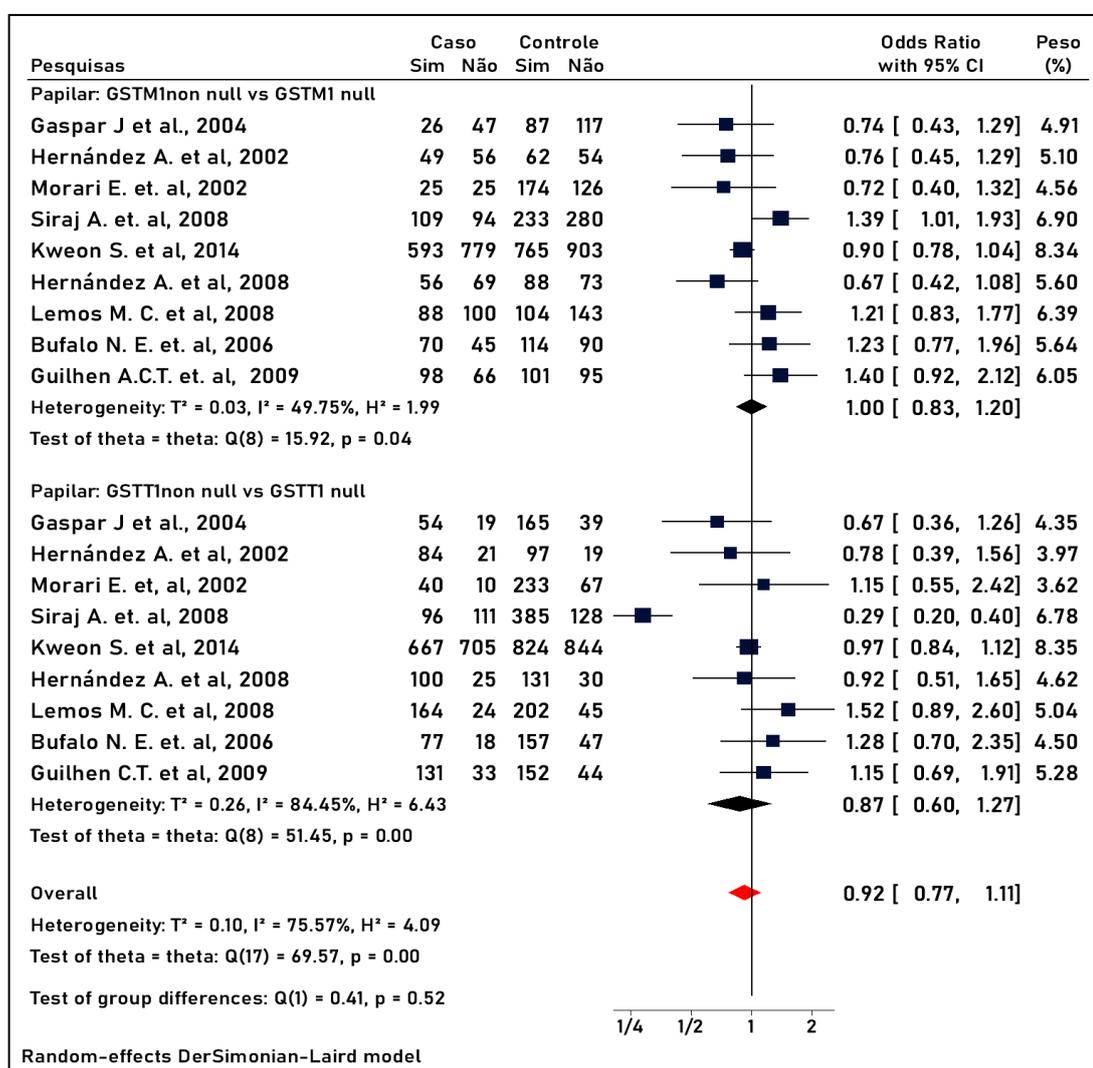


Figura 3. Gráficos referentes às associações dos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* e câncer papilar da tireoide.

Fonte: Autores (2020).

Sem diferença significativa entre grupos caso e controle, os polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* não apresentaram associação com o câncer folicular da tireoide. Por meio da combinação de

seis pesquisas, a presença dos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* resultaram, respectivamente, em OR=0,99 (IC95%=0,71-1,38; I²=16,09%) e OR=0,93 (IC95%=0,61-1,40; I²=34,61%), ambas análises sem heterogeneidade significativa. Da mesma forma, quando analisados os dados referentes a indivíduos portadores dos cânceres papilar + folicular, os resultados não apontaram associação com a presença dos polimorfismos: *GSTM1*(OR=1,07; IC95%=0,84-1,37; I²=66,21%) e *GSTT1*(OR=0,89; IC95% = 0,66-1,20; I² = 44,65%) (Figura 4).

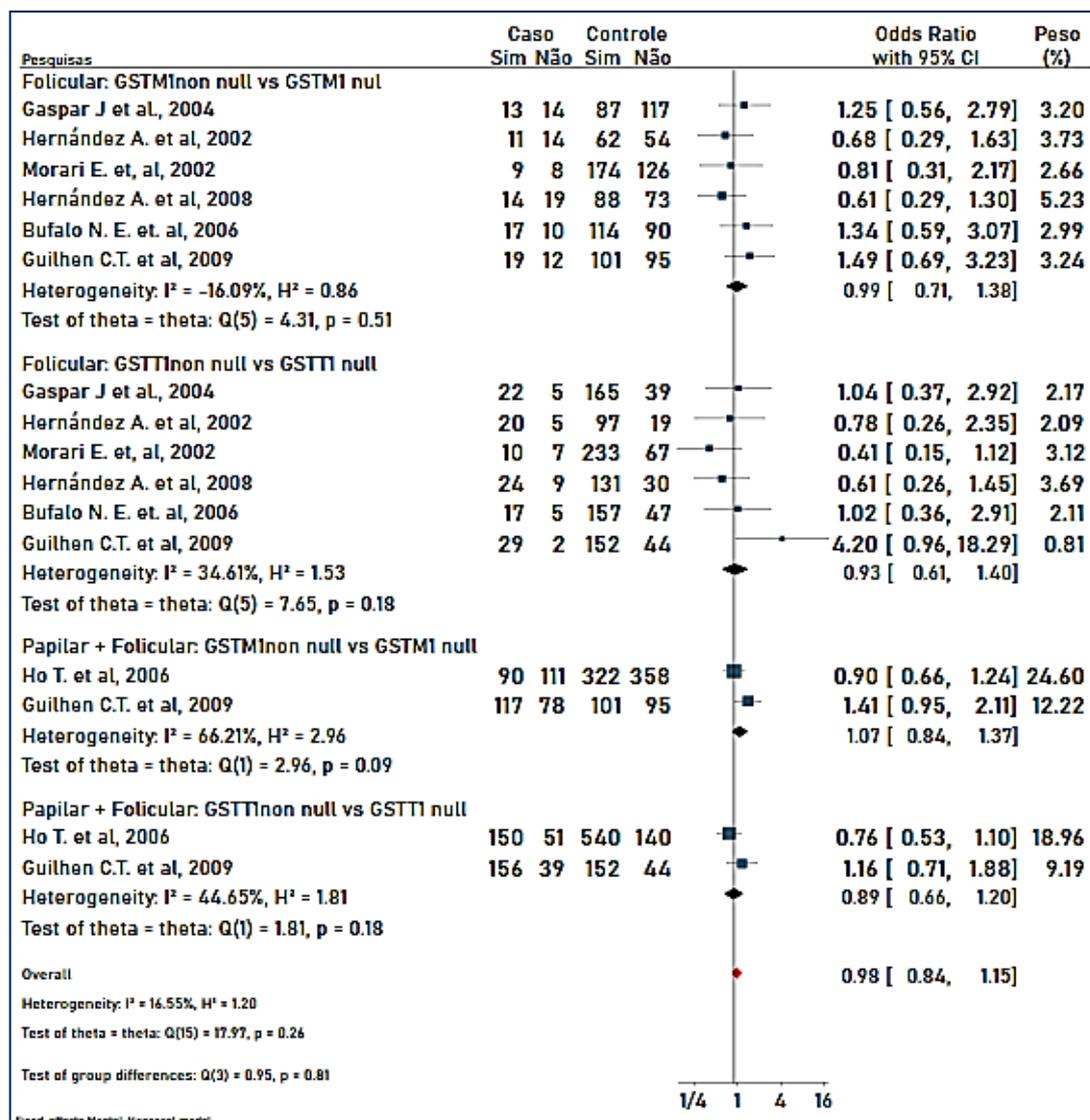


Figura 4. Gráficos referentes às associações dos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* e câncer folicular da tireoide e associação dos polimorfismos *GSTM1* e *GSTT1* e cânceres papilar + folicular da tireoide.

Fonte: Autores (2020).

Segundo Khodamoradi *et al.* (2018), o desenvolvimento de câncer de tireoide é influenciado por: fatores ambientais, estilo de vida, fatores étnicos e geográficos. Com isso, a heterogeneidade entre os resultados das pesquisas, pode ser explicado por diferenças entre as características populacionais. Em relação ao fator genético, destacam-se os polimorfismos. Os

cromossomos homólogos são bastante similares, mas em determinadas localizações do cromossomo (*loci*) pode haver variabilidade na sequência do DNA. Com isso, a variação com frequência superior a 1% da população, denomina-se polimorfismo (ROCHA *et al.*, 2007).

De acordo com Tcheandjieu *et al.* (2020), entre os genes envolvidos na atividade da glândula da tireoide, estão os polimorfismos da glutathione-S-transferase (GST), como *GSTMI* e *GSTTI*. As enzimas codificadas por estes genes atuam no metabolismo do hormônio esteroide e na desintoxicação de vários xenobióticos e produtos do estresse oxidativo. Desta forma, a nulidade destes genes aumenta a vulnerabilidade à exposição a carcinógenos, promovendo a evolução da neoplasia (MILOŠEVIĆ-DJORDJEVIĆ *et al.*, 2017).

A pesquisa de Milosevic-Djordjevic *et al.* (2020) apontou risco elevado de câncer de tireoide em indivíduos com ausência dos genes *GSTMI* e *GSTTI*, com índice de massa corporal (IMC) ou consumo de álcool.

Apesar das importantes funções da GST, pesquisas envolvendo participantes, com os variados tipos de cânceres da tireoide, não encontraram relação com a presença ou ausência dos genes *GSTMI* e *GSTTI* (HERNANDEZ *et al.*, 2003; HERNANDEZ *et al.*, 2008; TCHEANDJIEU *et al.*, 2020). Isto pode ser observado nos gráficos *forest plot*, onde as pesquisas plotadas, com exceção do polimorfismo *GSTMI*, para todos os cânceres da tireoide, apresentam resultados sem significância estatística, ou seja, a presença ou ausência dos genes são proporcionalmente semelhantes quando comparados indivíduos saudáveis com indivíduos com câncer de tireoide (TCHEANDJIEU *et al.*, 2020).

A presença do polimorfismo *GSTMI*, para todos os cânceres de tireoide, apontou proporcionalmente superior no grupo de indivíduos saudáveis, com isso, a avaliação da ausência do polimorfismo, comparando os grupos caso e controle, determinou relação entre a ausência de *GSTMI* e o desenvolvimento de todos os cânceres da tireoide. A *Odds Ratio* referente à ausência de *GSTMI*, encontrada nesta meta-análise, foi semelhante a OR isolada de Tcheandjieu *et al.* (2020), pesquisa plotada de maior peso, apontando assertividade no resultado obtido.

Os resultados desta meta-análise são de grande relevância científica, pois o número amostral, após a combinação de pesquisas, determina assertividade superior quando comparado às pesquisas originais, ou seja, os resultados, após combinação, têm maior representatividade populacional, não descartando a necessidade de pesquisas com maior número amostral, considerando os diversos fatores de risco característicos de cada população. De acordo com Milosevic-Djordjevic *et al.* (2020), disparidades na frequência de deleção de *GSTMI* e *GSTTI*, entre

populações, em todo o mundo, podem explicar, parcialmente, as diferenças na incidência de câncer de tireoide.

CONCLUSÃO

A meta-análise apontou associação entre ausência do polimorfismo GSTM1 e cânceres da tireoide, considerando os dados sem segregação por tipo de câncer. Porém, não foi observada associação entre a presença dos polimorfismos *GSTT1* e *GSTM1* e os cânceres de tireoide do tipo papilar e folicular. Neste contexto, a realização de novos estudos sobre a temática é imprescindível, tendo em vista a amplitude de fatores, como os genéticos e ambientais, que podem influenciar na suscetibilidade dos indivíduos em desenvolver estes tipos de cânceres, bem como a importância da temática em questão. Além disso, o estabelecimento de uma maior amostra populacional torna-se necessário frente a confirmação da associação ou não do polimorfismo com o câncer de tireoide.

AGRADECIMENTOS

A introdução, o desenvolvimento e a conclusão receberam a contribuição de todos os autores presentes no trabalho, a metodologia foi realizada pelo autor Lucas Cândido Gonçalves e complementado pelo Joaquim Ferreira Fernandes e Bárbara Custódio Rodrigues da Silva. Os resultados foram redigidos por todos os autores. As referências, o resumo, o resumen e o abstract foram organizados pela Talita Ferreira Duarte, Thainá Ferreira Silva, Aline Ferreira da Silva Santos e Larissa de Oliveira Rosa Marques. Todos os aspectos descritivos foram revisados por todos os autores do estudo. A parte estatística foi desenvolvida pelo Lucas Cândido Gonçalves e corrigida pelo Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva, que também participou como orientador e revisor descritivo do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BUFALO, N. E. *et al.* Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. **Endocrine-Related Cancer**, v. 13, n. 4, p. 1185-1193, 2006.
- CANBAY, E. *et al.* Higher glutathione transferase in young thyroid carcinoma patients. **Current Medical Research and Opinion**, v. 19, n. 2, p. 102-106, 2003.
- CHATTERJEE, A; GUPTA, S. The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. **Cancer Letters**, v. 433, n. 2018, p. 33-42, 2018.

- CHMIELIK, E. *et al.* Heterogeneity of Thyroid Cancer. **Pathobiology**, v. 85, n. 1-2, p. 117-129, 2018.
- FAGIN, J. A. *et al.* Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1054-1067, 2016.
- FAGIN, S. *et al.* Glutathione S-transferases detoxify endogenous and exogenous toxic agents-minireview. **J Dairy Vet Anim Res**, v. 5, n. 5, p. 00154, 2017.
- GASPAR, J. *et al.* Combined effects of glutathione S-transferase polymorphisms and thyroid cancer risk. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, v. 151, n. 1, p. 60-67, 2004.
- GONÇALVES, L. C. *et al.* Nutritional and enzymatic comparison between healthy and phenylketonuria individuals: systematic review and meta-analysis. **Electronic Journal Collection Health**, v. sn, n. 41, p. 1-11, 2020.
- GUILHEN, A. C. T. *et al.* Cancer Prevention and Susceptibility Role of the N -Acetyltransferase 2 Detoxification System in Thyroid Cancer Susceptibility. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 1, p. 406-413, 2009.
- HERNANDEZ, A. *et al.* Glutathione S -transferase polymorphisms in thyroid cancer patients. **Cancer Letters**, v. 190, n. 1, p. 37-44, 2003.
- HERNANDEZ, A. *et al.* Role of GST and NAT2 polymorphisms in thyroid cancer. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 31, n. 11, p. 1025-1031, 2008.
- HIGGINS, J. P. T. *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. **Educ debate**, v. 327, n. s/n, p. 557-560, 2003.
- HIGGINS, J. P. T; THOMPSON, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat Med**, v. 21, n. s/n, p. 1539-1558, 2002.
- HO, T. *et al.* Glutathione S-Transferase Polymorphisms and Risk of Differentiated Thyroid Carcinomas. **Archives of otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 132, n. 7, p. 756-761, 2006.
- IGLESIAS, M. L. *et al.* Radiation exposure and thyroid cancer: a review. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 61, n. 2, p. 180-187, 2017.
- INCA. Brasil - **Estimativa dos casos novos**. INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>>.
- KHODAMORADI, F. *et al.* Incidence, Mortality, and Risk Factors of Thyroid Cancer in the World: A Review. **World Cancer Research Journal**, v. 5, n. 2, p. 9, 2018.
- KWEON, S. *et al.* Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and glutathione S -transferase are not associated with the risk of papillary thyroid cancer in Korean population. **Molecular Biology Reports**, 2014.
- LEMONS, M. C. *et al.* Combined GSTMI and GSTTI null genotypes are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 31, n. 6, p. 542-545, 2008.
- LI, J. *et al.* Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and thyroid cancer risk: A meta-analysis. **Cancer Epidemiology**, v. 36, n. 6, p. e333-e340, 2012.
- MANIAKAS, A.; DAVIES, L.; ZAFEREO, M. E. Thyroid disease around the world. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 51, n. 3, p. 631-642, 2018.
- MILOŠEVIĆ-DJORDJEVIĆ, O. *et al.* Influence of GSTTI and GSTMI null genotypes on differentiated thyroid cancer risk and baseline and radioiodine induced cytogenetic damage in peripheral blood lymphocytes of patients. **Genetika**, 2017.
- MOGHIMI, M. *et al.* Association of GSTMI, GSTTI, GSTM3, and GSTP1 genes polymorphisms with susceptibility to osteosarcoma: a case-control study and meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 20, n. 3, p. 675, 2019.

- MOHER, D. *et al.* Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Plos Med**, v. 6, n. 7, p. 1-7, 2009.
- MORARI, E. C. *et al.* The Null Genotype of Glutathione S-Transferase M1 and T1 Locus Increases the Risk for Thyroid Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 11, n. 11, p. 1485-1488, 2002.
- NETO, B. C. B. *et al.* Incidência do câncer de tireoide na população brasileira, 2006-2015. **Antonio Carlos Weston**, v. 63, n. 3, p. 307-312, 2019.
- REIS, A. A. S. *et al.* Involvement of CYP1A1, GST, 72TP53 polymorphisms in the pathogenesis of thyroid nodules. **Genetics and Molecular Research**, v. 9, n. 4, p. 2222-2229, 2010.
- ROCHA, A. P. *et al.* Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 723-730, July 2007.
- SALES, D. F.; FEITOSA, C. A. The distribution and evolution of indicators of hospital morbidity and mortality for thyroid cancer in Brazil. **Brazilian Journal of Medicine and Human Health**, v. 4, n. 4, 2016.
- SAMPAIO, A. C. **Impacto do perfil alimentar e genotípico do sistema glutatona S- transferase na susceptibilidade ao câncer**. 2007. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- SEIB, C. D; SOSA, J. A. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 48, n. 1, p. 23-35, 2019.
- SIRAJ, A. K. *et al.* Polymorphisms of selected Xenobiotic Genes contribute to the development of Papillary Thyroid Cancer susceptibility in Middle Eastern population. **BMC Medical Genetics**, v. 9, n. 1, p. 61, 2008.
- TCHEANDJIEU, C. *et al.* Role of GSTM1 and GSTT1 genotypes in differentiated thyroid cancer and interaction with lifestyle factors: Results from case-control studies in France and New Caledonia. **PLoS ONE**, v. 15, n. 1, p. e0228187, 2020.
- ZHANG, Y. *et al.* Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of nasal or colorectal polyposis. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 1, p. BSR20181226, 2019.