

## Polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* na suscetibilidade do câncer renal: evidências baseadas em meta-análise

*GSTM1* and *GSTT1* genes null polymorphisms in kidney cancer susceptibility: evidence based on a meta-analysis

### Autores

Cláudio Nunes da Silva<sup>1</sup>  
Douglas Nunes da Silva<sup>1</sup>  
Katarinne Lima Moraes<sup>2</sup>  
Jacqueline Andréia  
Bernardes Leão Cordeiro<sup>2</sup>  
Virginia Visconde Brasil<sup>2</sup>  
Vera Aparecida Saddi<sup>1</sup>  
Antonio Márcio Teodoro  
Cordeiro Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Goiás.

### RESUMO

**Introdução:** O câncer renal é uma doença oncológica complexa e multifatorial. **Objetivo:** Realizar uma meta-análise para investigar a associação do polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* no contexto do câncer renal. **Método:** Estudos em seres humanos, do tipo caso-controle, publicados no período de 1999 a 2013, que investigavam a associação do polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* no câncer renal, foram agrupados para a confecção da presente meta-análise. **Resultados:** Foram selecionados 10 artigos sobre o tema proposto. Não foram encontradas associações entre o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* (OR = 1,015; IC95% = 0,897-1,147) e *GSTT1* (OR = 1,081; IC95% = 0,791-1,479) e o câncer renal. **Conclusões:** Conclui-se que os polimorfismos nulos de *GSTM1* e *GSTT1* não estão associados ao risco do desenvolvimento de câncer renal, pois apresentam papel limitado, se é que existe alguma contribuição efetiva, no desenvolvimento dos tumores renais.

**Palavras-chave:** meta-análise; neoplasias renais; polimorfismo genético.

### ABSTRACT

**Introduction:** Renal cancer is a complex and multifactorial oncologic disease. **Objective:** To conduct a meta-analysis in order to investigate the association of *GSTM1* and *GSTT1* genes null polymorphisms in renal cancer. **Method:** Case-control studies in humans, published from 1999 to 2013, that investigated the association of *GSTM1* and *GSTT1* genes null polymorphisms in renal cancer were grouped in order to make of this meta-analysis. **Results:** Ten articles were selected on the subject proposed. No associations were found between polymorphisms of *GSTM1*-null (OR = 1.015, 95% CI = 0.897 to 1.147) and *GSTT1*-null (OR = 1.081, 95% CI = 0.791 to 1.479) and renal cancer. **Conclusions:** Based on the results obtained, we conclude that the *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms are not associated with the risk of developing renal cancer, since they have limited role, if there is any on effective contribution in the development of renal tumors.

**Keywords:** kidney neoplasms; meta-analysis; polymorphism, genetic.

### INTRODUÇÃO

O câncer renal é uma doença oncológica complexa e multifatorial.<sup>1</sup> Trata-se de uma série de neoplasias malignas que acometem os rins, com manifestação polimórfica.<sup>2</sup> Neste contexto, os diferentes tipos de cânceres renais apresentam importantes diferenças histopatológicas, alterações genéticas envolvidas em várias rotas moleculares e múltiplas manifestações clínicas e opções terapêuticas.<sup>3</sup>

A incidência do câncer renal em sua forma mais comum, o carcinoma de

células renais, vem aumentando em todo o mundo,<sup>4</sup> e já se posiciona como a terceira neoplasia genitourinária mais frequente.<sup>5</sup> O carcinoma de células renais é responsável por aproximadamente 3% de todos os casos de tumores malignos do adulto no cenário mundial, com mais de 270 mil novos casos, ultrapassando 100.000 mortes por ano.<sup>6-8</sup>

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer renal incluem: tabagismo, obesidade, hipertensão, diabetes mellitus (tipo 2)<sup>7</sup> e fatores genéticos.<sup>9</sup>

Data de submissão: 26/06/2014.  
Data de aprovação: 12/11/2014.

### Correspondência para:

Antonio Márcio Teodoro  
Cordeiro Silva.  
Departamento de Medicina.  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás).  
Av. Universitária, nº 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia, Goiás, Brasil.  
CEP: 74.605-010.  
E-mail: marciocmed@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150038

Nas últimas décadas, os genes responsáveis por codificar as enzimas, principalmente hepáticas, de desintoxicação de xenobióticos, como as glutationas S-transferases (GST), ganharam destaque na área de oncogenética. Adicionalmente, os polimorfismos gênicos nas GST têm merecido destaque especial em pesquisas de diversos tipos de câncer, dentre eles, o carcinoma renal.<sup>10</sup>

As GSTs humanas podem ser divididas em duas superfamílias distintas, ligadas à membrana microssomal e ao citossol. Todas as GSTs citossólicas apresentam polimorfismos genéticos em populações humanas. Os genes são divididos em seis classes encontrados nos seres humanos, dentre elas, as Mu, das quais faz parte o gene *GSTM1*, localizado no cromossomo 1p13.3, e as Teta, que têm o gene *GSTT1* em 22q11.23.<sup>11</sup>

Os polimorfismos genéticos classificados como nulos são resultantes de deleções gênicas. Neste contexto, podem-se observar as seguintes possibilidades alélicas: (1) indivíduos homocigotos dominantes, que são aqueles que apresentam os dois alelos GST funcionais (*GST+/GST+*), (2) indivíduos heterocigotos, ou seja, aqueles que apresentam apenas um alelo funcional (*GST+/GST-*) e, finalmente, (3) indivíduos homocigotos recessivos, sem alelos funcionais (*GST-/GST-*).<sup>12</sup> Logo, homocigotos recessivos, com genótipo nulo para GST, não são capazes de produzir a variante proteica da GST anulada por deleção, e, por isso, comumente, são classificados como grupo de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, especialmente quando expostos a agentes carcinogênicos.<sup>10</sup>

Os polimorfismos nulos dos genes *GSTM1* e *GSTT1* têm sido alvo de diversos estudos do tipo caso-controle no contexto dos carcinomas renais.<sup>10</sup> Curiosamente, os estudos apontam diferentes conclusões, ora evidenciam ausência, ora presença de associação entre os polimorfismos nulos de *GSTM1* e *GSTT1* e o câncer renal. Esta falta de concordância motivou este estudo, que teve como objetivo realizar uma meta-análise para investigar a associação do polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* no contexto do câncer renal.

## MÉTODOS

O presente estudo é caracterizado como uma meta-análise. A meta-análise é um procedimento destinado a examinar, de modo simultâneo, os resultados

de várias investigações sobre um mesmo tópico.<sup>13</sup> Esse tipo de estudo é bastante utilizado nas áreas médicas, pois, com o uso de numerosos dados de diversos trabalhos sobre um mesmo assunto, aumenta-se o nível de confiança nas inferências estatísticas, para vários fins.<sup>14</sup> A meta-análise se justifica porque muitos estudos sobre um determinado tema são concordantes, mas podem também apresentar discordância, fato que aumenta a necessidade de análises conjuntas para que se possa gerar conclusões com maior segurança.<sup>15</sup> Os principais passos de uma meta-análise são: (1) a pesquisa bibliográfica, (2) a transformação dos resultados de cada estudo do agrupamento em uma medida comum, (3) a verificação da homogeneidade dos resultados, (4) a modelagem da variação entre estudos e, finalmente, (5) a análise de sensibilidade.<sup>16</sup>

Estudos relevantes em seres humanos foram identificados no banco de dados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed do NCBI (*National Center for Biotechnology Information, USA*), entre os anos de 1999 a 2013. A pesquisa combinou os unitermos “polymorphism”, “genes *GSTM1* and *GSTT1*”, “kidney or renal cancer”. Os dados de dez artigos de determinação do polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* em câncer renal foram selecionados e utilizados para a confecção desta meta-análise.

No contexto das meta-análises, é importante avaliar a heterogeneidade entre os estudos agrupados, pois a natureza distinta dos diferentes estudos, em termos de delineamento e em relação aos métodos empregados em cada um, é o principal obstáculo na combinação de resultados.<sup>17</sup> Assim, a heterogeneidade pode ser de três tipos: clínica, metodológica ou estatística. Com o intuito de minimizar estes parâmetros, definem-se com alargada precisão os critérios de inclusão e exclusão.<sup>18</sup> Neste contexto, a seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão e exclusão: estudos em seres humanos, do tipo caso-controle, publicados no período de 1999 a 2013, cuja temática era a associação do polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* no câncer renal. Os dados coletados foram: local onde o estudo foi realizado, nome do primeiro autor, ano da publicação, número total de casos e controles e frequência genotípica para o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1*. Todos os artigos incluídos na presente meta-análise avaliaram pacientes com confirmação histológica de carcinoma de células renais e utilizaram a técnica de PCR para a determinação dos polimorfismos.

A heterogeneidade é definida como a diversidade entre os estudos, podendo interferir fortemente nos resultados. A diversidade então pode ser avaliada pelo teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade.<sup>13</sup> Assim, as frequências genotípicas de todos os artigos foram agrupadas em tabela única e a diversidade foi avaliada com o emprego do teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade em tabelas de contingência 2x2, para a comparação das diferentes *Odds Ratios* (ORs), com intervalo de confiança de 95%, determinadas em seus respectivos estudos.<sup>16</sup>

Caso o teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade revele um *p*-valor > 0,05, a hipótese nula é confirmada, ou seja, os estudos são homogêneos. Recomenda-se, então, utilizar os testes de efeito fixo que pressupõem que todos os estudos apontam em uma mesma direção.<sup>19</sup> Neste contexto, o mais utilizado é o teste de Mantel-Haenszel.<sup>20</sup> Por outro lado, se o teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade resultar em um *p*-valor < 0,05, isso indica diversidade e heterogeneidade entre os estudos. Desta forma, recomenda-se o uso de testes de efeito randômico ou aleatório,<sup>21</sup> como o testes de DerSimonian-Laird.<sup>15,22</sup>

Testes globais de associação foram então utilizados para avaliar a significância da correlação entre o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* e o câncer renal para todos os estudos combinados. Para se estimar o efeito deste polimorfismo gênico no desenvolvimento do carcinoma de células renais, os valores de cada estudo foram combinados com teste de efeito fixo para o gene *GSTM1* (*p* = 0,678) e randômico para o gene *GSTT1* (*p* = 0,0002), utilizando o *software* BioEstat® 5.0.<sup>20</sup>

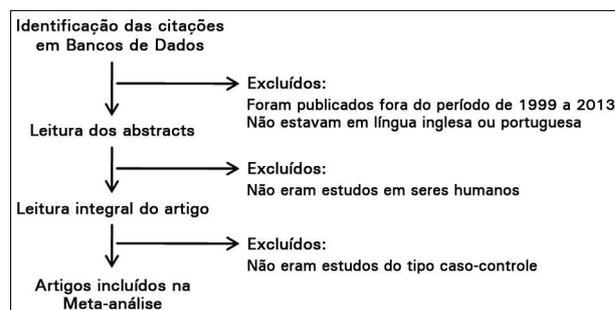
Tanto para teste de efeito fixo quanto para o de efeito randômico, calculam-se as *Odds Ratios*, seus intervalos de confiança (95%) e os pesos para cada estudo individualmente e combinados, gerando a estimativa de efeito conjunto. Estudos com maior poder estatístico, ou seja, com maior população e maior efeito de intervenção, possuem maior peso.<sup>18</sup> Adicionalmente, os testes elaboram gráficos do tipo *forest plot*. A vantagem destes gráficos é sumarizar no mesmo espaço todas as informações sobre o efeito e a contribuição de cada estudo para a análise.<sup>13</sup>

## RESULTADOS

Na presente meta-análise, foram selecionados 10 artigos sobre o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* em câncer renal, publicados entre os anos de

1999 a 2013. Cinco artigos foram desconsiderados por avaliarem apenas pacientes, não se enquadrando no tipo de estudo caso-controle.<sup>23-26</sup> Somente os estudos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão foram considerados<sup>27-36</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Critérios de identificação, inclusão e exclusão dos estudos da meta-análise.



O presente estudo contou com 9.188 genotipagens para o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1*. Um total de 4.595 indivíduos foi avaliado para o polimorfismo do gene *GSTM1*, com 1.717 (37,4%) de indivíduos com câncer renal (grupo caso) e 2.878 (62,6%) saudáveis (grupo controle).

Para o gene *GSTT1*, participaram 4.593 indivíduos, com 1.720 (37,4%) que apresentavam câncer renal e 2.873 (62,6%) saudáveis. Para os pacientes oncológicos, o gene *GSTM1* estava presente em 857 (49,9%) casos e negativo em 860 (50,1%) e para o gene *GSTT1*, 1.279 (74,4%) casos foram positivos e 441 (25,6%) foram negativos.

Para os participantes do grupo controle, o gene *GSTM1* se revelou positivo em 1.442 (50,1%) dos indivíduos e negativo em 1.436 (49,9%) e para o gene *GSTT1*, 2.031 (70,7%) eram positivos e 842 (29,3%), negativos. Os dados relativos à genotipagem de *GSTM1* podem ser vistos na Tabela 1 e os dados de *GSTT1* na Tabela 2.

O grupo de pacientes com câncer renal variou entre 44 para ambos os genes<sup>36</sup> e 624 indivíduos para o gene *GSTM1* e 628 para o gene *GSTT1*.<sup>31</sup> O grupo controle variou entre 14 para ambos os genes<sup>36</sup> e 887 indivíduos para o gene *GSTM1* e 913 para o gene *GSTT1*.<sup>31</sup>

Não foram encontradas associações entre o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* (OR = 1,015; IC95% = 0,897-1,147) e *GSTT1* (OR = 1,081; IC95% = 0,791-1,479) e o câncer renal.

Os gráficos gerados na meta-análise são do tipo *forest plot*. Neste tipo de gráfico, cada linha representa um estudo, sendo que a última, no formato de um losango,

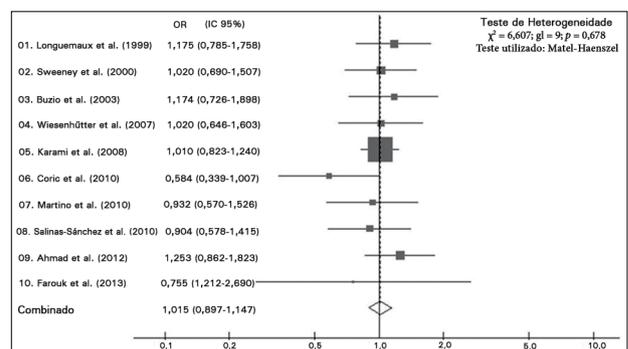
**TABELA 1** ANÁLISE DO POLIMORFISMO NULO DO GENE *GSTM1* EM CASOS E CONTROLES, DOS ARTIGOS PUBLICADOS ENTRE OS ANOS DE 1999 A 2013

N	Autor	Ano	Local	Caso			Controle			OR	IC 95%					
				<i>GSTM1</i> +		<i>GSTM1</i> -	<i>GSTM1</i> +		<i>GSTM1</i> -		Total	Inferior	Superior			
				n	f (%)	n	f (%)	n	f (%)							
1	Longuemaux	1999	França	84	48,6	89	51,4	173	94	44,5	117	55,5	211	1,175	0,785	1,758
2	Sweeney	2000	EUA	63	50,0	63	50,0	126	250	49,6	255	50,6	505	1,020	0,690	1,507
3	Buzio	2003	Itália	50	30,3	50	30,3	100	92	46,0	108	54,0	200	1,174	0,726	1,898
4	Wiesenhütter	2007	Alemanha	51	52,0	47	48,0	98	167	51,5	157	48,5	324	1,020	0,646	1,603
5	Karami	2008	Europa	321	51,1	303	48,2	624	454	49,7	433	47,4	887	1,010	0,823	1,240
6	Coric	2010	Sérvia	30	39,5	46	60,5	76	96	52,7	86	47,3	182	0,584	0,339	1,007
7	Martino	2010	Áustria	67	45,6	80	54,4	147	53	47,3	59	52,7	112	0,932	0,570	1,526
8	Salinas-Sánchez	2010	Espanha	76	57,6	57	43,2	133	115	70,6	78	47,9	193	0,904	0,578	1,415
9	Ahmad	2012	Índia	102	52,0	94	48,0	196	116	46,4	134	53,6	250	1,253	0,862	1,823
10	Farouk	2013	Egito	13	29,5	31	70,5	44	5	35,7	9	64,3	14	0,755	1,212	2,690
Combinado				857	49,9	860	50,1	1.717	1.442	50,1	1.436	49,9	2.878	1,015	0,897	1,147

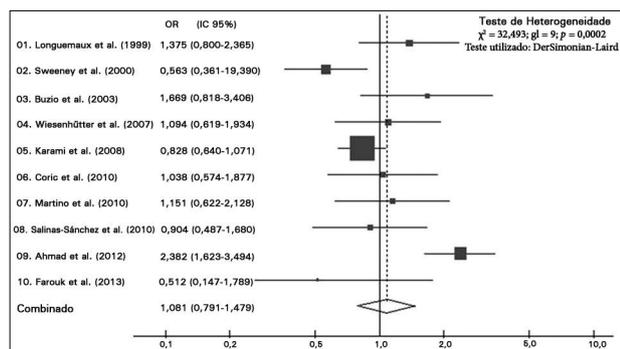
**TABELA 2** ANÁLISE DO POLIMORFISMO NULO DO GENE *GSTT1* EM CASOS E CONTROLES, DOS ARTIGOS PUBLICADOS ENTRE OS ANOS DE 1999 A 2013

N	Autor	Ano	Local	Caso			Controle			OR	IC 95%					
				<i>GSTT1</i> +		<i>GSTT1</i> -	<i>GSTT1</i> +		<i>GSTT1</i> -		Total	Inferior	Superior			
				n	f (%)	n	f (%)	n	f (%)							
1	Longuemaux	1999	França	148	85,5	25	14,5	173	171	81,0	40	19,0	211	1,375	0,800	2,365
2	Sweeney	2000	EUA	90	71,4	36	28,6	126	411	81,5	93	18,5	504	0,563	0,361	19,390
3	Buzio	2003	Itália	89	89,0	11	11,0	100	165	82,5	35	17,5	200	1,669	0,818	3,406
4	Wiesenhütter	2007	Alemanha	19	19,4	79	80,6	98	59	18,2	265	81,8	324	1,094	0,619	1,934
5	Karami	2008	Europa	499	79,5	129	20,5	628	752	82,4	161	17,6	913	0,828	0,640	1,071
6	Coric	2010	Sérvia	55	72,4	21	27,6	76	130	71,4	52	28,6	182	1,038	0,574	1,877
7	Martino	2010	Áustria	120	81,6	27	18,4	147	89	79,5	23	20,5	112	1,151	0,622	2,128
8	Salinas-Sánchez	2010	Espanha	110	83,3	22	16,7	132	138	84,7	25	15,3	163	0,904	0,487	1,680
9	Ahmad	2012	Índia	125	63,8	71	36,2	196	106	42,4	144	57,6	250	2,382	1,623	3,494
10	Farouk	2013	Egito	24	54,5	20	45,5	44	10	71,4	4	28,6	14	0,512	0,147	1,789
Combinado				1.279	74,4	441	25,6	1.720	2.031	70,7	842	29,3	2.873	1,081	0,791	1,479

representa a combinação dos resultados. O resultado de cada estudo é descrito nas formas gráfica e numérica. Na forma gráfica, os quadrados centrais representam o risco relativo (RR) ou a razão de riscos e os traços, os intervalos de confiança (IC). Quando o IC não ultrapassa a linha de nulidade (posição 1.0 no gráfico), pode-se afirmar que o estudo é estatisticamente significativo, tanto isoladamente quanto para o valor combinado. Quanto maior for o grupo amostral considerado no estudo, mais estreitos serão os ICs e maiores serão as áreas dos quadrados, evidenciando resultados mais precisos e maior contribuição para a meta-análise.<sup>18</sup> Neste contexto, foram gerados dois gráficos, um para o gene *GSTM1* (Figura 2) e outro para o gene *GSTT1* (Figura 3).

**Figura 2.** Odds ratios (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) com limites inferior e superior, para o polimorfismo nulo do gene *GSTM1*, para todos os estudos, com o teste do Qui-quadrado de heterogeneidade não significativo (uso do teste de Mantel-Haenszel).

**Figura 3.** Odds ratios (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) com limites inferior e superior, para o polimorfismo nulo do gene *GSTT1*, para todos os estudos, com o teste do Qui-quadrado de heterogeneidade significativo (uso do teste de DerSimonian-Laird).



## DISCUSSÃO

Diferentes estudos sobre o polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* em vários cânceres tiveram resultados díspares. A ausência de correlação entre o polimorfismo foi relatada em câncer de pulmão<sup>37</sup> e no carcinoma de células renais.<sup>24-26,29,38</sup> Por outro lado, outros estudos sugerem associação de ambos ou de apenas um dos polimorfismos em questão no câncer de cabeça e pescoço,<sup>39</sup> no câncer de próstata,<sup>40</sup> no câncer de mama,<sup>41</sup> no câncer uterino<sup>42</sup> e em hepatocarcinomas.<sup>43</sup>

Várias meta-análises, buscando a associação dos genótipos nulos dos genes *GSTM1* e *GSTT1* no contexto de diferentes cânceres, foram encontradas na literatura especializada.

Gong *et al.*<sup>40</sup> avaliaram, por meio de meta-análise, a associação do polimorfismo nulo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* em câncer de próstata. Concluíram que indivíduos com o genótipo *GSTM1*-nulo e com o genótipo duplamente nulo para os dois genes em questão apresentam risco elevado de desenvolver o câncer de próstata. Por outro lado, o genótipo *GSTT1*-nulo isoladamente não se mostrou significativo para a gênese das neoplasias que acometem a próstata. Liu *et al.*,<sup>44</sup> também por meio de meta-análise, chegaram a conclusões semelhantes.

Outra meta-análise,<sup>42</sup> avaliando o mesmo polimorfismo dos genes *GSTM1* e *GSTT1* em câncer cervical, concluiu que os genótipos nulos isoladamente e em conjunto estavam associados ao risco significativamente aumentado de desenvolver o câncer uterino. Adicionalmente, o mesmo estudo avaliou duas interações entre os genes e questões ambientais, tais como, o hábito de fumar e a infecção pelo HPV. Neste

contexto, não encontraram nenhuma associação entre os polimorfismos em questão e estas interações genes-ambiente.

Em estudo mais recente,<sup>43</sup> uma meta-análise foi realizada na população chinesa, com intuito de investigar a suscetibilidade ao carcinoma hepatocelular com o polimorfismo nulo das GSTs. Os autores sugeriram que ambos os polimorfismos genéticos nulos de *GSTM1* e *GSTT1* estão associados com o aumento do risco de carcinoma hepatocelular na população chinesa.

Utilizando a mesma linha de investigação, com meta-análise, Tang *et al.*<sup>45</sup> analisaram o impacto do polimorfismo nulo das principais GSTs no desenvolvimento da leucemia aguda em crianças. Os autores associaram o polimorfismo nulo de *GSTM1* com o risco aumentado de desenvolver a leucemia aguda pediátrica, mas a mesma associação não foi encontrada para o *GSTT1*-nulo.

Em estudo semelhante ao nosso, Yang *et al.*<sup>10</sup> avaliaram, por meio de meta-análise, o polimorfismo nulo de três genes das glutathione S-transferases: *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1*. Os autores alcançaram conclusões semelhantes às aqui apresentadas, ou seja, não associaram o polimorfismo nulo de nenhum destes três genes com o risco de desenvolver o carcinoma de células renais. Outra meta-análise, com o mesmo tema, também não encontrou associação entre os polimorfismos isolados, mas a análise da interação entre *GSTM1* e *GSTT1* apontou associação significativa entre o genótipo duplamente nulo e o câncer renal.<sup>46</sup> Finalmente, Liu *et al.*<sup>47</sup> investigaram, por meta-análise, o papel isolado do polimorfismo nulo de *GSTM1* em neoplasias renais e não encontraram associação.

As meta-análises em geral sempre apresentam limitações importantes, decorrentes, especialmente, do agrupamento de estudos realizados em locais, épocas e metodologias distintas. Outra limitação desta meta-análise diz respeito ao número de estudos agrupados. Quanto maior o número de estudos agrupados, maior será o grupo amostral, e mais confiáveis serão os resultados e as conclusões da meta-análise. Poucos estudos agrupados, comumente, se associam a importantes limitações de dados, levando a problemas insolúveis no contexto das meta-análises, como: limitações étnicas, carência de variáveis importantes em oncologia, como, por exemplo, as variáveis de exposição ambiental e de hábitos de vida.

## CONCLUSÃO

Os resultados da presente meta-análise sugerem que os dois polimorfismos genéticos nulos estudados em *GSTM1* e *GSTT1* não estão associados ao risco do desenvolvimento de câncer renal. Parece que os polimorfismos em questão apresentam papel limitado, se é que existe alguma contribuição efetiva, no desenvolvimento dos tumores renais. Sugerimos a realização de outras meta-análises com a ampliação significativa do número de estudos sobre o tema e com o detalhamento de variáveis importantes no contexto da oncologia renal para fortalecer os dados estatísticos e clarear as conclusões discordantes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), na figura da coordenadora dos trabalhos de conclusão de curso, Profa. Dra. Fábiana Maria Oliveira Pinho. E ao Prof. Marcus Vinícius Paiva de Oliveira, pela valiosa contribuição.

## REFERÊNCIAS

- Banyra O, Tarchynets M, Shulyak A. Renal cell carcinoma: how to hit the targets? *Cent European J Urol* 2014;66:394-404.
- Linehan WM. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics. *Genome Res* 2012;22:2089-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gr.131110.111>
- Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. *Semin Cancer Biol* 2013;23:46-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.06.002>
- Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer* 2014;134:384-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28093>
- Dantas ELR, Lima-Sá FH, Carvalho SMF, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do câncer hereditário. *Rev Bras Cancerol* 2009;55:263-9.
- Zhang J, Guo Z, Bai Y, Cui L, Zhang S, Xu J. Identification of sequence polymorphisms in the displacement loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for renal cell carcinoma. *Biomed Rep* 2013;1:563-6.
- Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;108:798-811. PMID: 23412105 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.37>
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917. PMID: 21351269 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25516>
- Audenet F, Yates DR, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Roupêt M. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. *BJU Int* 2012;109:1864-70. PMID: 22035299 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10661.x>
- Yang X, Long S, Deng J, Deng T, Gong Z, Hao P. Glutathione S-transferase polymorphisms (*GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1*) and their susceptibility to renal cell carcinoma: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e63827. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063827>
- Tew KD, Manevich Y, Grek C, Xiong Y, Uys J, Townsend DM. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer. *Free Radic Biol Med* 2011;51:299-313. PMID: 21558000 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013>
- Luo W, Kinsey M, Schiff JD, Lessnick SL. Glutathione S-transferases in pediatric cancer. *Front Oncol* 2011;1:39. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2011.00039>
- Conn VS, Ruppert TM, Phillips LJ, Chase JA. Using meta-analyses for comparative effectiveness research. *Nurs Outlook* 2012;60:182-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.outlook.2012.04.004>
- Langfelder P, Mischel PS, Horvath S. When is hub gene selection better than standard meta-analysis? *PLoS One* 2013;8:e61505. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061505>
- Jackson D, Riley R, White IR. Multivariate meta-analysis: potential and promise. *Stat Med* 2011;30:2481-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.4247>
- Greco T, Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart Lung Vessel* 2013;5:219-25.
- Gasparrini A, Armstrong B, Kenward MG. Multivariate meta-analysis for non-linear and other multi-parameter associations. *Stat Med* 2012;31:3821-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.5471>
- Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19:475-80.
- Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008;5:225-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>
- Ayres M, Ayres Jr. M, Ayres DL, Santos AAS. BioEstat: aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Biomédicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; 2007. p.132-214.
- Zhang Y, Liu T, Meyer CA, Eeckhoutte J, Johnson DS, Bernstein BE, Nussbaum C, et al. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). *Genome Biol* 2008;9:R137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2008-9-9-r137>
- Higgins JP, Whitehead A, Simmonds M. Sequential methods for random-effects meta-analysis. *Stat Med* 2011;30:903-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.4088>
- Gattás GJ, Kato M, Soares-Vieira JA, Siraque MS, Kohler P, Gomes L, et al. Ethnicity and glutathione S-transferase (*GSTM1/GSTT1*) polymorphisms in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:451-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2004000400002>
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.46>
- Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res* 2010;70:6527-36. PMID: 20663906 DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4167>
- Deenen MJ, Cats A, Beijnen JH, Schelles JH. Part 3: Pharmacogenetic variability in phase II anticancer drug metabolism. *Oncologist* 2011;16:992-1005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0260>
- Longuemaux S, Deloménie C, Gallou C, Méjean A, Vincent-Viry M, Bouvier R, et al. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma: a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1999;59:2903-8.

28. Sweeney C, Farrow DC, Schwartz SM, Eaton DL, Checkoway H, Vaughan TL. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms as risk factors for renal cell carcinoma: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:449-54.
29. Buzio L, De Palma G, Mozzoni P, Tondel M, Buzio C, Franchini I, et al. Glutathione S-transferases M1-1 and T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. *Occup Environ Med* 2003;60:789-93. PMID: 14504370 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/oem.60.10.789>
30. Wiesenhütter B, Selinski S, Golka K, Brüning T, Bolt HM. Re-assessment of the influence of polymorphisms of phase-II metabolic enzymes on renal cell cancer risk of trichloroethylene-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;81:247-51. PMID: 17479278 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-007-0200-5>
31. Karami S, Boffetta P, Rothman N, Hung RJ, Stewart T, Zaridze D, et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008;29:1567-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgn153>
32. Čorić V, Plješa-Ercegovac M, Matic M, Krivić B, Šuvakov S, Tulić C, et al. The role of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphism in patients with renal cell carcinoma. *J Med Biochem* 2010;29:204-10.
33. De Martino M, Klatte T, Schatzl G, Remzi M, Waldert M, Haitel A, et al. Renal cell carcinoma Fuhrman grade and histological subtype correlate with complete polymorphic deletion of glutathione S-transferase M1 gene. *J Urol* 2010;183:878-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.032>
34. Salinas-Sánchez AS, Sánchez-Sánchez F, Donate-Moreno MJ, Rubio-del-Campo A, Serrano-Oviedo L, Gimenez-Bachs JM, et al. *GSTT1*, *GSTM1*, and *CYP1B1* gene polymorphisms and susceptibility to sporadic renal cell cancer. *Urol Oncol* 2012;30:864-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.10.001>
35. Ahmad ST, Arjumand W, Seth A, Kumar Saini A, Sultana S. Impact of glutathione transferase M1, T1, and P1 gene polymorphisms in the genetic susceptibility of North Indian population to renal cell carcinoma. *DNA Cell Biol* 2012;31:636-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dna.2011.1392>
36. Farouk H, Kandil D, Kamel S, Elghoroury EA, Elshamaa MF, Sabry S, et al. Effect of *GSTM1* and *GSTT1* deletions in the development of oxidative stress in children with chronic kidney disease. *J Clin Basic Cardiol* 2013;16:1-5.
37. López-Cima MF, Alvarez-Avellón SM, Pascual T, Fernández-Somoano A, Tardón A. Genetic polymorphisms in *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTP1* and *GSTT1* metabolic genes and risk of lung cancer in Asturias. *BMC Cancer* 2012;12:433. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-433>
38. Huang JX, Li FY, Xiao W, Song ZX, Qian RY, Chen P, et al. Expression of thymidylate synthase and glutathione-s-transferase pi in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:4316-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.4316>
39. Zhang Y, Ni Y, Zhang H, Pan Y, Ma J, Wang L. Association between *GSTM1* and *GSTT1* allelic variants and head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012;7:e47579. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047579>
40. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One* 2012;7:e50587. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
41. Duggan C, Ballard-Barbash R, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, McTiernan A. Associations between null mutations in *GSTT1* and *GSTM1*, the *GSTP1* Ile(105)Val polymorphism, and mortality in breast cancer survivors. *Springerplus* 2013;2:450. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-2-450>
42. Gao LB, Pan XM, Li LJ, Liang WB, Bai P, Rao L, et al. Null genotypes of *GSTM1* and *GSTT1* contribute to risk of cervical neoplasia: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e20157. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020157>
43. Liu K, Zhang L, Lin X, Chen L, Shi H, Magaye R, et al. Association of GST genetic polymorphisms with the susceptibility to hepatocellular carcinoma (HCC) in Chinese population evaluated by an updated systematic meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e57043. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057043>
44. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms and prostate cancer risk in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34:2539-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
45. Tang Q, Li J, Zhang S, Yuan B, Sun H, Wu D, et al. *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms and childhood acute leukemia risk: evidence from 26 case-control studies. *PLoS One* 2013;8:e78810. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078810>
46. Jia CY, Liu YJ, Cong XL, Ma YS, Sun R, Fu D, et al. Association of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms with renal cell carcinoma: evidence from 11 studies. *Tumour Biol* 2014;35:3867-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-1513-5>
47. Liu R, Wang H, Liu L, Zhou Q. No association between the *GSTM1* null genotype and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;13:3109-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.7.3109>