



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/UnB

Curso de Farmácia



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

EDVÂNIA SOUZA PEREIRA

**POLIMORFISMO DO GENE: *GSTT1* - / + (RS144686326)
EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM CÂNCER DE TIREOIDE,
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA.**

Brasília, 2025



EDVÂNIA SOUZA PEREIRA

**POLIMORFISMO DO GENE: *GSTT1* - / + (RS144686326)
EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM CÂNCER DE TIREOIDE,
UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

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

Orientador: Dr^a. Ligia Canongia

Co-orientador: Dr^a. Izabel Cristina

Brasília, 2025



RESUMO

O aumento do número de casos de câncer (CA) de tireoide no mundo traz uma preocupação com a sua incidência. Embora haja pesquisas sobre a tireoide e suas alterações metabólicas, ainda há uma lacuna ao explorar polimorfismos genéticos que podem estar associados com essa enfermidade. Este estudo visa avaliar a associação entre o polimorfismo do gene *GSTT1* e o CA de tireoide. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando estudos publicados entre 2014 e 2024. As glutationa S-transferases (GSTs), produzidas principalmente pelo fígado, ajudam a eliminar substâncias tóxicas, como compostos eletrofílicos e citotóxicos que podem danificar células e DNA. A inativação dessas enzimas, pode alterar a resposta a fatores ambientais, aumentando o risco de tumores. Por exemplo, estudos destacam que, a presença ou ausência desse gene, combinada com fatores de risco ambientais e de estilo de vida, como obesidade e tabagismo, pode modular a suscetibilidade a neoplasias. (Tcheandjieu *et al.*, 2020) afirma que a deleção *GSTT1*-null demonstrou estar associada a um maior risco de CA de tireoide, principalmente em pessoas obesas. A obesidade, por si só, é um fator de risco conhecido para o CA diferenciado da tireoide (CDT), pois induz um estado de inflamação crônica e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, que danificam células e DNA. Pacientes com deleção no gene *GSTT1*, apresentam uma proteção reduzida contra esses danos, o que explica o aumento significativo do risco de CDT nessa população. Esses achados sugerem que o gene *GSTT1* pode influenciar na carcinogênese.

Palavras-chave: Polimorfismo, *GSTT1*, Carcinógenos, Câncer de tireoide.

ABSTRACT

The increasing number of thyroid cancer cases worldwide raises concerns about its incidence. Although there is research on the thyroid and its metabolic alterations, there is still a gap in exploring genetic polymorphisms that may be



associated with this condition. This study aims to evaluate the association between the *GSTT1* gene polymorphism and thyroid cancer. An integrative literature review was conducted using studies published between 2014 and 2024. Glutathione S-transferases (GSTs), primarily produced by the liver, help eliminate toxic substances, such as electrophilic and cytotoxic compounds that can damage cells and DNA. The inactivation of these enzymes may alter the response to environmental factors, increasing the risk of tumors. For example, studies highlight that the presence or absence of this gene, combined with environmental and lifestyle risk factors such as obesity and smoking, may modulate susceptibility to neoplasms. (Tcheandjieu *et al.*, 2020) states that the *GSTT1*-null deletion has been associated with a higher risk of thyroid cancer, particularly in obese individuals. Obesity itself is a known risk factor for differentiated thyroid cancer (DTC), as it induces a state of chronic inflammation and increases the production of reactive oxygen species, which damage cells and DNA. Individuals with a deletion in the *GSTT1* gene have reduced protection against such damage, explaining the significant increase in the risk of DTC in this population (OR = 5.75). These findings suggest that the *GSTT1* gene may play a role in carcinogenesis.

Keywords: Polymorphism, *GSTT1*, Carcinogens, Thyroid cancer.



SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	3
LISTA DE SIGLAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	6
1 INTRODUÇÃO.....	7
2 METODOLOGIA.....	9
3 RESULTADOS.....	10
4 DISCUSSÃO.....	18
5 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30



LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos artigos científicos selecionados, segundo título, autores, ano de publicação, objetivo e resultados, em uma ordem lógica e progressiva.....	11
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos para a revisão.....	10
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Análise estatística Tcheandjieu e colaboradores (2020).....	18
Quadro 2: Análise estatística Milosevic- Djordjevic e colaboradores (2017).....	20
Quadro 3: Análise estatística Hu e colaboradores (2024).....	22
Quadro 4: Análise estatística Gonçalves e colaboradores (2021).....	24
Quadro 5: Análise estatística Parsamanesha e colaboradores (2019).....	26

LISTA DE SIGLAS:

GSTs- Glutathione S-transferases

CDT- Câncer diferenciado da tireoide

OR- Odds ratio

IC- Intervalo de confiança

ERO- Espécies reativas de oxigênio

CCH- Carcinoma de células de Hürthle

CA- Câncer

1. INTRODUÇÃO

A tireoide, uma das maiores glândulas endócrinas, fica localizada abaixo da laringe e possui a função de produção dos hormônios tireoidianos que atuam no funcionamento do organismo. Essa glândula sofre alterações metabólicas, que podem ocasionar doenças, sendo uma delas o CA (Gonçalves *et al.*, 2021). O CA de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, ele possui uma considerável variação étnica e geográfica, ocorrendo com maior frequência em mulheres em virtude do estrogênio, um hormônio feminino que contribui para a proliferação de células da tireoide (Gonçalves *et al.*, 2021; Neto *et al.*, 2019; Tcheandjieu *et al.*, 2020).

Além do gênero feminino, histórico de CA de tireoide na família, exposição à radiação, histórico de nódulo tireoidiano, excesso de peso e deficiência de iodo são fatores de risco para essa condição, esses fatores influenciam o desenvolvimento e o funcionamento da glândula tireoide de maneiras diferentes, seja através de alterações hormonais, deficiências nutricionais ou danos diretos às células da tireoide (Gonçalves *et al.*, 2021; Tcheandjieu *et al.*, 2020).

Para o período de 2023 a 2025, estima-se que haverá 16.660 novos casos de CA de tireoide no Brasil, com um risco de 7,68 por 100 mil habitantes, sendo 2.500 desses casos em homens e 14.160 em mulheres (INCA, 2023). Existem diferentes tipos de carcinomas na tireoide e eles são classificados em 3 grupos principais: CA bem diferenciado, que inclui carcinoma papilífero e carcinoma folicular; CA pouco diferenciado, como carcinoma medular; e CA desdiferenciado, representado pelo carcinoma anaplásico. O carcinoma papilífero, originado nas células foliculares tireoidianas, é o tipo mais comum de CA de tireoide, representando até 80% dos casos (Santos, 2023).

O aumento da incidência é em parte devido à melhoria na detecção de tumores pequenos e indolores, mas também pode ser causado por mudanças ambientais ou de estilo de vida. Isso pode incluir exposição a substâncias cancerígenas, como produtos químicos ou radiação por exemplo (Tcheandjieu *et al.*, 2020).

A identificação de marcadores moleculares no CA de tireoide e a compreensão de seus mecanismos abrem novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento. A metabolização de substâncias no organismo ocorre em 2 fases. Na Fase I, enzimas como o citocromo P450 modificam as substâncias, tornando-as mais reativas e

polares através de oxidação, redução ou hidrólise. Na Fase II acontece a detoxificação do corpo, enzimas como as glutathione S-transferases (GSTs) produzidas principalmente pelo fígado ajudam a eliminar substâncias potencialmente tóxicas, como xenobióticos e produtos do estresse oxidativo, neutralizar compostos eletrofílicos e citotóxicos, que podem danificar células e DNA e são essenciais na metabolização de hormônios esteróides, como estrogênio (Tcheandjieu *et al.*, 2020) (Hu *et al.*, 2024).

Além disso, as glutathione S-transferases podem regular indiretamente outras enzimas envolvidas no metabolismo de toxinas e no controle de processos celulares, como inflamação e apoptose. Estudos mostram que as GSTs também interagem com proteínas chaperonas, o sistema ubiquitina-proteassoma (responsável pela degradação de proteínas) e vias relacionadas ao estresse oxidativo, ajudando a reduzir o efeito citotóxico de substâncias perigosas (Hu *et al.*, 2024). A glutathione-S-transferase theta 1, codificada pelo gene *GSTT1*, faz parte da família das GSTs, ela desempenha um papel fundamental na desintoxicação de compostos cancerígenos, conjugando-os com a glutathione para facilitar sua remoção (PAIVA *et al.*, 2024).

Polimorfismos, especialmente a deleção do gene *GSTT1*, localizada no braço longo do cromossomo 22, na banda q11.2, podem estar relacionados ao CA de tireoide, pois, como supracitado, o gene *GSTT1* que codifica a classe θ (theta) de GSTs desempenha um papel protetor no desenvolvimento de tumores, ajudando a neutralizar a ação mutagênica de substâncias prejudiciais. A mutação *GSTT1*-null (*GSTT1* -/-) resulta na inativação das enzimas mencionadas anteriormente, o que pode alterar a resposta a fatores ambientais e fazer com que pacientes com genótipo nulo para esse gene percam essa proteção (Hu *et al.*, 2024).

Por exemplo, de acordo com Tcheandjieu (2020), o estudo sugere que a obesidade pode aumentar o risco de CA de tireoide devido à inflamação crônica, que por sua vez aumenta a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio). Pessoas com obesidade que têm deleção nos genes *GSTM1* e *GSTT1*, responsáveis por neutralizar essas ROS, podem estar em um risco ainda maior de desenvolver CA de tireoide (DTC), porque elas não têm uma proteção adequada contra o dano celular causado pelas ROS.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o polimorfismo do gene *GSTT1* e o CA de tireoide.

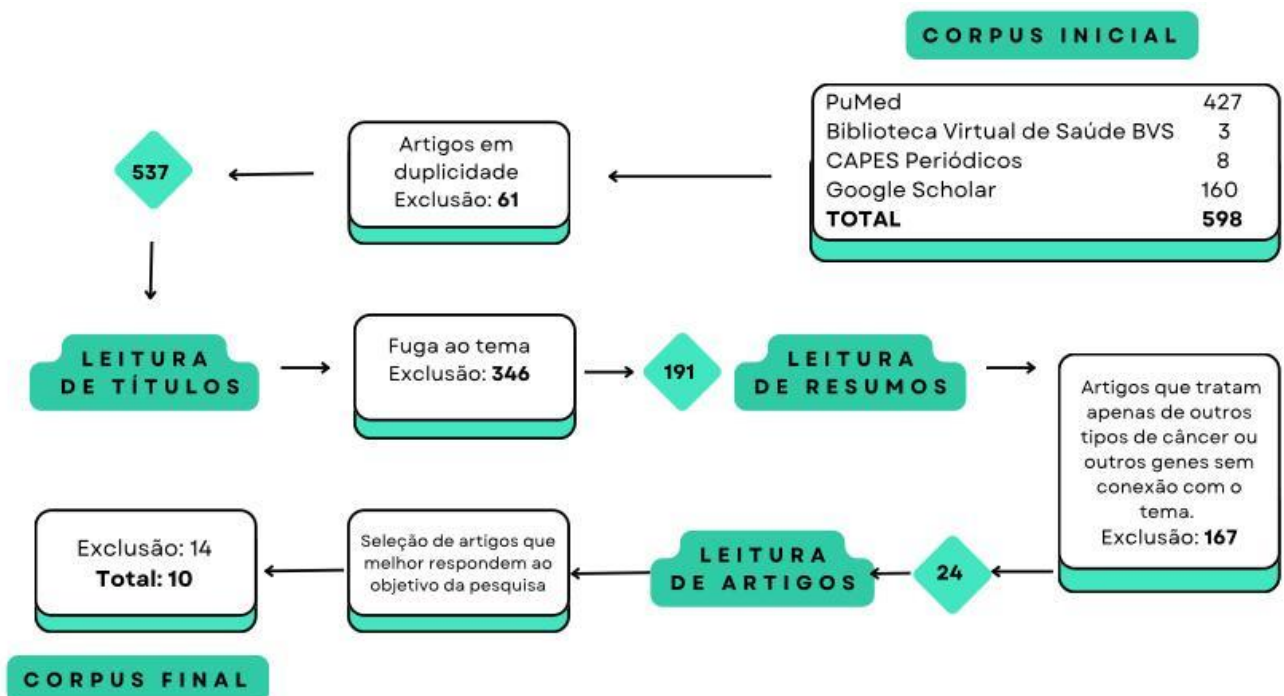
2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada através de uma revisão de literatura integrativa. O levantamento bibliográfico ocorreu nos meses de Junho a Agosto de 2024, com buscas estruturadas realizadas nas bases de dados “*Pubmed Central*”, “Biblioteca Virtual de Saúde BVS”, “Google Scholar” e “CAPES Periódicos”, nos idiomas inglês e português, selecionando artigos publicados entre 2014 a 2024, utilizando-se os seguintes descritores a partir da busca na Biblioteca Virtual de Saúde BVS: “Thyroid cancer”, “*GSTT1*”, “Carcinoma”, “Neoplasia”, que foram combinados com o conector Booleano AND. Foi realizada a seguinte busca estruturada: “Thyroid cancer and *GSTT1*”. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em periódicos que abordassem a relação entre o gene *GSTT1* e o CA de tireoide. Como critérios de exclusão, foram considerados: artigos que tratam apenas de outros tipos de CA ou outros genes sem conexão com o tema.

3. RESULTADOS

A partir da busca estruturada realizada nos bancos de dados, foram identificados 598 estudos. Após aplicar os critérios de exclusão com a leitura dos títulos e resumos, selecionou-se 10 artigos (Figura 1) para o *corpus* de análise. As características dos artigos científicos selecionados, incluindo título, autores, ano de publicação, objetivos e resultados, estão detalhadas no Quadro 1. A organização desses artigos seguiu uma ordem lógica e progressiva, iniciando pelos estudos que identificaram uma associação entre o gene GSTT1 e o CA de tireoide. Em seguida, foram incluídos os artigos que não encontraram associações significativas entre o GSTT1 e o CA de tireoide. Por fim, foram apresentados os estudos que, embora trouxessem informações relevantes sobre o gene GSTT1 ou o CA de tireoide, não estabeleceram uma relação direta entre os dois. Essa disposição permite uma análise comparativa e crítica dos resultados, destacando as convergências e divergências na literatura científica sobre o tema.

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos para a revisão.



Fonte: Própria autoria, 2025

Tabela 1: Características de 10 artigos científicos selecionados, segundo título, autores, ano de publicação, objetivo e resultados, em uma ordem lógica e progressiva.

ESTUDOS COM O GENE <i>GSTT1</i> E O CÂNCER DE TIREOIDE				
Título	Autores	Ano	Objetivos	Resultados
Role of <i>GSTM1</i> and <i>GSTT1</i> genotypes in differentiated thyroid cancer and interaction with lifestyle factors: Results from case control studies in France and New Caledonia	Catherine Tcheandjieu, Emilie Cordina-Duverger, Claire Mulot, Dominique Baron-Dubourdieu, Anne-Valerie Guizard, Claire Schvartz, Pierre Laurent-Puig, Pascal Guénel, Thérèse Truong	2020	Investigar se a deleção dos genes <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i> estava associada ao risco de CDT e explorar a interação com fatores de risco não genéticos de CDT.	Foi descoberto que o risco de CDT aumentou com a obesidade e diminuiu com o consumo de álcool. Após a estratificação por status de deleção do gene, o OR para obesidade foi de 5,75 (IC95% 2,25–14,7) entre pessoas com genótipo deletado por <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> e 1,26 (IC95% 0,89–1,77) em portadores de ambos os genes (interação $p = 0,02$). O OR para beber 1 copo/semana foi de 0,33 (IC95% 0,15–0,74) em pessoas <i>GSTT1</i> -nulos e de 1,01 (IC95% 0,67–1,52) em portadores não nulos do gene (p -interação = 0,01). Os genótipos <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i> podem modular o risco CDT associado ao IMC e ao consumo de álcool.
Influence of <i>GSTT1</i> and <i>GSTM1</i> null genotypes on differentiated thyroid	Olivera MILOŠEVIĆ-DJORDJEVIĆ, Darko GRUJIČIĆ, Marina RADOVIĆ	2017	Analisar o impacto dos genótipos nulos <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> no risco de	<i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> nulo foram predominantemente encontrados em pacientes, mas significância estatística foi observada apenas para <i>GSTT1</i> nulo. Os genótipos nulos aumentaram o risco de desenvolvimento de CDT; <i>GSTT1</i>

cancer risk and baseline and radioiodine induced cytogenetic damage in peripheral blood lymphocytes of patients.	JAKOVLJEVIĆ, Dragoslav MARINKOVIĆ, Sladjana DIMITRIJEVIĆ, Olgica MIHALJEVIĆ, Ljiljana MIJATOVIĆ-TEODOROVIĆ and Snežana ŽIVANČEVIĆ-SIMONOVIC		desenvolvimento de CA diferenciado de tireoide (CDT) e alterações citogenéticas em linfócitos do sangue periférico de pacientes com CDT antes e após a terapia com radioiodo.	nulo a 4,5 vezes ($p < 0,05$), <i>GSTM1</i> nulo cerca de 3 vezes, mas na fronteira da significância estatística ($p = 0,057$). Os resultados sugerem que os genótipos <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> nulos aumentaram o risco de CDT, mas em maior extensão <i>GSTT1</i> nulo.
Effects of Glutathione S-Transferases (<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> and <i>GSTP1</i>) gene variants in combination with smoking or drinking	Qiurui Hu, MB, Cuiping Li, PhD, Yonghui Huang, MB, Zhenxia Wei, MB, Li Chen, MB, Ying Luo, MM, Xiaojie Li, PhD.	2024	Esta meta-análise teve como objetivo resumir sistematicamente a associação entre riscos de CA e glutathione s-transferases (GSTs) entre	Um total de 85 estudos foram elegíveis para GSTs e CA com tabagismo (19.604 casos e 23.710 controles), incluindo 14 artigos referentes ao tabagismo (4409 casos e 5645 controles). <i>GSTT1</i> -null teve associações significativas com riscos de CA (para fumantes: OR = 1,356, IC 95%: 1,114-1,651, $P = 0,002$; para não fumantes: OR = 1,103, IC 95%: 1,011-1,204, $P = 0,028$; para etilistas: OR = 1,423, IC 95%: 1,042-1,942, $P = 0,026$; para não etilistas: OR = 1,458, IC 95%: 1,014-2,098, $P = 0,042$).

on cancers A meta-analysis			fumantes e etilistas.	
Polimorfismo genético como instrumento de biomonitoramento de suscetibilidade à radiação natural	Ruann Ramires Nunes Paiva	2024	Analisar a literatura sobre os genes <i>GSTT1/GSTM1</i> e os efeitos da exposição crônica a partículas alfa pela inalação de radônio, especialmente em região semiárida potiguar, utilizando o polimorfismo genético como instrumento de biomonitoramento de suscetibilidade	O estudo destaca o gene <i>GSTT1</i> como um biomarcador crucial na suscetibilidade ao CA, relacionando-o à eficácia de tratamentos quimioterápicos e à influência de fatores ambientais. A ausência de <i>GSTT1</i> (polimorfismo nulo) está associada a um maior risco de CA, especialmente de pulmão, com pesquisas emergentes sobre sua relação com CA de tireoide e cervical. Os artigos analisados foram categorizados em três tipos: clínicos, que comparam pacientes com CA a grupos saudáveis, evidenciando o papel do <i>GSTT1</i> na suscetibilidade ao CA; experimentais, que testam o polimorfismo em condições in vitro, mostrando que a nulidade ou superexpressão de <i>GSTT1</i> pode modular rotas metabólicas e impactar a carcinogênese; e revisões, que abordam fatores de risco e reúnem dados sobre a presença ou ausência desse gene na literatura.
Polimorfismo <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i>	Lucas Cândido Gonçalves; Bárbara	2021	Verificar se há associação entre a	Os dados de 15 artigos foram extraídos e os testes estatísticos, considerando limite de significância de 5%,

no CA de Tireoide: Revisão Sistemática e Meta-análise	Custódio Rodrigues da Silva; Joaquim Ferreira Fernandes; Talita Ferreira Duarte; Thainá Ferreira Silva; Aline Ferreira da Silva Santos; Larissa de Oliveira Rosa Marques; Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva		presença ou ausência dos polimorfismos <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> e os CA's da tireoide.	foram realizados com o auxílio do software STATA® 16.0. A presença dos polimorfismos <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> não apresentaram associação, quando os CA's da tireoide foram estratificados por tipos (papilar, folicular e papilar + folicular). A deleção de <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i> reduz a defesa frente agentes carcinogênicos. No entanto, os resultados da presente pesquisa apontaram ausência de associação entre a presença dos polimorfismos <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> e a ocorrência dos tipos de CA da tireoide.
Polimorfismos do gene da glutathione S-transferase (<i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i>) e risco de câncer; um estudo de caso- controle no sudeste do Irã	Negin Parsamanesha, Hamid Kabiri Radb, Ahmad Mehrzad, Ali Bazid, Ebrahim Miri-Moghaddam	2019	Nosso objetivo foi avaliar a distribuição e o impacto potencial dos polimorfismos <i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i> no risco de vários tipos de CA em	Não houve associações significativas entre o polimorfismo <i>GSTT1</i> com o risco geral de CA (1), nem com o risco de tumores de mama (OR = 1,36), tireoide (0,93), linfáticos (0,84) e ósseos (1,64). Embora estatisticamente insignificante, o genótipo <i>GSTT1</i> (-) / <i>GSTM1</i> (-) representou o maior risco de linfoma (OR=1,89, IC 95%: 0,75–4,81, P=0,13). Nossos resultados não indicaram associação significativa entre o polimorfismo <i>GSTT1</i> e o risco de CA na população do sudeste do Irã.

			uma população iraniana.	
The Molecular Landscape of Hürthle Cell Thyroid Cancer Is Associated with Altered Mitochondrial Function—A Comprehensive Review	Sonam Kumari, Ruth Adewale and Joanna Klubo-Gwiedzinska	2020	Realizar uma revisão abrangente da literatura sobre a associação entre as características moleculares do CA de tireoide de alto risco e o metabolismo do CA.	O CA de tireoide de alto risco (CTAR) apresenta características genéticas distintas, como mutações no mtDNA e perdas cromossômicas, que levam à diminuição da fosforilação oxidativa, aumento da glicólise aeróbica e estresse oxidativo, além de superativação das vias de sinalização PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MEK/ERK. Essas alterações podem melhorar a imunogenicidade do tumor, potencializando a resposta à imunoterapia. No entanto, tratamentos convencionais como iodo radioativo e TKIs não são eficazes. Estratégias terapêuticas combinadas, incluindo inibidores de vias de sinalização, glicólise e imunoterapia, podem ser promissoras para melhorar a sobrevida de pacientes com CA de tireoide de alto risco.
Antioxidant defence-related genetic variants are not associated with higher risk of secondary thyroid	Ana Lina Vodusek, Katja Goricar, Barbara Gazic, Vita Dolzan, Janez Jazbec	2016	Avaliar a relação entre a variabilidade genética de genes relacionados à defesa	Não foram observadas diferenças significativas na distribuição de frequência do genótipo entre casos e controles. Além disso, não observamos influência significativa dos polimorfismos investigados no tempo para o desenvolvimento do CA de tireoide secundário.

cancer after treatment of malignancy in childhood or adolescence			antioxidante e o risco de CA de tireoide secundário após o tratamento de malignidade na infância ou adolescência.	
Functional polymorphisms in antioxidant genes in Hurthle cell thyroid neoplasm - an association of <i>GPX1</i> polymorphism and recurrent Hurthle cell thyroid carcinoma	Blaz Krhin, Katja Goricar, Barbara Gazic, Vita Dolzan, Nikola Besic	2016	Investigar se polimorfismos funcionais comuns em genes antioxidantes (<i>SOD2</i> , <i>CAT</i> , <i>GPX</i> , <i>GSTP1</i> , <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i>) estão associados ao desenvolvimento ou curso clínico do carcinoma de tireoide de células de Hurthle (CCH).	Carcinoma de tireoide de células de Hürthle (CCH), carcinoma de tireoide folicular (CTF) e carcinoma de tireoide papilífero (CTP) foram diagnosticados em 53, 47 e 21 pacientes, respectivamente. Doença metastática e recorrência de carcinoma de tireoide de células de Hürthle foram diagnosticadas em 20 e 16 pacientes com esse tipo de tumor, respectivamente. Os genótipos e as frequências alélicas dos polimorfismos investigados não se desviaram do equilíbrio de Hardy-Weinberg em pacientes com carcinoma de tireoide de células de Hürthle, carcinoma de tireoide folicular e carcinoma de tireoide papilífero. Sob o modelo genético dominante, não foram observadas diferenças na distribuição de frequência genotípica dos polimorfismos investigados quando o grupo com carcinoma de tireoide

				folicular e carcinoma de tireoide papilífero foi comparado ao grupo com carcinoma de tireoide de células de Hürthle, tanto para o diagnóstico desse tipo de tumor quanto para a presença de doença metastática.
Association of radiation risk in the second and third generations with polymorphisms in the genes <i>CYP1A1</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>GSTP1</i> and changes in the thyroid	Meruyert Massabayeva, Nailya Chaizhunosova, Nurlan Aukenov , Tolkyn Bulegenov, Bakytbek Apsalikov, Aigerim Shapihanova and Yersin Zhunussov	2019	Estudar a associação do risco de radiação na 2 ^a – 3 ^a gerações com polimorfismos nos genes <i>CYP1A1</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>GSTP1</i> e alterações na tireoide.	Não foram encontradas alterações significativas na distribuição dos genótipos com os indicadores hormônio estimulante da tireoide e anti-peroxidase tireoidiana. Alterações significativas foram nos níveis de antitireoperoxidase entre os grupos expostos e não expostos ($p = 0,007$). Os níveis de tiroxina - hormônio estimulante da tireoide não foram significativamente diferentes nos grupos expostos e não expostos ($p > 0,3$).

Fonte: Própria autoria, 2025.

4. DISCUSSÃO

As pesquisas que abordam efeitos entre o polimorfismo do gene *GSTT1* - / + (rs144686326) e o CA trazem resultados quanto a relação entre a deleção desse gene e fatores de risco já estudados para essa enfermidade. A seguir, serão discutidas as principais alterações identificadas entre os autores.

Quadro 1: Análise estatística Tcheandjieu e colaboradores (2020):

Fator de Risco	Genótipo	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confiança (IC95%)	Significância Estatística (p)	Conclusão
Obesidade	<i>GSTM1</i> -nulo e <i>GSTT1</i> -nulo	5,75	2,25–14,7	0,02	Risco significativamente maior de CDT em indivíduos com deleção de ambos os genes.
	Sem deleção de <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i>	1,26	0,89–1,77		Risco menor de CDT comparado aos indivíduos com deleção.
Consumo de Álcool	<i>GSTT1</i> -nulo	0,33	0,15–0,74	0,01	Consumo moderado de álcool reduz o risco de CDT em indivíduos <i>GSTT1</i> -nulos.
	Não <i>GSTT1</i> -nulo	1,01	0,67–1,52		Nenhum efeito significativo do consumo de álcool no risco de CDT.

Fonte: Própria autoria, 2025.

O artigo (Tcheandjieu *et al.*, 2020) analisou a relação entre fatores de risco, como obesidade e consumo de álcool, e o risco de desenvolver carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), considerando a influência dos genótipos *GSTM1* e *GSTT1*. Os resultados foram apresentados combinando dados de europeus e melanésios, pois não houve diferenças significativas entre esses grupos.

Por meio desse artigo, foram feitas duas análises de caso-controle, uma delas foi realizado na França para investigar fatores de risco do CA diferenciado de tireoide (CDT). Nela foram incluídos 621 casos diagnosticados entre 2002 e 2007, com 25 anos ou mais em três regiões francesas (Marne, Ardenas e Calvados) cobertos por um registro de CA e 706 controles (pessoas sem a doença), com faixas etárias de 5 anos dos casos, das mesmas regiões, escolhidas de forma aleatória, por meio de listas telefônicas e números não listados. Para análises genéticas, coletaram-se amostras de saliva de 482 casos e 565 controles, incluindo apenas aqueles de

ascendência europeia para evitar viés genético e garantir maior precisão na análise.

A outra análise do artigo (Tcheandjieu et al., 2020) foi realizada na Nova Caledônia para investigar o CA diferenciado de tireoide (CDT). Ela incluiu 332 casos diagnosticados entre 1993 e 1999 e que residiam a pelo menos 5 anos em Nova Caledônia e 412 controles, pareados por idade e sexo. Os casos foram identificados nos principais laboratórios de patologia e hospitais de NC, enquanto os controles foram selecionados de listas eleitorais. Entre os participantes, 42 casos e 133 controles eram europeus, e 206 casos e 156 controles eram melanésios. Para análise genética, foram coletadas amostras de saliva de 284 melanésios (164 casos e 120 controles) e 108 europeus (27 casos e 81 controles).

Foi observado que a obesidade aumentou o risco de CDT, enquanto o consumo de álcool teve um efeito protetor, reduzindo esse risco. No entanto, essas associações variaram conforme o status dos genes *GSTM1* e *GSTT1*.

Em pessoas com deleção de ambos os genes (*GSTM1*-nulo e *GSTT1*-nulo), o risco de CDT associado à obesidade foi significativamente maior, com um odds ratio (OR) de 5,75 (IC95% 2,25–14,7). O odds ratio é uma medida estatística que indica a força da associação entre um fator de risco e um desfecho, como o CA. Um OR maior que 1 sugere maior risco, enquanto um OR menor que 1 indica proteção. O intervalo de confiança (IC) de 95% mostra a precisão da estimativa, com valores mais amplos indicando maior incerteza. Por outro lado, em pessoas que possuíam ambos os genes (não nulos), o risco associado à obesidade foi menor, com um OR de 1,26 (IC95% 0,89–1,77). A interação entre obesidade e o status dos genes foi estatisticamente significativa, com um valor de $p = 0,02$. O valor de p (p-valor) indica a probabilidade de que o resultado observado seja devido ao acaso; valores menores que 0,05 são considerados estatisticamente significativos.

Esse estudo sugere que a obesidade pode aumentar o risco de CA de tireoide devido à inflamação crônica, que por sua vez aumenta a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio). Pessoas com obesidade que têm deleção nos genes *GSTM1* e *GSTT1*, responsáveis por neutralizar essas ROS, podem estar em um risco ainda maior de desenvolver CA de tireoide (CDT), porque elas não têm uma proteção adequada contra o dano celular causado pelas ROS.

Quanto ao consumo de álcool, em pacientes *GSTT1*-nulos, beber 1 copo de álcool por semana reduziu o risco de CDT, com um OR de 0,33 (IC95% 0,15–0,74).

Já em pacientes não nulos para *GSTT1*, o consumo de álcool não teve efeito significativo, com um OR de 1,01 (IC95% 0,67–1,52). A interação entre consumo de álcool e o status do gene *GSTT1* também foi estatisticamente significativa, com um valor de $p = 0,01$.

Além disso, não foi detectada interação significativa entre os genótipos *GSTM1* e *GSTT1* e outros fatores de risco não genéticos analisados no estudo. Em resumo, os genótipos *GSTM1* e *GSTT1* podem modular o risco de DTC associado à obesidade e ao consumo de álcool. Pessoas com deleção nesses genes apresentam maior risco de CDT quando obesos, enquanto o consumo moderado de álcool parece ter um efeito protetor principalmente em pacientes *GSTT1*-nulos.

Quadro 2: Análise estatística Milošević-Djordjević e colaboradores (2017):

Variável	Pacientes com CDT	Controles	Significância (p)	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confiança (IC 95%)
Genótipo <i>GSTT1</i> nulo	38,50%	12,10%	< 0,05	4,53	1,22 – 16,8
Combinação dupla <i>GSTT1/GSTM1</i> positiva	23%	61%	< 0,001	-	-
Combinações com 1 ou 2 genótipos nulos (<i>GSTT1</i> e/ou <i>GSTM1</i>)	76,90%	39,40%	< 0,05	-	-
Risco com 1 genótipo nulo (<i>GSTT1</i> ou <i>GSTM1</i>)	-	-	< 0,05	3,7	1,03 – 13,35
Risco com 2 genótipos nulos (<i>GSTT1</i> e <i>GSTM1</i>)	-	-	< 0,05	13,33	1,24 – 143,15

Fonte: Própria autoria, 2025.

O artigo (Milošević-Djordjević *et al.*, 2017) explorou a influência dos genótipos nulos *GSTT1* e *GSTM1* no risco diferenciado de CA de tireoide. O estudo incluiu 26 pacientes com Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT), com idade média de $52,04 \pm 14,18$ anos, e 33 pacientes controle, com idade média de $45,91 \pm 11,4$ anos. Os pacientes com CDT foram submetidos à tireoidectomia e, posteriormente, tratados no Departamento de Medicina Nuclear do Centro Clínico Kragujevac com uma dose fixa de 3,7 GBq (100 mCi) de radioiodo ($I-131$), administrada por via oral, seguindo as diretrizes da EANM (European Association of Nuclear Medicine). Os controles eram pessoas saudáveis, sem histórico de malignidade ou exposição a fontes radioativas ou agentes genotóxicos nos últimos 3 meses.

As amostras de sangue periférico foram coletadas duas vezes dos pacientes: antes e após o tratamento com radioiodo. Já os controles tiveram amostras de sangue coletadas apenas uma vez. Após a coleta, as amostras foram mantidas a 4°C e, para genotipagem, armazenadas a -20°C até o uso.

Esse estudo analisou a distribuição dos genótipos *GSTT1* e *GSTM1* em pacientes com Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT) e controles. O genótipo *GSTT1* nulo foi significativamente mais frequente em pacientes com CDT (38,5%) em comparação com os controles (12,1%), com significância estatística ($p < 0,05$). O *GSTT1* nulo mostrou um risco aumentado para CDT, com OR = 4,53 (IC 95% = 1,22 – 16,8, $p < 0,05$).

Em relação às combinações de genótipos, a combinação dupla *GSTT1/GSTM1* positiva foi significativamente mais frequente nos controles (61%) do que nos pacientes com CDT (23%), com diferença significativa ($p < 0,001$). Além disso, o total de combinações com um ou dois genótipos nulos (*GSTT1* e/ou *GSTM1*) foi significativamente maior nos pacientes com CDT (76,9%) do que nos controles (39,4%), com $p < 0,05$.

Usando a combinação dupla *GSTT1/GSTM1* positiva como referência, o risco para DTC foi significativamente maior em combinações com um ou ambos os genótipos nulos: Um genótipo nulo (*GSTT1* ou *GSTM1*): OR = 3,7 (IC 95% = 1,03 – 13,35, $p < 0,05$). Ambos os genótipos nulos (*GSTT1* e *GSTM1*): OR = 13,33 (IC 95% = 1,24 – 143,15, $p < 0,05$). Em resumo, o *GSTT1* nulo está fortemente associado a um aumento do risco de CDT, com OR = 4,53 ($p < 0,05$), e combinações envolvendo genótipos nulos (*GSTT1* e/ou *GSTM1*) também aumentam significativamente o risco de CDT. Esses resultados destacam o papel do *GSTT1* na susceptibilidade ao CDT.

Quadro 3: Análise estatística Hu e colaboradores (2024):

Categoria	Subgrupo	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confiança (IC 95%)	Significância (p)	Observações
Tabagismo	Fumantes com <i>GSTT1</i> -null	1,356	1,114 – 1,651	0,002	Risco aumentado de câncer.
	Não fumantes com <i>GSTT1</i> -null	1,103	1,011 – 1,204	0,028	Risco significativo mesmo sem tabagismo.
	Fumantes asiáticos com <i>GSTT1</i> -null	1,701	-	-	Maior risco em asiáticos.
	Fumantes caucasianos com <i>GSTT1</i> -null	1,318	-	-	Risco menor em caucasianos.
Consumo de álcool	Bebedores com <i>GSTT1</i> -null	1,423	1,042 – 1,942	0,026	Risco aumentado de câncer.
	Não bebedores com <i>GSTT1</i> -null	1,458	1,014 – 2,098	0,021	Risco significativo mesmo sem consumo de álcool.
	Bebedores asiáticos com <i>GSTT1</i> -null	2,25	-	-	Maior risco em asiáticos.
	Bebedores caucasianos com <i>GSTT1</i> -null	1,543	-	-	Risco menor em caucasianos.
Fonte do grupo de controle	Controles hospitalares (fumantes com <i>GSTT1</i> -null)	1,699	-	-	Risco aumentado em grupos hospitalares.
	Controles populacionais (não fumantes com <i>GSTT1</i> -null)	1,348	-	-	Risco menor em grupos populacionais.

Fonte: Própria autoria, 2025.

Já o estudo (Hu *et al.*, 2024) conduziu uma meta-análise para investigar a relação entre o polimorfismo *GSTT1*-null (deleção homozigótica do gene *GSTT1*) e o risco de desenvolvimento de CA, tanto isoladamente quanto em combinação com fatores de estilo de vida, como tabagismo e consumo de álcool. Os resultados demonstraram uma correlação positiva significativa entre o polimorfismo *GSTT1*-null e o aumento do risco de CA, evidenciando o papel protetor dessa enzima na prevenção de danos celulares e no desenvolvimento de neoplasias.

Em relação ao tabagismo, observou-se que pacientes portadores do polimorfismo *GSTT1*-null apresentaram um risco aumentado de CA, tanto entre fumantes quanto entre não fumantes. Para os fumantes, o odds ratio (OR) foi de 1,356 (IC 95%: 1,114–1,651; P = 0,002), indicando que a ausência da enzima *GSTT1* amplifica os efeitos carcinogênicos do cigarro. Entre os não fumantes, o risco também foi significativo, com um OR de 1,103 (IC 95%: 1,011–1,204; P = 0,028), sugerindo que o polimorfismo *GSTT1*-null, por si só, contribui para uma maior suscetibilidade ao CA, mesmo na ausência de exposição ao tabaco. A análise por subgrupos revelou diferenças importantes relacionadas à etnia: fumantes caucasianos com *GSTT1*-null apresentaram um OR de 1,318, enquanto fumantes asiáticos tiveram um OR de 1,701, indicando que fatores genéticos e ambientais específicos de cada população podem

influenciar a interação entre o polimorfismo e o tabagismo. Além disso, o tabagismo foi fortemente associado ao aumento do risco de CA de estômago (OR = 1,944), CA de pâncreas (OR = 3,749) e CA de próstata (OR = 2,847) em pacientes com *GSTT1*-null, destacando a relevância dessa interação para neoplasias específicas.

No que diz respeito ao consumo de álcool, também foi identificada uma associação significativa entre o polimorfismo *GSTT1*-null e o risco de CA. Entre os etilistas, o OR foi de 1,423 (IC 95%: 1,042–1,942; P = 0,026), enquanto entre os não etilistas, o OR foi de 1,458 (IC 95%: 1,014–2,098; P = 0,021). Esses resultados sugerem que a ausência da enzima *GSTT1* aumenta a suscetibilidade aos efeitos carcinogênicos do álcool, mas também que o polimorfismo, por si só, eleva o risco de CA, independentemente do consumo de bebidas alcoólicas. A análise de subgrupos mostrou que o impacto do consumo de álcool varia conforme a etnia: etilistas asiáticos com *GSTT1*-null apresentaram um OR de 2,250, enquanto etilistas caucasianos tiveram um OR de 1,543. Essa diferença pode ser atribuída a variações genéticas, ambientais ou culturais que influenciam a metabolização do álcool e a resposta aos seus efeitos tóxicos.

Diferenças também foram observadas conforme a fonte do grupo de controle nesse estudo. Em grupos de controle hospitalares, fumantes com *GSTT1*-null apresentaram um OR de 1,699, enquanto em grupos de controle populacionais, não fumantes com *GSTT1*-null tiveram um OR de 1,348. Essas diferenças podem refletir variações nas características das populações estudadas, como a prevalência de outros fatores de risco ou a exposição a agentes carcinogênicos. Em síntese, os achados demonstram que o polimorfismo *GSTT1*-null está associado a um aumento do risco de CA no geral, especialmente quando combinado com fatores de estilo de vida como tabagismo e consumo de álcool. Essa associação varia conforme a etnia, o tipo de CA e a fonte do grupo de controle, ressaltando a complexidade das interações entre fatores genéticos e ambientais na carcinogênese. A diferença observada entre o estudo de Tcheandjieu *et al.* (2020), que investigou a associação entre o consumo de álcool e o gene *GSTT1* no CA de tireoide, e os resultados desse estudo (Hu *et al.*, 2024) sobre outros tipos de CA pode ser explicada por fatores como a etiologia distinta do CA de tireoide, mecanismos biológicos específicos relacionados a esse tipo de tumor e os diferentes padrões de consumo de álcool (moderado versus excessivo). Esses elementos podem influenciar de maneira única os resultados,

destacando a complexidade e a variabilidade dos efeitos do álcool e da expressão gênica em diferentes contextos oncológicos.

No mesmo sentido, o estudo (PAIVA, 2024) analisou estudos clínicos, experimentais e revisões e destacou a importância do gene *GSTT1* como um biomarcador de suscetibilidade ao CA, enfatizando sua relação com a eficácia de tratamentos quimioterápicos e a influência de fatores ambientais. A análise dele em relação ao polimorfismo nulo de *GSTT1* em pacientes oncológicos revelou que a ausência desse gene pode afetar a capacidade do organismo, aumentando o risco de desenvolvimento de CA. O CA de pulmão foi o tipo mais associado a alterações no *GSTT1* nesse estudo, mas foi enfatizado que há um crescimento de pesquisas sobre sua relação com CA de tireoide e cervical. Na análise de estudos experimentais foi sugerido que a nulidade ou superexpressão de *GSTT1* pode modular rotas metabólicas alternativas, impactando o processo de carcinogênese e que, no entanto, há uma carência de pesquisas em pacientes cronicamente expostos a xenobióticos ambientais, como radiação e metais pesados, o que limitaria a compreensão do papel do *GSTT1* na proteção contra danos genéticos.

Quadro 4: Análise estatística Gonçalves e colaboradores (2021):

Análise	Subgrupo	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confiança (IC 95%)	Heterogeneidade de (I ²)	Significância (p)	Conclusão
Análise Geral	Todos os casos de câncer de tireoide	1,03	0,87 – 1,21	19%	0,29	Não há associação significativa entre <i>GSTT1</i> e o risco de câncer de tireoide.
Análise por Subtipos	Câncer papilar	0,87	0,60 – 1,27	84%	< 0,00001	Não há associação significativa.
	Câncer folicular	0,93	0,61 – 1,40	34,61%	-	Não há associação significativa.
	Câncer papilar + folicular	0,89	0,66 – 1,20	44,65%	-	Não há associação significativa.

Fonte: Própria autoria, 2025.

Por outro lado (Gonçalves *et al.*, 2021) tratou-se de uma revisão sistemática e meta-análise de caráter descritivo e analítico que não viu associação significativa entre o *GSTT1* e o CA de tireoide. O estudo utilizou o teste estatístico do qui-quadrado (χ^2) para avaliar a heterogeneidade entre os resultados dos estudos incluídos. Quando a heterogeneidade não foi significativa ($p > 0,05$), o teste de efeito fixo de Mantel-

Haenszel foi aplicado. Por outro lado, quando a heterogeneidade foi significativa ($p < 0,05$) ou quando o índice I^2 foi $\geq 50\%$, o teste de efeito randomizado de DerSimonian-Laird foi utilizado. A significância estatística foi considerada com alfa de 5% (p -valor $< 0,05$). Todas as análises foram realizadas com o software STATA® 16.0.

Esse estudo avaliou a associação do polimorfismo *GSTT1* com o CA de tireoide, analisando 3.782 pessoas, divididos em 1.416 pacientes com CA de tireoide (casos) e 2.366 controles sem CA. A frequência do polimorfismo *GSTT1* foi de 77,89% nos casos e 77,09% nos controles, sem diferença significativa. Quando estratificado por tipo de CA de tireoide, os resultados foram: CA papilar: 59,39% de eventos nos casos vs. 65% nos controles. CA folicular: 78,7% de eventos nos casos vs. 79,17% nos controles. CA papilar + folicular: 77,27% de eventos nos casos vs. 78,99% nos controles.

Na análise geral de todos os CA's de tireoide, o polimorfismo *GSTT1* não apresentou associação significativa, com OR = 1,03 (IC 95% = 0,87–1,21; $\chi^2 = 7,40$; $p = 0,29$; $I^2 = 19\%$). Isso indica que a presença do *GSTT1* não está relacionada ao aumento ou redução do risco de CA de tireoide. Quando analisado especificamente para o CA papilar, a presença do *GSTT1* também não mostrou associação significativa, com OR = 0,87 (IC 95% = 0,60–1,27; $\chi^2 = 51,45$; $p < 0,00001$; $I^2 = 84\%$). Para o CA folicular, o *GSTT1* também não apresentou associação, com OR = 0,93 (IC 95% = 0,61–1,40; $I^2 = 34,61\%$). Da mesma forma, na análise combinada de CA papilar + folicular, o *GSTT1* não mostrou relação significativa, com OR = 0,89 (IC 95% = 0,66–1,20; $I^2 = 44,65\%$).

Quadro 5: Análise estatística Parsamanesha e colaboradores (2019):

Variável	Descrição	Resultados	Interpretação	Heterogeneidade (I ²)	Significância (p)	Conclusão
Frequência do alelo nulo <i>GSTT1</i>	Alelo nulo <i>GSTT1</i> (ausência do gene)	79,8% em casos e controles	Alta prevalência do alelo nulo na população estudada.	84%	< 0,00001	Não há associação significativa
Genótipo <i>GSTT1</i> (-)/ <i>GSTM1</i> (-)	Associação com linfoma	OR = 1,89 (IC 95%: 0,75–4,81, P = 0,13)	Risco aumentado, mas não significativo, para linfoma. Tendência que requer confirmação.	34,61%	-	Não há associação significativa
Genótipo <i>GSTT1</i> (+)/ <i>GSTM1</i> (+)	Associação com todos os tipos de câncer combinados	OR = 0,86 (IC 95%: 0,58–1,28, P = 0,54)	Efeito protetor não significativo para câncer em geral.	44,65%	-	Não há associação significativa
Conclusão geral	Associação entre polimorfismo <i>GSTT1</i> e risco de câncer	Nenhuma associação estatisticamente significativa	Possível influência do tamanho da amostra ou ausência de associação real.			

Fonte: Própria autoria, 2025.

Tal como, o estudo de caso-controle (Parsamanesha *et al.*, 2019) investigou e não viu a possível associação entre o polimorfismo *GSTT1* e o risco de desenvolvimento de CA em uma população do sudeste do Irã. Foram 213 pacientes com CA (casos) e 213 voluntários saudáveis (controles), pareados por sexo, idade e etnia. O alelo nulo *GSTT1* (ausência do gene) foi identificado em 79,8% dos pacientes, tanto nos casos quanto nos controles, indicando que essa variante é bastante comum na população estudada.

Em análises específicas por tipo de CA, o genótipo *GSTT1*(-)/*GSTM1*(-) apresentou um risco aumentado, porém não significativo, para linfoma (OR = 1,89, IC 95%: 0,75–4,81, P = 0,13), sugerindo uma tendência que requer confirmação em estudos futuros. No geral, o genótipo *GSTT1*(+)/*GSTM1*(+) mostrou um efeito protetor não significativo para todos os tipos de CA combinados (OR = 0,86, IC 95%: 0,58–1,28, P = 0,54).

Os resultados indicam que, embora haja algumas tendências observadas, como o aumento do risco de linfoma associado ao genótipo *GSTT1*(-)/*GSTM1*(-), nenhuma das associações envolvendo o *GSTT1* foi estatisticamente significativa. Isso pode ser devido ao tamanho limitado da amostra ou à ausência de uma associação real entre o polimorfismo *GSTT1* e o risco de CA na população estudada.

Da mesma forma, o artigo (Vodusek *et al.*, 2015) analisou a relação entre polimorfismos em genes antioxidantes, incluindo o *GSTT1*, e o risco de CA de tireoide

secundário em sobreviventes de CA infantil tratados com radioterapia. Os resultados não mostraram associação significativa entre o *GSTT1* e o risco de CA de tireoide secundário. No entanto, o estudo reforçou a importância de investigar genes antioxidantes em populações expostas à radiação, uma vez que a glândula tireoide é altamente sensível aos efeitos carcinogênicos da radiação ionizante. A ausência de associação do *GSTT1* sugere que outros fatores, como a radiação em si, podem ser mais relevantes no desenvolvimento da doença.

Por fim, (Krhin *et al.*, 2016) focou em polimorfismos em genes antioxidantes, incluindo o *GSTT1*, em pacientes com carcinoma de células de Hürthle (CCH). O carcinoma de células de Hürthle (CCH), também conhecido como carcinoma de células oxífilas, é um tipo raro e distinto de CA de tireoide. Ele é classificado como um subtipo do carcinoma diferenciado de tireoide, mas possui características clínicas, histológicas e moleculares únicas que o diferenciam de outros tipos de CA de tireoide, como o carcinoma papilífero e o carcinoma folicular. Os resultados não mostraram associação significativa entre o *GSTT1* e o diagnóstico, metástase ou recorrência da doença. No entanto, o estudo destacou que outros genes antioxidantes, como o *GPX1*, podem estar mais diretamente envolvidos na progressão do CCH.

Adicionalmente foram discutidos artigos que não relacionaram diretamente o gene *GSTT1* com o CA de tireoide, mas que apresentaram informações relevantes em relação ao assunto objeto deste trabalho:

O estudo (Kumari *et al.*, 2020) investigou o carcinoma de células de Hürthle e destacou a singularidade molecular e metabólica desse subtipo agressivo de CA de tireoide. Embora o estudo não tenha focado diretamente no *GSTT1*, ele reforçou a importância do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial no desenvolvimento do HTC. Como o *GSTT1* faz parte da família de genes GST (Glutathione S-Transferase), que atuam na detoxificação de espécies reativas de oxigênio, o estudo sugere que genes antioxidantes, como o *GSTT1*, podem desempenhar um papel indireto na modulação do estresse oxidativo em CA's de tireoide, especialmente em subtipos como o HTC.

Ademais, o quarto estudo (Massabayeva *et al.*, 2019) investigou polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de xenobióticos e sua associação com alterações na tireoide em populações expostas à radiação. Embora o *GSTT1* não tenha sido o foco principal, o estudo reforçou a importância de genes de detoxificação, como o *GSTT1*, na proteção contra danos oxidativos induzidos pela radiação. A

exposição à radiação é um fator de risco bem estabelecido para o CA de tireoide, e o *GSTT1* pode desempenhar um papel indireto na modulação desse risco, mesmo que não tenha sido diretamente associado à doença neste estudo. Portanto, são necessários estudos adicionais com amostras maiores e em diferentes populações para confirmar ou refutar esses achados.

5. CONCLUSÃO

A diversidade nos resultados dos estudos sobre o polimorfismo *GSTT1* e o risco de CA pode ser explicada por diferenças nas populações estudadas, tamanhos das amostras, metodologias adotadas e interações com fatores ambientais, como o consumo de álcool e tabagismo. A etnia, o tamanho da amostra e a escolha dos controles influenciam significativamente os achados. Além disso, as combinações entre fatores genéticos e ambientais tornam a relação complexa e variável, evidenciando a necessidade de mais pesquisas para um entendimento mais preciso.

Esse estudo demonstrou que o CA de tireoide é uma condição relevante, com aumento de casos em diversas populações, que o polimorfismo do gene *GSTT1* desempenha um papel crucial na modulação do risco e que a presença ou ausência desse gene pode influenciar a resposta antioxidante e a suscetibilidade ao CA, especialmente em pessoas expostas a fatores de risco como obesidade e consumo de álcool. Portanto, esse estudo alcançou os objetivos propostos previamente sobre realizar uma revisão integrativa da literatura, sobre o polimorfismo do gene *GSTT1* e o CA de tireoide.

Compreender essa relação é essencial para estratégias personalizadas de prevenção e tratamento, especialmente no caso do carcinoma diferenciado de tireoide. Os estudos analisados têm implicações importantes para a prevenção e o manejo do câncer, sugerindo que estratégias personalizadas, que considerem tanto o perfil genético quanto os hábitos de vida das pessoas, podem ser mais eficazes na redução do risco dessa neoplasia.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: Câncer de tireoide. INCA, 2023.

GONÇALVES, Lucas Cândido *et al.* POLIMORFISMO GSTM1 E GSTT1 NO CÂNCER DE TIREOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE. **Revista Internacional de Ciências**, v. 11, n. 2, p. 261-275, 2021.

NETO, Bartolomeu Conceição Bastos *et al.* Incidência do câncer de tireoide na população brasileira, 2006-2015. **Antonio Carlos Weston**, v. 63, n. 3, p. 307-312, 2019.

PAIVA, Ruann Ramires Nunes. **Polimorfismo genético como instrumento de biomonitoramento de suscetibilidade à radiação natural**. 2024. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SANTOS, Isabelle Cristina Clemente dos. Estudo de associação de SNPs com a predisposição, proteção e prognóstico do câncer de tireoide na população do Estado do Rio Grande do Norte. 2023.

TCHEANDJIEU, Catherine *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.

HU, Qiurui *et al.* Effects of Glutathione S-Transferases (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) gene variants in combination with smoking or drinking on cancers: A meta-analysis. **Medicine**, v. 103, n. 14, p. e37707, 2024.

PARSAMANESH, Negin *et al.* Glutathione S-transferase gene polymorphisms (GSTT1 and GSTM1) and risk of cancers; a case-control study in southeast of Iran. **Meta Gene**, v. 19, p. 207-211, 2019.

MILOŠEVIĆ-ĐORĐEVIĆ, Olivera *et al.* Influence of GSTT1 and GSTM1 null genotypes on differentiated thyroid cancer risk and baseline and radioiodine induced cytogenetic damage in peripheral blood lymphocytes of patients. 2017.

KUMARI, Sonam; ADEWALE, Ruth; KLUBO-GWIEZDZINSKA, Joanna. The molecular landscape of Hürthle cell thyroid cancer is associated with altered mitochondrial function—a comprehensive review. **Cells**, v. 9, n. 7, p. 1570, 2020.

VODUSEK, Ana Lina *et al.* Antioxidant defence-related genetic variants are not associated with higher risk of secondary thyroid cancer after treatment of malignancy in childhood or adolescence. **Radiology and oncology**, v. 50, n. 1, p. 80-86, 2016.

KRHIN, Blaz *et al.* Functional polymorphisms in antioxidant genes in Hurthle cell thyroid neoplasm-an association of polymorphism and recurrent Hurthle cell thyroid carcinoma. **Radiology and oncology**, v. 50, n. 3, p. 289-296, 2016.

MASSABAYEVA, Meruyert *et al.* Association of radiation risk in the second and third generations with polymorphisms in the genes CYP1A1, CYP2E1, GSTP1 and changes in the thyroid. **Molecular Medicine**, v. 25, p. 1-5, 2019.