



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE MESTRADO EM GENÉTICA**

SIMONE SOUZA FAGUNDES

**RELAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE *TP53* NO CÓDON 72
COM CÂNCER DE MAMA: UMA ATUALIZAÇÃO DE METANÁLISE
(2002-2015)**

Goiânia-GO

2016

SIMONE SOUZA FAGUNDES

**RELAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE *TP53* NO CÓDON 72
COM CÂNCER DE MAMA: UMA ATUALIZAÇÃO DE METANÁLISE
(2002-2015)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Genética da Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Genética.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues

Co-Orientador: Prof. Flávio Monteiro Ayres, *Ph.D.*

**Goiânia-GO
2016**

F156r Fagundes, Simone Souza
Relação do polimorfismo do gene TP53 no CODÓN 72 com
câncer de mama[manuscrito]: uma atualização de metanálise
(2002-2015)/ Simone Souza Fagundes ...-- 2016.
93 f.; 30 cm

Texto em português com resumo em inglês
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto
Sensu em Genética, Goiânia, 2016
Inclui referências f. 67-93

1. Mamas - Câncer. 2. Genética. 3. Polimorfismo (Genética).
I. Rodrigues, Flávia Melo. II. Pontifícia Universidade
Católica de Goiás. III. Título.

CDU: 618.19-006(043)



**PUC
GOIÁS**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Av. Universitária, 1069 • Setor Universitário
Caixa Postal 86 • CEP 74605-010
Goiânia • Goiás • Brasil
Fone: (62) 3946.1070 • Fax: (62) 3946.1070
www.pucgoias.edu.br • prope@pucgoias.edu.br

ATA COMPLEMENTAR Nº 122/2016

MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

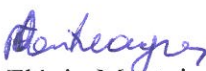
DISCENTE: SIMONE SOUZA FAGUNDES

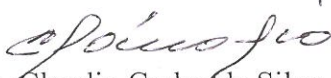
DEFENDIDA EM 27 DE JUNHO DE 2016 E Aprovado COM CONCEITO...B....

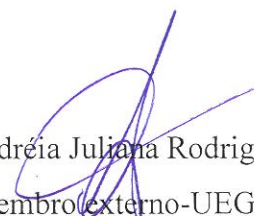
O título foi alterado () não (X)sim Relação do polimorfismo do gene TP53 no códon 72 com câncer de mama: Uma atualização de metanálise (2002-2015).

BANCA EXAMINADORA


Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues
PUC Goiás (Presidente)


Prof. Dr. Flávio Monteiro Ayres
UEG (Co-Orientador)


Prof. Dr. Claudio Carlos da Silva
PUC Goiás


Profa. Dra. Andréia Juliana Rodrigues Caldeira
Membro(externo)-UEG

Autor desconhecido)

“Hoje em dia quase todas as doenças têm seu remédio, mas ainda não se encontrou remédio algum para a indiferença com o próximo.”

“Sorria, brinque, chore, beije, morra de amor, sinta, sonhe, grite e, acima de tudo, viva. O fim nem sempre é o final. A vida nem sempre é real. O passado nem sempre passou. O presente nem sempre ficou e o hoje nem sempre é agora. Tudo o que vai, volta. E se voltar é porque é feito de amor”.

Madre Teresa de Calcutá

Para minha **família**, que toda dedicação e esforço seja o motivo pela qual tive tanta força para me dedicar a este mestrado.

Agradecimento

Primeiramente a Deus, por me dar vida e saúde de poder realizar essa nova conquista.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a. Flávia Melo Rodrigues quem admiro muito, antes de tudo um ser humano muito especial e que se dedica aos alunos de forma plena, que sem ela não seria possível esta realização e pela disposição de ajuda nessa conquista.

À meu co-orientador, Pro.^o Flávio Monteiro Ayres *Ph,D* pela orientação e dedicação, pela paciência e amizade, e sobretudo por me ensinar valores que vão além dos conhecimentos científicos e que contribuíram muito para a minha formação como pesquisadora, professora e principalmente como pessoa. Por nos ensinar a ética e o amor pela pesquisa.

A todos os amigos do Banco de Sangue do Hospital Araújo Jorge pela ajuda e pelos momentos de apoio, dedicação e compreensão durante a rotina de trabalho que me apoiaram na conclusão deste trabalho.

A todos os indivíduos e instituições envolvidos nesta pesquisa.

A todos os professores do curso de genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, por tudo que aprendi e pelos momentos aprendizagem.

Aos grandes amigos que conquistei durante o mestrado, pelos ótimos momentos que passamos juntos, momentos de estudos, de trabalho, e principalmente de amizade que já me fazem sentir saudades da nossa convivência diária.

Ao Junio, meu esposo e ao meu filho Kayky por todo amor e companheirismo, por me ensinar tanto a cada dia e serem pessoas tão importante na minha vida.

Aos meus pais, pelo amor e dedicação imensuráveis, pelo esforço e apoio para que eu sempre pudesse me dedicar aos estudos e ir atrás dos meus sonhos. Aos meus irmãos pelo amor e amizade. A toda a minha família pelo enorme carinho.

Aos meus grandes amigos que estão sempre presentes em minha vida.

SUMÁRIO

	Página
1.0 _ INTRODUÇÃO	16
1.1 – Anatomia da mama.....	16
1.2 – Câncer de mama.....	17
1.3– Epidemiologia.....	17
1.4– Fator de Risco.....	18
1.5– Sintomas.....	20
1.6– Patologia.....	21
1.7– Estadiamento.....	22
1.8– Tratamento.....	25
1.8.1 – Cirurgia da Mama.....	26
1.8.2 – Radioterapia.....	26
1.8.3 - Quimioterapia.....	27
1.9– Gene <i>TP53</i> e proteína p53.....	27
1.9.1 – Histórico de descobrimento.....	27
1.9.2 – O gene supressor de tumor <i>TP53</i>.....	28
1.9.3 – O polimorfismo R72P do gene <i>TP53</i>.....	31
1.10 – Metanálise.....	32
1.10.1 – Formulação da pergunta.....	34
1.10.2 – Localização e seleção de estudos.....	34
1.10.3 – Banco de dados.....	35
1.10.4 – Critérios de seleção.....	35
1.10.5 – Coleta de dados.....	35
1.10.6 – Apresentação, análise e interpretação de dados.....	36
1.10.6.1 Interpretando dos dados	38
1.10.7 – Aprimoramento e atualização da metanálise.....	41
1.10.8 – Vantagens e desvantagens da metanálise.....	41
2.0 – OBJETIVOS.....	42
2.1 – Objetivos Gerais.....	42
2.2 – Objetivos Específicos	42

3.0 METODOLOGIA.....	43
3.1 – Questão Norteadora.....	43
3.2 - Descritores.....	43
3.3 – Critérios de Inclusão.....	43
3.4 - Critérios de Exclusão.....	44
3.5 - Busca Eletrônica e Banco de Dados.....	44
3.6 – Seleção dos Estudos.....	45
3.7 – Tipo de Pesquisa.....	47
3.8 - Coleta de Dados para Metanálise.....	47
3.9 – Análise Estatística.....	47
4.0 – RESULTADOS.....	47
5.0 – DISCUSSÃO.....	63
6.0 – CONCLUSÃO.....	68
7.0 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Figuras

	Página
Figura 01 – Anatomia da mama	16
Figura 02 – A - Estrutura da glândula mamária B - Esquema de progressão tumoral em câncer de mama.....	21 22
Figura 03 – Estadiamento Tumoral para o câncer de mama seja classificado	23
Figura 04 – Localização do gene <i>TP53</i> no cromossomo 17.....	28
Figura 05 – Mecanismos ativadores da proteína p53 e suas atividades supressoras tumorais	29
Figura 06 – Desenho esquemático dos 393 aminoácidos da proteína p53, mostrando a localização regiões distintas com diferentes funções	31
Figura 07 – Esquema do gene <i>TP53</i> mostrando o polimorfismo no códon 72, e a posição dos aminoácidos prolina (Pro) e arginina (Arg)	32
Figura 08 – Junção das propostas viáveis encontradas na literatura, proposta do percurso	36
Figura 09 – Exemplo de gráfico <i>Forest Plot</i> para representação da metanálise	39
Figura 10 – Fluxograma de Identificação dos estudos pesquisados	49
Figura 11 a) – Comparação entre o agrupamento RR + RP e PP, com Odds Ratio 1.070, IC 95%, = 0.964 – 1.189 com p= 0.2009 e X ² de heterogeneidade de 91,9620 significativo (DerSimonian-Laird).....	58
Figura 11.b) – Comparação entre o agrupamento RR e RP + PP, com Odds Ratio 1.226, IC 95%, = 1.095 – 1.373 com p= 0.0004 e X ² de heterogeneidade de 351.3678 significativo (DerSimonian-Laird)	58
Figura 11.c) – Comparação entre o alelo R x P, com Odds Ratio 1.2067, IC 95%, = 1.0870 – 1.3396 com p= 0.0004 e X ² de heterogeneidade de 506.4274 significativo (DerSimonian-Laird).....	58
Figura 12.a) –Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com Odds Ratio 1.0671, IC95% entre 0.8159 e 1.3957, com p = 0.6353 e X ² global de 51.9980 no continente asiático (DerSimonian-Laird).....	60

Figura 12.b) – Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com <i>Odds Ratio</i> 1.0546, IC95% entre 0.9282 e 1.1982, com $p = 0.4142$ e X^2 global de 26.7174 no continente europeu (DerSimonian-Laird)	60
Figura 12.c) – Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com <i>Odds Ratio</i> 1.0591, IC95% entre 0.8819 e 1.2718, com $p = 0.5390$ e X^2 global de 12.6088 no continente americano (DerSimonian-Laird).....	60
Figura 12 d) – Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com <i>Odds Ratio</i> 1.6672, IC95% entre 0.6176 e 4.5009, com $p = 0.3131$ e X^2 global de 0.2750 no continente africano (DerSimonian-Laird)	60
Figura 13 a) - Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com <i>Odds Ratio</i> 1.1276, IC95% entre 0.9978 e 1.2741, com $p = 0.542$ e X^2 global de 83.7462 no continente europeu (DerSimonian-Laird)	60
Figura 13.b) - Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com <i>Odds Ratio</i> 1.0598, IC95% entre 0.8810 e 1.2749, com $p = 0.5378$ e X^2 global de 38.0486 no continente asiático (DerSimonian-Laird)	60
Figura 13 c) - Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com <i>Odds Ratio</i> 1.1615, IC95% entre 0.9672 e 1.3947, com $p = 0.1090$ e X^2 global de 43.9116 no continente americano (DerSimonian-Laird)	60
Figura 13 d) - Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com <i>Odds Ratio</i> 1.4817, IC95% entre 0.8212 e 1.3059, com $p = 0.1916$ e X^2 global de 1.5142 no continente africano (DerSimonian-Laird)	60
Figura 14 a) - Comparação entre agrupamento, R x P com <i>Odds Ratio</i> 1.0332, IC95% entre 0.9058 e 1.1786, com $p = 0.6266$ e X^2 global de no continente Asiático (DerSimonian-Laird).....	62
Figura 14 b) - Comparação entre agrupamento, R x P com <i>Odds Ratio</i> 1.1400, IC95% entre 1.0155 e 1.2798, com $p = 0.0264$ e X^2 global de 0.5992 no continente Africano (DerSimonian-Laird)	62
Figura 14 c) - Comparação entre agrupamento, R x P com <i>Odds Ratio</i> 1.1351, IC95% entre 0,9790 e 1.3161, com $p = 0.0932$ e X^2 global de 0.45.0979 no continente Americano (DerSimonian-Laird)	62
Figura 14 d) - Comparação entre os alelos, R x P com <i>Odds Ratio</i> 1.2370, IC95% entre 1.0729 e 1.4263, com $p = 0.0034$ e X^2 global de 190.3380 no continente Europeu (DerSimonian-Laird)	62

Tabelas

	Página
Tabela 01 - Teste de Relevância I aplicado às referências e resumos dos artigos selecionados	45
Tabela 02 - Teste de Relevância II aplicado na íntegra aos artigos selecionados no teste de relevância.....	46
Tabela 03 - Roteiro para extração de dados dos artigos incluídos na revisão sistemática	50
Tabela 04 - Estudos selecionados, frequência genotípica, <i>Odds Ratio</i> mínimo e máximo	50
Tabela 05 - Número de casos de acordo com o polimorfismo e a frequência alélica	53
Tabela 06 - Metanálise do polimorfismo R72P no gene TP53 em câncer de mama	56

Quadros

	Página
Quadro 01 – Classificação dos tumores de mama de acordo com o estágio clínico.....	24
Quadro 02 – Estratégias de busca em bases de dados selecionadas e número de artigos identificados.....	48

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Arg/Arg	Indivíduo Homozigoto para o gene <i>TP53</i> , variante arginina
Arg/Pro	Indivíduo Heterozigoto para o gene <i>TP53</i> , variante arginina e prolina
C	Citosina, base nitrogenada
CA	Câncer de mama
CCC	Códon para prolina, citosina – citosina – citosina
CGC	Códon para arginina, citosina – guanina – citosina
DNA	Ácido Deseoxirribonucleico
EHW	Equilíbrio de Hardy-Weinberetg
et al.	Et alii, os outros
F	Frequência relativa
G	Guanina, base nitrogenada
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto nacional de câncer do ministério da saúde
MDM2	Proteína de ligação a p53, proto-oncogenese
OR	<i>Odds Ratio</i>
P	Prolina, aminoácido
Pb	Pares de bases
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCR-RFLP	Reação em cadeia da polimerase e polimorfismo de fragmento de restrição
PP	Indivíduo Homozigoto par ao gene <i>TP53</i> , variante prolina
Pro/Pro	Indivíduo Homozigoto par ao gene <i>TP53</i> , variante prolina
p53	Proteína p53
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Indivíduo Homozigoto par ao gene <i>TP53</i> , variante arginina
RP	Indivíduo Homozigoto par ao gene <i>TP53</i> , variante arginina e prolina
RS	Revisão Sistemática
SNP	Polimorfismo de um único nucleotídeo
<i>TP53</i>	Gene da proteína p53
TNM	Tumor, Linfonodo, Metástase
χ^2	Qui-quadrado
UICC	União internacional contra o câncer

RESUMO

O câncer de mama é o mais incidente na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. É uma doença complexa que não tem causa única, resulta da interação de múltiplos fatores de risco (ambientais, hormonais, estilo de vida) com um genoma individual (Pruthi et al., 2007). O polimorfismo do códon 72 do gene *TP53* é bastante estudado devido ao impacto na sequência codificadora do gene, além de estar associado ao maior risco para o desenvolvimento de alguns tipos de câncer. O polimorfismo do gene *TP53* no éxon 4 do códon 72, resulta na substituição de Arginina (Arg) ou Prolina (Pro), que pode codificar um aminoácido arginina (p53Arg) ou uma prolina (p53Pro). Este é um trabalho que fez a atualização de metanálise sobre associação entre o polimorfismo R72P do gene *TP53* em pacientes com câncer de mama considerando uma ampla amostragem obtidos de estudos com dados conflitantes, fazendo uma abordagem estatística que combina resultados de estudos relevantes para responder a uma questão, busca evidências disponíveis e aponta as áreas onde há necessidade de mais pesquisas. Após busca dos artigos pesquisados em várias bases de dados foram selecionados para a realização da metanálise um total de 47 artigos somando 27.068 casos e 28.065 controles. A organização dos artigos foi de acordo com o ano de publicação, contemplando estudos de 2002 a 2015. Os resultados encontrados mundialmente a respeito do polimorfismo do códon 72 na p53 são bastantes conflitantes, sugerindo que seja devido a fatores étnicos e geográficos que impactam em cada continente de forma evidente. Apesar de vários estudos mostrarem a grande variedade pode ocorrer entre os genótipos e alelos do códon 72, identificando resultados significativos para o genótipo Arg/Arg e o alelo arginina sugerindo que esta metanálise corrobora para terapias, diagnósticos e mais estudos nesta área.

Palavras-chave: Malignidade da mama, p53, Polimorfismo de nucleotídeo único, Polimorfismo R72P, Suscetibilidade genética.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent in the world and Brazilian women, except for cases of skin cancer nonmelanoma. It is a complex disease that has no single cause, results from the interaction of multiple risk factors (environmental, hormonal, lifestyle) with an individual genome (Pruthi et al., 2007). Polymorphism of codon 72 of TP53 gene is well studied because of the impact on the coding sequence of the gene is also associated with increased risk for the development of some cancers. The TP53 polymorphism in exon 4 of the 72 codon results in the substitution of arginine (Arg) or proline (Pro), which may encode an arginine (p53Arg) or a proline (p53Pro). This is a job that made the update meta-analysis on the association between the R72P polymorphism of the TP53 gene in patients with breast cancer considering a broad sample obtained from studies with conflicting data, making a statistical method that combines results of relevant studies to answer a question, search available evidence and points out the areas where there is need for more research. After search of the articles surveyed in multiple databases were selected for performing the meta-analysis a total of 47 articles totaling 27,068 cases and 28,065 controls. The organization of the articles was according to the year of publication, covering studies from 2002 to 2015. The results found worldwide about codon 72 polymorphism in p53 are quite conflicting, suggesting that it is due to ethnic and geographic factors that impact each continent evident. Although several studies show the wide variety can occur between genotypes and codon 72 alleles, identifying significant results for Arg / Arg genotype and allele arginine suggesting that this meta-analysis corroborates for therapies, diagnostics and more studies in this area.

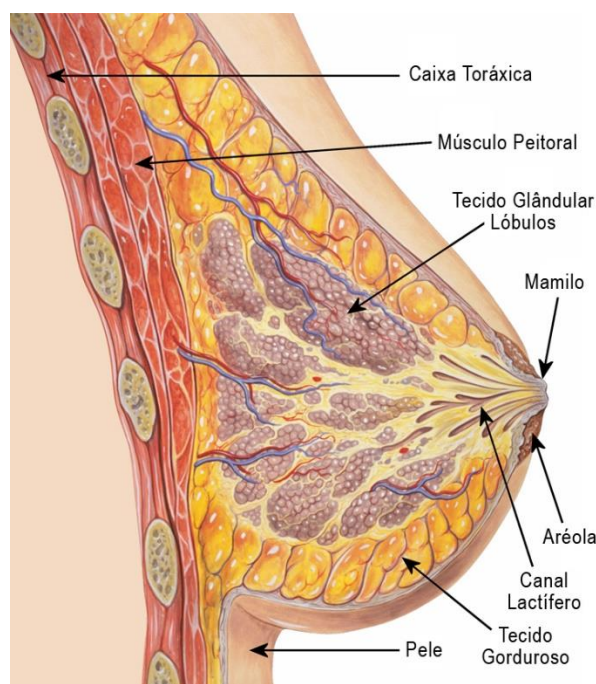
Keywords: Malignancy of the breast, p53, Polymorphism, single nucleotide, polymorphism R72P, genetic susceptibility.

1.0 – INTRODUÇÃO

1.1– Anatomia da mama

As mamas são órgãos pares, situados na região anterior do tórax entre a segunda e a sexta costela (figura 01), na chamada “linha do leite”. Sobre o músculo grande peitoral, relacionando-se com os músculos peitoral maior e menor, serrátil anterior e com o espaço retromamário, cuja função principal é a produção do leite (Galvão, 2006).

Figura 01 – Anatomia da mama. Fonte: http://www.servimed.com.br/acessado_em_20/04/2016.



As mamas possuem duas porções: o parênquima e o estroma mamário. O parênquima é constituído pela porção secretora (alvéolos), formado por um conjunto de 15 a 20 lobos mamários representados por 20 ductos terminais que se exteriorizam pelo mamilo (Birnbaum et al., 2004). O estroma é formado por tecido conjuntivo firmemente fixado na derme da pele por ligamentos subcutâneos – os ligamentos suspensores (de Cooper), colágeno e tecido adiposo, e tem a função de sustentação da mama (Villadsen et al., 2007).

Para Birnbaum et al. (2004) a glândula mamária é o único órgão que sofre uma intensa mudança e diferenciação em adultos. Nas mulheres as mamas diferenciam-se na puberdade, devido a mudanças hormonais em cada ciclo menstrual o que induz a proliferação do epitélio mamário, e durante a gravidez ocorre um intenso processo de ramificação dos ductos e aumento do número de alvéolos, composto por células produtoras de leite, 63% do total (Navarrete et al., 2005).

1.2– Câncer de mama

De acordo com o INCA (2016) câncer é caracterizado por alterações que determinam um crescimento celular desordenado comprometendo tecidos e órgãos. Se inicia em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, sendo chamado carcinoma, quando tem origem em tecidos conjuntivos, como o tecido de sustentação da mama, é chamado sarcoma. Uma doença heterogênea com relação à clínica e à morfologia. São reconhecidos mais de 20 subtipos diferentes da doença a maioria dos tumores de origem no epitélio ductal (cerca de 80%) conhecidos como carcinoma ductal invasivo.

Existem outros subtipos de carcinomas que podem ser diagnosticados, como o lobular, o tubular, o mucinoso, o medular, o micropapilar e o papilar.

1.3– Epidemiologia

O câncer de mama é o mais incidente na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. Políticas públicas nessa área vêm sendo desenvolvidas no Brasil desde meados dos anos 80 e foram impulsionadas pelo Programa Viva Mulher, em 1998. O controle do câncer de mama é hoje uma prioridade da agenda de saúde do país e integra o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, lançado pelo Ministério da Saúde, em 2011 (INCA, 2016).

Uma das maiores causas de morte entre mulheres no mundo é por câncer de mama. Para o Brasil, em 2016, são esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres; sendo 1680 no estado de Goiás, e 250 casos para a capital Goiânia (INCA, 2016).

Também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença (Brasil, 2016).

Relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade a incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam aumento da incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento o número de mortes:14.388, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (INCA, 2016).

Nos últimos anos, o INCA ampliou a estratégia de comunicação para que todas as mulheres conheçam os principais fatores de risco para o câncer de mama e os mais frequentes sinais e sintomas da doença. Também recomenda que as mulheres, ao identificarem esses sinais e sintomas, procurem imediatamente um serviço de saúde para esclarecimento diagnóstico (INCA, 2016).

A sobrevida em cinco anos está aumentando na maioria dos países desenvolvidos, aproximadamente 85% durante o período de 2005 a 2009. Por outro lado, a sobrevida em cinco anos é menos de 70% em países como Malásia (68%), Índia (60%), Mongólia (57%) e África do Sul (53%). Na América do Sul, particularmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos aumentou entre os períodos de 1995 a 1999 e em Goiás 2005 a 2009 de 78% para 87% (Brasil, 2016).

1.4 Fatores de Risco

O câncer de mama pode ser considerado multifatorial, envolvendo fatores biológico, endócrinos, vida reprodutiva, comportamento, estilo de vida, envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, alta densidade do tecido mamário, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo e exposição à radiação ionizante também são considerados agentes potenciais para o desenvolvimento desse câncer (INCA, 2016).

O câncer de mama é uma doença complexa que não tem causa única que resulta da interação de múltiplos fatores de risco (ambientais, hormonais, estilo de vida) com um genoma individual (Pruthi et al., 2007). Diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários (Brasil, 2016).

A idade assim como em vários outros tipos de câncer, é um dos principais fatores que aumentam o risco de se desenvolver câncer de mama. O acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas com o envelhecimento aumentam o risco. Mulheres mais velhas, sobretudo a partir dos 50 anos, são mais propensas a desenvolver a doença (Pruthi et al., 2007). Após 30 anos, o risco de desenvolvimento de câncer de mama é de 1 em 250 mulheres; aos

40 anos é de 1 em 77 mulheres, enquanto que em idades mais avançadas, este risco supera 1 em 34 mulheres (Cébrían, 2005).

Fatores endócrinos ou relativos à história reprodutiva referem-se ao estímulo do hormônio estrogênio produzido pelo próprio organismo ou consumido por meio do uso continuado de substâncias com esse hormônio. São fatores que incluem: história de menarca precoce (idade da primeira menstruação menor que 12 anos); menopausa tardia (após os 55 anos); primeira gravidez após os 30 anos; nuliparidade (não ter tido filhos); e uso de contraceptivos orais e de terapia de reposição hormonal pós-menopausa, especialmente se por tempo prolongado. O uso de contraceptivos orais também é considerado um fator de risco pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), embora muitos estudos sobre o tema tenham resultados controversos (Brasil, 2016).

Fatores relacionados a comportamentos incluem ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade após a menopausa e exposição à radiação ionizante - tipo de radiação presente na radioterapia e em exames de imagem como raios X, mamografia e tomografia computadorizada (Calvo, 2005).

Fatores genéticos/hereditário estão relacionados à presença de mutações em determinados genes transmitidos na família, especialmente BRCA1 e BRCA2. Mulheres com histórico de casos de câncer de mama em familiares consanguíneos, sobretudo em idade jovem; de câncer de ovário ou de câncer de mama em homem, podem ter predisposição genética e são consideradas de risco elevado para a doença. São cânceres geralmente que acometem mulheres mais jovens e têm características tumorais desfavoráveis (Klijn et al., 2002).

1.5 Sintomas

De acordo com o INCA o câncer de mama pode ser percebido em fases iniciais, na maioria dos casos, por meio de alguns sinais e sintomas. As principais manifestações da doença são:

- nódulo, fixo e geralmente indolor. O nódulo está presente em cerca de 90% dos casos quando o câncer é percebido pela própria mulher;
- pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja,
- alterações no bico do peito (mamilo); pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço; e saída de líquido anormal das mamas.

Esses sinais e sintomas devem sempre ser investigados, porém podem estar relacionados a doenças benignas da mama (INCA, 2016).

A observação atenta das mulheres em relação à saúde das mamas, que significa conhecer o que é normal em seu corpo e quais as alterações consideradas suspeitas de câncer de mama, é fundamental para a detecção precoce dessa doença (Brasil, 2016).

Alguns métodos podem auxiliar na detecção da doença, como:

- a) **O autoexame das mamas** - essa técnica se espelha naquela do exame clínico realizado por médicos, sendo que as pacientes devem aprender a examinar suas mamas em várias posições. A palpação é realizada com os dedos da mão esquerda palpando a mama direita e vice-versa Deve ser realizado mensalmente, de preferência uma semana após o início da menstruação, a partir dos 20 anos de idade e para as mulheres que não menstruam, deve-se orientar a escolha arbitrária de um dia do mês para realizar o autoexame (Instituto do câncer, 2010);
- b) **A mamografia** - é a radiografia da mama que permite detectar de forma precoce o câncer, mostra lesões, em fase inicial, muito pequenas (milímetros), que tem capacidade de cura (Instituto do câncer, 2010; Godinho, Koch, 2004 (OMS) recomenda hoje a realização da mamografia anualmente nos casos de exame clínico suspeito e em mulheres com situação de risco, com idade igual ou maior de 40 anos, mesmo que não apresentem alterações no exame clínico;

- c) **A ultra-sonografia** - realizado com um aparelho que emite ondas de ultrassom e que, através do registro do eco das informações da textura e conteúdo de nódulos mamários. É complementar à mamografia. Tem aplicação na diferenciação entre tumores císticos e sólidos e é capaz de identificar lesões internas do cisto, indicando a retirada do cisto através de cirurgia (Nakamatu, 2008; Santos, 2008).

1.6 – Patologia

A figura 02A mostra a estrutura ducto-mamária normal, carcinoma in situ, invasivo e metastático. Os ductos mamários são formados por uma membrana basal composta por uma bicamada de células luminais e mioepiteliais. O estroma mamário é composto por leucócitos, fibroblastos, miofibroblastos e células endoteliais. No carcinoma in situ o número de células mioepiteliais diminui devido à degradação da membrana basal, enquanto ocorre o aumento das células luminais. Ao mesmo tempo, o número das células que compõem o estroma aumenta. A perda da membrana basal resulta no carcinoma invasivo, e a capacidade das células em invadir tecidos e migrar para órgãos distantes caracteriza o carcinoma metastático, a progressão do tumor pode ser notada na figura 02B (Polyak, 2007).

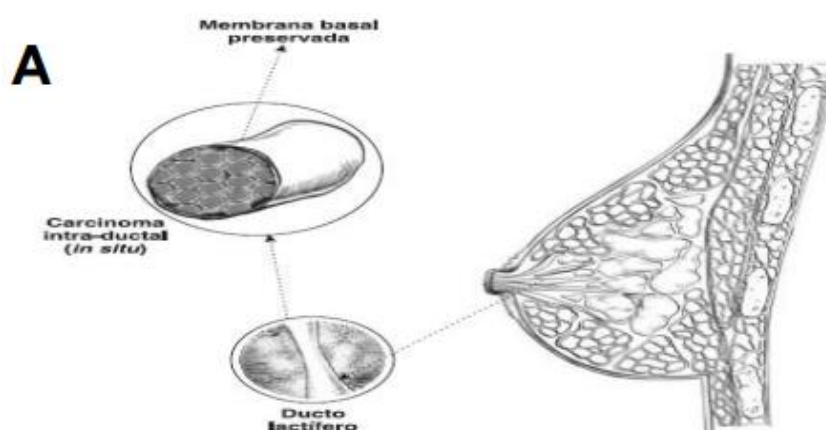


Figura 02 - A – Estrutura da Glândula Mamária;

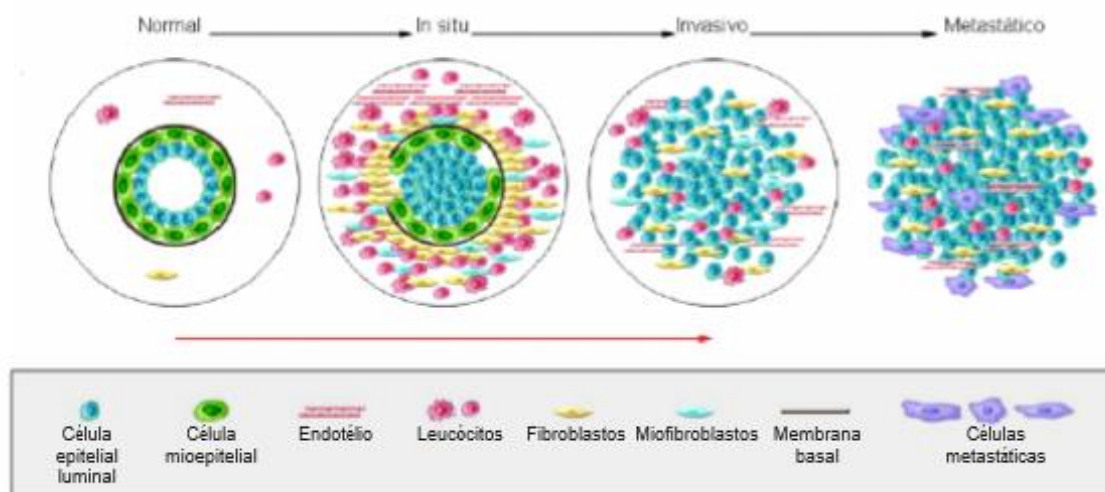


Figura 2B – Esquema de progressão tumoral em câncer de mama: Fonte: Ministério da Saúde 2010.

Desde o início da formação do câncer até a fase em que ele pode ser descoberto pelo exame físico, isto é, a partir de 1 cm de diâmetro - passam-se, em média, 10 anos se não for tratado, o tumor desenvolve metástases (focos de tumor em outros órgãos), mais comumente nos ossos, pulmões e fígado. Em 3-4 anos do descobrimento do tumor pela palpação, ocorre o óbito (Seniski, 2008).

1.7 – Estadiamento

Quando as células não rompem as membranas basais, (não existe invasão de tecidos) o carcinoma é chamado de *in situ*. Se as células são provenientes dos ductos o carcinoma é chamado **ductal** e se oriundas em lóbulos mamários chama-se de **carcinoma lobular**, havendo quebra da barreira entre as células acrescenta-se a denominação invasor (Lisboa, 2009).

O estadiamento descreve aspectos do câncer, como localização; se disseminou ou se está afetando as funções de outros órgãos. Conhecer o estágio em que está o tumor ajuda na definição do tipo de tratamento e a prever o prognóstico do paciente,

A figura 03 esquematiza o estadiamento tumoral (Brasil, 2016).

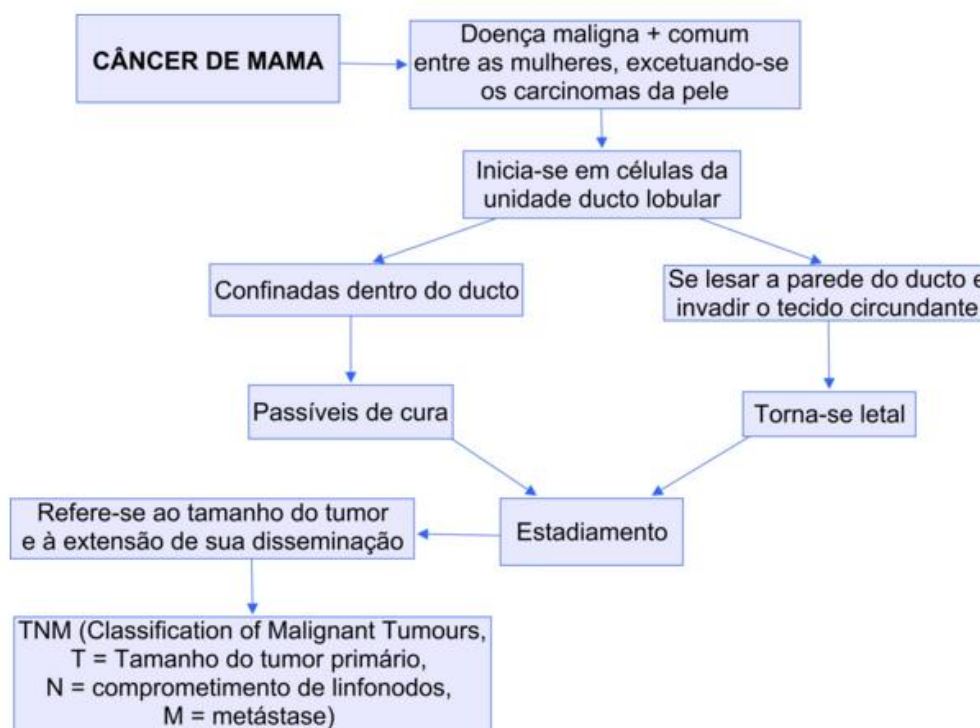


Figura 03 – Esquema do estadiamento do tumor para ser classificado – Brasil, 2016.

O Sistema de Estadiamento TNM (T para tumor, N para linfonodo e M para metástase), utilizado para avaliar os tumores malignos, conforme a *American Joint Committee on Cancer* se baseia em três critérios: o próprio tumor, os linfonodos regionais ao redor do tumor e se o tumor se espalhou para outras partes do corpo.

T – indica o tamanho do tumor primário e se disseminou para outras áreas;

- Acompanhado de um número (0 a 4) é usado para descrever o tumor primário e seu tamanho. Pode ser usada uma letra minúscula “a” ou “b” com base na ulceração e taxa mitótica;

N – Indica se existe disseminação da doença para linfonodos regionais ou se há evidência de metástases em trânsito.

- Representa linfonodos regionais e é atribuído a ele um número (0 a 3) que indica se a doença disseminou para gânglios linfáticos. Pode se atribuída uma letra minúscula “a”, “b” ou “c” conforme a tabela 01;

M – Indica se a doença se espalhou para outras partes do corpo.

A classificação dos tumores malignos de mama segue a classificação com agrupamentos por estádios, publicada pela UICC (União Internacional Contra o Câncer) 6ª edição como mostra no quadro 01.

Quadro 01 – Classificação dos tumores de mama de acordo com o estágio clínico.

TNM -6º Edição	Grupamento por estádios
Estádio 0	Tis, N0, M0
Estádio I	T1, N0, M0
Estádio IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
Estádio IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Estádio IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, N2, M0
Estádio IIIB	T4, N0, N1, N2, M0
Estádio IIIC	Qualquer T, N3, M0
Estádio IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Fonte: TNM/UICC,. 2004

Tumor primário (T)

TX: Tumor primário não pode ser avaliado;

T0: Sem evidência de tumor primário;

Tis: Carcinoma Intraductal, Carcinoma Lobular in situ, ou Doença de Paget do mamilo com ou sem associação de invasão de tecido mamário normal;

T1: Tumor \leq 2 cm em sua maior dimensão;

T2: Tumor $>$ 2 cm mas \leq 5 cm em sua maior dimensão;

T3: Tumor $>$ 5 cm em sua maior dimensão;

T4: Tumor de qualquer tamanho com extensão direta a parede torácica(a) ou a pele(b) ou ambas(c) e carcinoma inflamatório(d). Linfonodos Regionais

(N) Indica se existe disseminação da doença para linfonodos regionais

NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0: Sem evidência de metástase linfonodal;

N1: Metástase para linfonodo axilar móvel ipsilateral;

N2: Metástase para linfonodo axilar fixo ipsilateral, ou linfonodo da cadeia mamária interna, clinicamente aparente ipsilateral na ausência de evidentes metástases linfonodais clinicamente evidentes;

N3: Metástase em linfonodos infraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento axilar evidente, ou metástase em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento axilar ou envolvimento de cadeia mamaria interna. Metástase à distância

(M) MX: Presença de metástase à distância que não pode ser avaliada;

M0: Sem metástase à distância;

M1: Metástase à distância.

1.8 – Tratamento

O tratamento do câncer de mama é variável de acordo com o estadiamento do tumor, mas pode ser feito através de quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e cirurgia para retirada do tumor. Outros fatores podem influenciar na escolha do tratamento são as características do tumor e particularidades da mulher, menopausa ou outras doenças (Brasil, 2016).

Entre as opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia para remoção do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intuito curativo

ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo (Lisboa, 2009).

1.8.1 Cirurgia da mama

Principal tratamento do câncer de mama inicial, inclui a intervenção cirúrgica nas mama e axila. Evolutivamente, os procedimentos cirúrgicos caminham de tratamentos mais agressivos para menos invasivos e com maior ganho cosmético sem afetar a curabilidade das pacientes (MS, 2016).

A cirurgia mais comum é a mastectomia radical que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar, normalmente nos níveis I, II e III, O esvaziamento axilar considerado eficaz deve ter em torno de 10-12 linfonodos na peça operatória (Lisboa, 2009). Também pode ser feita uma cirurgia conservadora de mama, indicada para tumores invasivos com perspectiva de atingir margens negativas e se houver uma proporção favorável entre o tamanho do tumor e volume da mama, porém não deve ser considerada em caso de microcalcificação extensa, multicentricidade, multifocalidade, carcinoma inflamatório, a probabilidade de um resultado cosmético insatisfatório, contraindicação à radioterapia após a cirurgia conservadora ou discordância da paciente.

1.8.2 Radioterapia

Utilizada para tratamento adjuvante, após a cirurgia, e está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações:

- ✓ quatro ou mais linfonodos positivos;
- ✓ segmentectomia (cirurgia conservadora de mama);
- ✓ margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica;
- ✓ tumores maiores ou iguais a 5 cm.

Em casos de pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia (Polgár. et al., 2010).

O tratamento conservador da mama consiste em uma cirurgia conservadora associada a radioterapia adjuvante. Consiste em 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas mais uma dose adicional sobre o leito tumoral. O desenvolvimento da irradiação hipofracionada (redução do número de frações e da dose total) permite aos pacientes tratamentos mais curtos. A irradiação da mama com este esquema deve ser estimulada, considerando que o efeito sobre o controle locorregional e a sobrevida seja idêntico ao esquema padrão, sem aumentar efeitos secundários nem acarretar prejuízo estético. (Polgár. et al., 2010).

1.8.3 Quimioterapia

É o método que utiliza compostos químicos chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicado ao câncer, é chamada de quimioterapia antineoplásica ou antitumoral.

Quimioterapia pode ser feita com a aplicação de um ou mais quimioterápicos. O uso de drogas isoladas mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores, sendo hoje de uso restrito, por outro lado, a poliquimioterapia é de eficácia comprovada e tem como objetivos atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica das drogas, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada. Pode ser usada em combinação com a cirurgia ou com radioterapia de acordo com cada caso e recomendação do médico (INCA, 2016).

1.9 – Gene *TP53* e proteína p53

1.9.1 – Histórico de descobrimento – Hainaut e Wiman, 2004

1979 – Descobrimto do gene *TP53*

1983 - *TP53* é descrito como um oncogene

1985 - Clonagem do gene *TP53* humano

1989 – O gene em sua forma selvagem (*wild type*) é definido como supressor tumoral

1989 – Perda de heterozigose e detecção de mutação no *TP53* no câncer

1990 – A p53 é definida como fator de transcrição

1991 – Participação da p53 na resposta celular ao dano DNA

- 1991 – A p53 induz apoptose
 - 1992 – Camundongos *TP53*-I desenvolvem tumores espontaneamente
 - 1993 – Mutações em *TP53* são associadas a pior prognóstico em câncer de mama
 - 1994 – Estrutura cristalizada de p53 em complexo com DNA
 - 1996 – A proteína p53 está induzida por hipóxia
 - 1997 – Papel do MDM2 na regulação da estabilidade de p53 (em camundongos)
 - 1999 – Descrição de 10 000 mutações humanas em ação de p53 no reparo de DNA
- TP53***
- 2002 – Expressão construtiva de p53 acelera envelhecimento em camundongos
 - 2002 – Descoberta de N-terminal, variante truncado de p53
 - 2003 – Papel da p53 no remodelamento da cromatina
 - 2004 – Terapia alvo para o câncer – *wt p53*

1.9.2 – O gene supressor de tumor *TP53*

O gene supressor de tumor *TP53* está situado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1) (figura 04). Possui 11 éxons, sendo o primeiro não-codificante, 19.198 nucleotídeos e codifica a fosfoproteína nuclear com 393 aminoácidos (Giacomazzi, 2013).

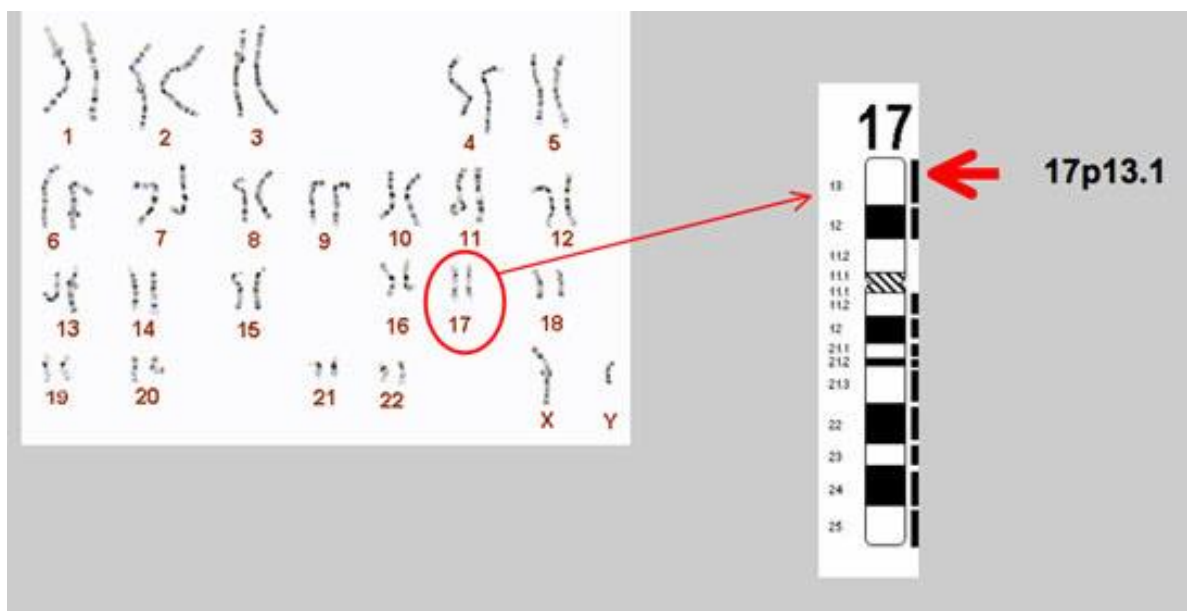


Figura 04 - Localização do gene *TP53* no cromossomo 17. (Fonte: Hollstein *et al.*, 2010)

A função do gene é monitorar a integridade do genoma, impedindo a proliferação de células com DNA mutado. Além de controlar pontos de checagem (checkpoints) durante o ciclo celular para viabilizar o sistema de reparo a danos genômicos ou indução de apoptose (Achatz et al., 2008).

De acordo com Ferreira e Rocha, (2004) a progressão para o carcinoma se dá com a perda de 17p, onde se localiza o gene *TP53*, perda rara em adenoma e ocorre em 75% dos carcinomas, o que demonstra que esta alteração ocorre nos últimos estágios de transição do adenoma para o carcinoma.

A análise do braço curto do cromossomo 17, em tumores humanos, revelou que o alelo selvagem é frequentemente perdido durante o desenvolvimento tumoral. Indicando que na maioria dos tumores, ambos os alelos são inativados, um através de mutação pontual e o outro através de deleção (Giacomazzi, 2013).

Conforme a figura 5, a proteína p53 pode ser ativada por vários tipos de estresses, tais como: dano ao DNA, hipóxia, estresse oxidativo, sinalização oncogênica, encurtamento telomérico, estresse ribossomal e deprivação de nutrientes, entre outros e, de acordo com a natureza e intensidade do estresse, tipo celular e “background genético” irá determinar o tipo de resposta celular a ser desencadeado (apoptose, parada do ciclo celular, reparo ao DNA, processos metabólicos e antioxidantes, senescência, inibição da angiogênese, metástase entre outros) (Levine, 1997).

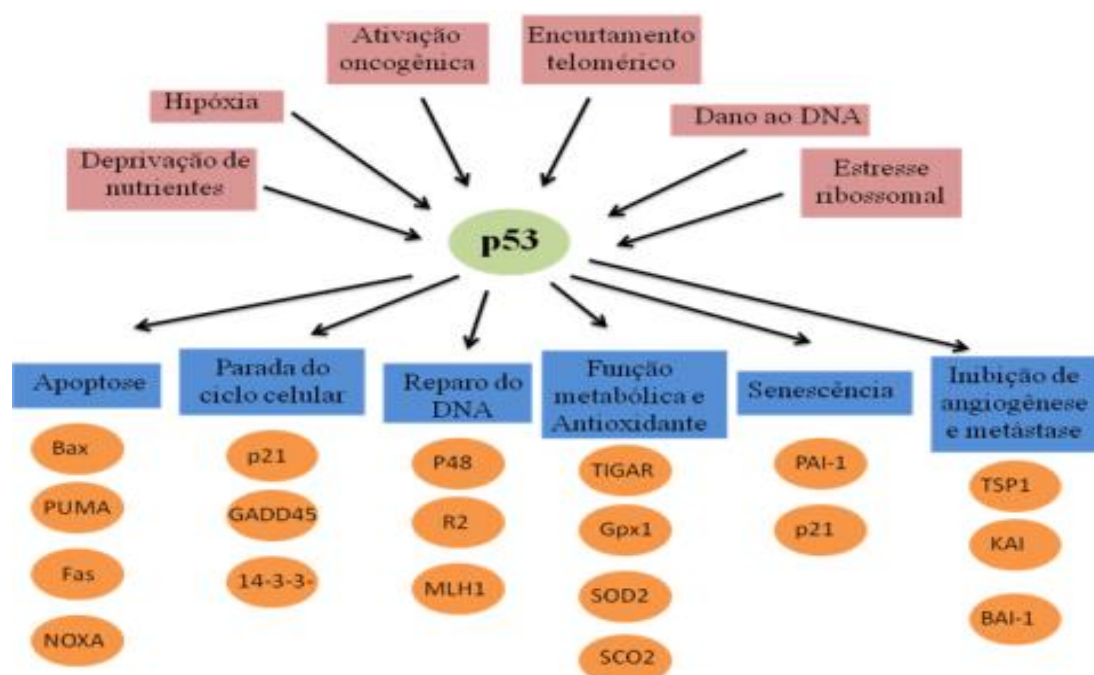


Figura 5 - Mecanismos ativadores da proteína p53 e suas atividades supressoras tumorais

Legenda: a proteína p53 tem como função integrar respostas celulares (em roxo) a diferentes tipos de estresses (em azul). Cada uma das vias de sinalização mediadas por p53 é ativada pela expressão de diferentes proteínas (em laranja), Vousden e Lane, 2007.

A transcrição do gene *TP53* pode ser iniciada, em tecido humano normal, a partir de dois sítios distintos, éxon 1, e um promotor interno localizado no íntron 4. E ainda, o gene *TP53* humano poderia codificar pelo menos nove diferentes isoformas da proteína p53 devido ao “*splicing*” alternativo do íntron 9, o uso do promotor alternativo no íntron 4 e a iniciação alternativa de tradução ou “*splicing*” alternativo do íntron 2 (Giacomazzi, 2013).

A expressão tecido específica das isoformas de p53 poderia explicar a regulação tecido-específica da atividade transcricional de p53, em resposta aos diferentes tipos de estresses tais como radiação ionizante e radiação ultravioleta (Silva, 2012).

Normalmente p53 é uma proteína encontrada em baixos níveis celulares, e tem como regulador a proteína mdm2, formando um complexo p53/mdm2. Este complexo redireciona a p53 do núcleo para o citoplasma, onde a mdm2 age como uma ubiquitina-ligase, possibilitando a degradação de p53 pelos proteossomos (Silva, 2003).

A proteína p53 é denominada assim pelo seu peso molecular de 53 kDa, uma fosfoproteína nuclear e a designação de antígeno tumoral é baseada em seu acúmulo nuclear característico nas células tumorais, é constituída por 393 aminoácidos na sua extensão, apresentando quatro regiões com funções distintas, chamadas domínios da proteína. O primeiro, chamado de domínio de transativação, está localizado na extremidade amino-terminal (N-terminal). Está compreendido entre os aminoácidos 28 e 42 e é responsável por regular a expressão de genes que atuam na parada do ciclo celular e na rota de apoptose (Almeida, 2008).

A figura 6 mostra o esquema dos aminoácidos da proteína p53 e seus domínios, na parte central existem quatro domínios de ligação ao DNA, entre os aminoácidos 102 e 292, que possibilitam a ligação de p53 em sítios específicos do DNA. Na extremidade carboxi-terminal (C-terminal), existem dois domínios: o domínio da tetramerização, que se situa entre os aminoácidos 319 a 360,

responsável pela formação de tetrâmeros de p53, que é a forma mais ativa (selvagem ou wild-type) em transativação; o domínio regulatório, que se situa entre os aminoácidos 364 e 393, cuja função é ligar-se ao domínio central de ligação ao DNA, impedindo a interação desta região com promotores de genes relacionados com a supressão e morte celular programada (Silva, 2003).

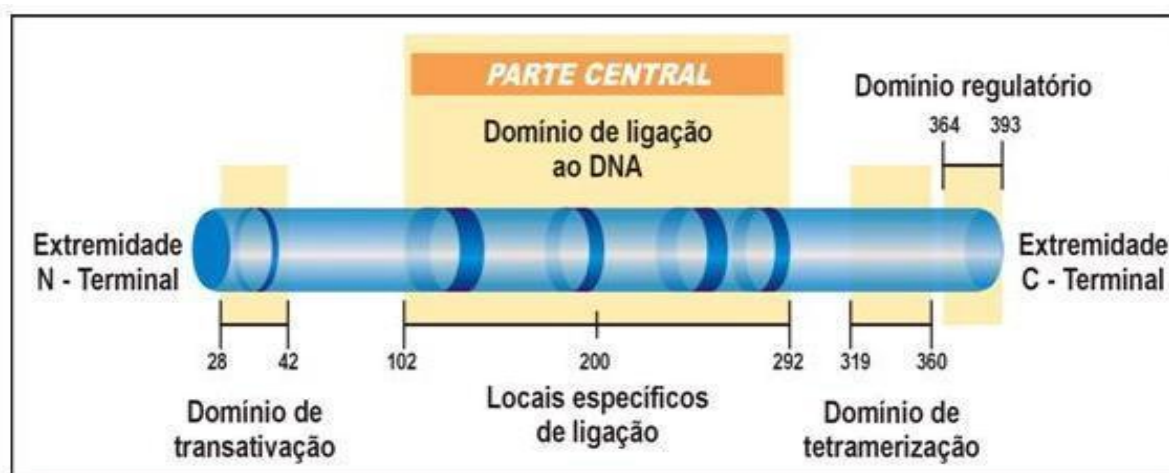


Figura 06 - Desenho esquemático dos 393 aminoácidos da proteína p53, mostrando a localização de regiões distintas com diferentes funções (Silva, 2003).

1.9.3 – O polimorfismo R72P do gene *TP53*

Polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA presentes na população de forma estável em uma frequência igual ou superior a 1% (Oliveira, 2005).

O polimorfismo do gene *TP53* no éxon 4 do códon 72, resulta na substituição de Arginina (Arg) ou Prolina (Pro) como demonstra a figura 07, que pode codificar um aminoácido arginina (p53Arg) ou uma prolina (p53Pro). Para alguns pesquisadores a variante Arg é mais potente em induzir a célula a apoptose, enquanto que Pro induz a parada do ciclo celular e reparo a danos ao DNA (SaddiqueA e Sabapathy, 2006; Weng et al., 2012).

A substituição de uma base no códon resulta em alteração estrutural da proteína p53 (Cavalcanti Jr. et al., 2002; Lattuada et al., 2004; Oliveira, 2005; Lima J et al., 2006). A segunda base do códon 72 sofre um processo de transversão, que nada mais é que a substituição de uma base púrica (G) por uma base pirimídica (C), gerando assim os dois códons diferentes: um CCC que

codifica prolina e outro CGC que codifica arginina. Desse modo, as transversões têm origem nos erros de incorporação de bases durante a replicação do DNA. Em outros casos, são causadas por lesões no DNA ocasionadas por agentes ambientais (Oliveira, 2005).

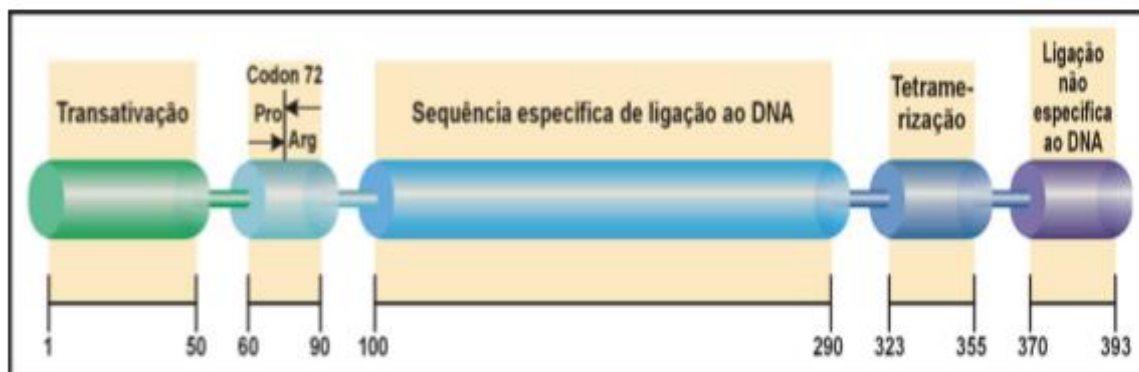


Figura 07 - Esquema do gene *TP53* mostrando o polimorfismo no códon 72, e a posição dos aminoácidos prolina (Pro) e arginina (Ar) (Silva, 2003).

1.10 –Metanálise

Uma revisão é chamada revisão sistemática (RS) qualitativa, quando a informação pesquisada em estudos incluídos na revisão não é susceptível à análise estatística. Porém, quando os trabalhos permitem uma análise estatística das evidências geradas, trata-se de uma RS quantitativa ou Metanálise, ou seja, uma análise numérica da RS (Atallah; Castro, 1997).

Apenas no fim da década de 80 as revisões sistemáticas e metanálises se destacaram na área da saúde (Riera, Abreu e Ciconelli, 2013). O termo “meta-analysis” foi incluído entre os descritores das Ciências da Saúde em 1992, permitindo ser encontradas em bases de dados nacionais e internacionais.

Metanálise é uma abordagem estatística que combina resultados de estudos relevantes para responder a uma questão, busca evidências disponíveis e aponta as áreas onde há necessidade de mais pesquisas (Berwanger et al., 2007). É uma investigação pautada em comparações e análises de dados primários de pesquisas, tomadas como significativas em relação ao tema proposto sob foco (Zimmer, 2006).

Quando os estudos quantitativos passaram a contar como ferramenta estatística e probabilística, a reunião entre os diferentes estudos independentes, já efetuados e

comprovados como válidos, passou a requerer uma meta-análise ou metanálise (Passos, 2006).

Em muitas fontes como Zimmer (2006), Pinto (2013), Passos (2006) e Cassol (2012) metanálise é uma técnica estatística desenvolvida para integrar os resultados de dois ou mais estudos, sobre um mesmo tema investigado. Muitos autores apontam Karl Pearson como o primeiro pesquisador a usar técnicas formais para combinar diferentes estudos. Foi realizada uma metanálise foi realizada a primeira vez em 1976 (Pinto, 2013).

Para a realização de uma revisão por metanálise são importantes duas publicações complementares, cada uma segue determinados passos de realização:

a) Cochrane Handbook, produzido pela Colaboração Cochrane (www.cochrane.bireme.br/portal.):

1º passo – Formulação da pergunta

2º passo – Localização e seleção dos estudos

3º passo – avaliação crítica dos estudos

4º passo – coleta de dados

5º passo – Análise e apresentação dos dados

6º passo – Interpretação dos resultados

7º passo – Aperfeiçoamento e atualização

b) CDR Report produzido pelo NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York. (Clarke M, Oxman AD, editors).

Estágio I Planejando a revisão

Fase 0 - Identificação na necessidade da revisão

Fase 1 – Preparação de uma proposta para a revisão sistemática

Fase 2 – Desenvolvimento de um projeto da revisão

Etágio II Conduzindo a revisão

Fase 3 – Identificação da Literatura

Fase 4 – Seleção de Estudos

Fase 5 – Avaliação da qualidade dos estudos

Fase 6 – Extração dos dados

Fase 7 – Síntese dos dados

Estágio III Apresentação do relatório e divulgação

1.10.1 – Formulação da pergunta

A realização da pesquisa deve ser iniciada com a formulação de uma pergunta a ser respondida, formulada devido à necessidade de ser feita uma metanálise, A pergunta deve ser muito bem formulada e clara. Deve ter a descrição da doença ou condição de interesse, a população, o contexto, a intervenção e o desfecho (Sampaio 2006).

1.10.2 – Localização e seleção de estudos

A busca de base de dados eletrônica e outras fontes é importante no processo de realizar a revisão, considerando que sondagens eficientes aumentam as chances de encontrar artigos relevantes em pouco tempo (Akobeng, 2005).

Uma boa pesquisa envolve não só uma estratégia como usar termos adequados, mas também da escolha da base de dados mais apropriada ao tema (Cochrane, MedLine, EMBASE, CINAHL, Scielo e outras) (Sampaio 2006).

Na fase de seleção dos estudos, serão analisados o título e o resumo (abstract) identificados na busca inicial devendo ser feito por pelo menos dois pesquisadores de forma independente, (para depois em reunião de consenso decidirem) obedecendo os critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo da pesquisa.

1.10.3 – Banco de dados

A escolha da base de dados deve ser feita com cuidado, pois devem corresponder às expectativas quanto à temática abordada, de modo que a opção por bases que possuem baixa probabilidade de dispor do conteúdo abordado compromete o garimpo das informações, Recomenda-se a inclusão de no mínimo duas bases de dados (Akobeng, 2005).

Logo após, devem ser definidos os unitermos que podem ser palavras – chave ou conjunto de palavras que são usados na captação das pesquisas existentes (Munõz, *et al.*, 1999).

1.10.4 – Critérios de seleção

São critérios para determinar a importância do artigo pesquisado e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com uma avaliação crítica são escolhidos os estudos válidos que irão ser usados na metanálise, e os que não atendem aos requisitos críticos não tem validade, mas são citados e é explicado o porquê de sua exclusão (Castro, 1998).

1.10.5 – Coleta de dados

Todas as variáveis estudadas são observadas e resumidas, e também as características do método, dos participantes das conclusões clínicas que podem determinar a possibilidade de comparar ou não estudos selecionados. Em algumas situações é necessário entrar em contato com o autor dos estudos para pedir-lhe mais informações (Castro, 1998).

Após a seleção dos artigos no teste de relevância I onde é levado em consideração o título e o resumo, os artigos passam para o teste de relevância II, onde são acessados na íntegra para análise qualitativa das informações contidas nos estudos. Nesta etapa os artigos também são avaliados por dois profissionais que analisaram os aspectos descritos no roteiro para extração de dados dos artigos incluídos na Revisão Sistemática, havendo discordância é necessária uma reunião de consenso e definir a inclusão ou exclusão dos artigos (Pereira; Bachion, 2006).

Para complemento dos pensamentos já propostos, Segura – Munõz et al., (2002), Sampaio e Mancini (2007) acrescentam o que chamam de reuniões de consenso. A figura 8 mostra esta proposta de união metodológica.

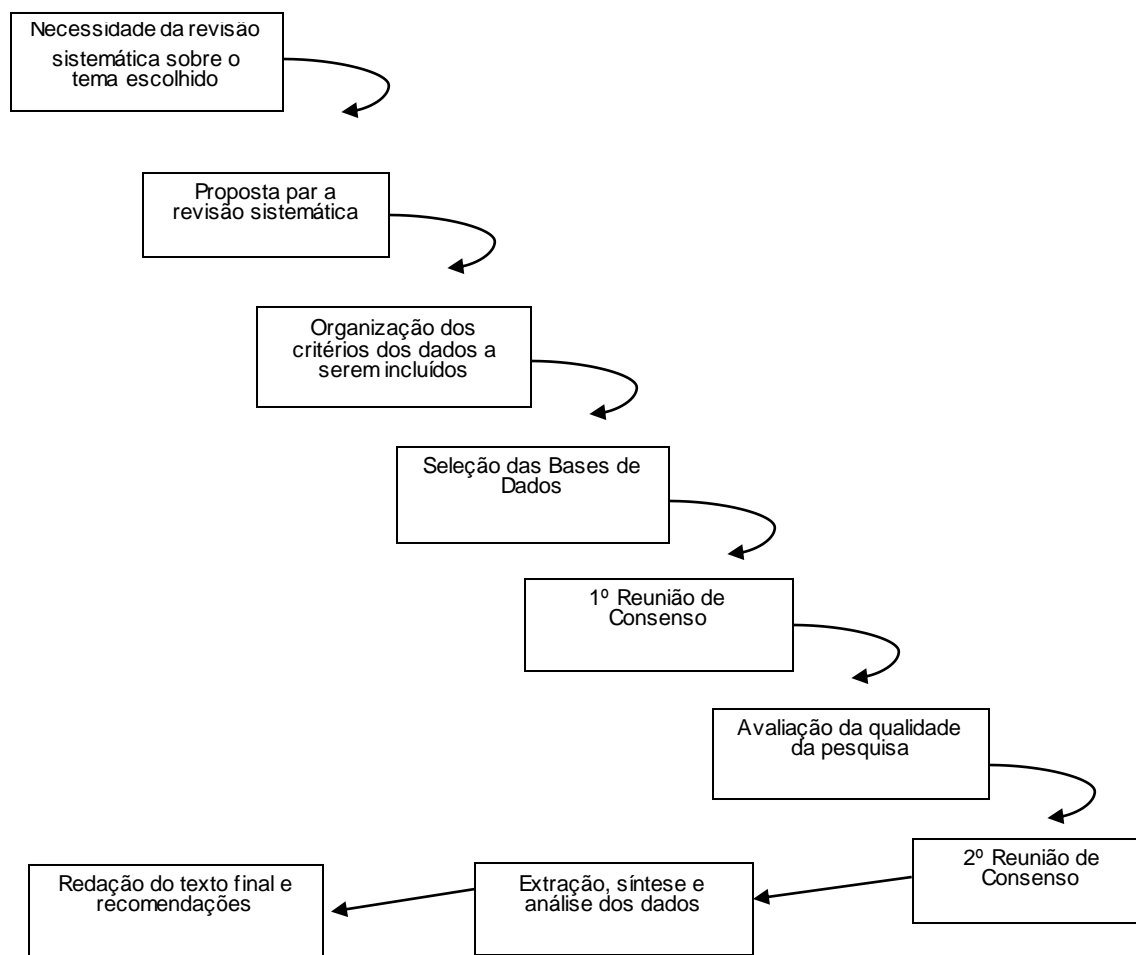


Figura 08 – Junção as propostas viáveis encontradas na literatura – proposta do percurso, (Pereira, 2006).

1.10.6 – Apresentação, análise e interpretação de dados

Com base nas semelhanças entre artigos, os dados serão agrupados para obtenção das conclusões finais, metanálise (Gomes, 2013).

Após uma revisão criteriosa, os dados informados na literatura são lançados em programas adequados para análise estatística, como por exemplo o Bioestat 5.0, para efetuar cálculos a serem utilizados na interpretação da metanálise, desde os testes de χ^2 até a construção dos gráficos na forma de tipo *forest plot* (Ayres, 2007).

O *forest plot* é uma maneira mais usual de apresentar os resultados de metanálise. É um gráfico que mostra informações individuais dos estudos e os resultados da metanálise. É uma representação elaborada de modo a comparar ensaios clínicos controlados e randomizados. O termo “*forest*” vem da idéia de que o gráfico se assemelha a uma floresta de linhas e foi elaborado para comparar ensaios clínicos randomizados que abordava um tema em comum (Santos, 2013). Os elementos do *forest plot* são interpretados conforme as descrições abaixo (Santos, 2013):

- Título: apresenta a característica que está sendo estudada e a comparação dos atributos dessa característica.
- Elementos à esquerda da coluna: apresenta os diferentes estudos encontrados na literatura pesquisada que buscou identificar o risco de determinada característica.
- Elementos à direita da coluna: apresenta os valores de risco relativo de cada estudo, tornando possível a comparação de estudos com características semelhantes e resultados distintos.
- Reta horizontal principal (abscissa): apresenta de maneira crescente os riscos relativos comparativos. Dependendo do risco relativo obtido em cada estudo, a caixa representando esse risco estará mais à direita ou mais à esquerda do gráfico.
- Reta vertical (reta vertical principal): normalmente está centralizada no *forest plot* e apresenta o risco relativo 1. Ou seja, é a linha que representa riscos iguais (risco relativo = 1 significa que as chances de ocorrência no grupo intervenção e controle são as mesmas);
- Caixas: representam, tanto os riscos relativos de cada estudo (deslocamento horizontal no gráfico) como também a importância de cada estudo (tamanho da caixa). Quanto mais à esquerda da caixa, maior a importância do estudo (número de indivíduos estudados) e, portanto, maior o impacto que esse estudo terá na metanálise.
- Linhas Horizontais: estão sempre juntas às caixas e representam de maneira bastante visual a largura do intervalo de confiança, ou seja, quanto maior for o intervalo de confiança (distância entre os limites inferior e superior) maior será a linha que acompanha as caixas. A linha que representa o intervalo de

- confiança cruzar a reta vertical principal (risco relativo 1), não haverá valor p significativo.
- Losango: representa o resultado final da metanálise. Resultado da computação ponderal da análise global de todos os estudos representados no *forest plot*. Quanto maior a caixa que representa o estudo, maior impacto esse estudo terá sobre o losango resultante da metanálise.

1.10.6.1 Interpretando os Resultados

A seguir é apresentado um exemplo de revisão sistemática com metanálise, maneira mais prática de se apresentar dados de uma metanálise. Cada linha horizontal acima da abscissa indica o intervalo de confiança resultados de um ensaio clínico (Chen, 2011).

Intervalo de confiança é o intervalo em que as proporções de eventos foram verificadas em 95% das vezes, se o mesmo estudo fosse repetido 100 vezes, dessa forma a análise superior e inferior do intervalo de confiança permite estabelecer o benefício máximo e mínimo de uma intervenção comparada com a outra (Zheng, 2013).

O gráfico é dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo (*odds ratio*) ou risco relativo é igual a 1. Se a divisão das proporções dos eventos - ponto estimado- no grupo controle e tratado for igual a 1, ou o resultado das diferenças nas proporções – ponto estimado – dos eventos nos dois grupos for igual a zero, significa que o efeito do tratamento foi igual nos grupos tratado e controle (Chen, 2012).

Quando a linha horizontal de dados cruza a linha vertical do losango, significa que o resultado não é estatisticamente significativo, em, outras palavras, o acaso pode ser responsável pela diferença encontrada. Sempre que o intervalo de confiança de 95% não ultrapassa a linha vertical, o valor de P (valor médio dos dados apresentados, losango) é menor que 0,05. Sabe-se que quanto maior o tamanho da amostra e a quantidade de eventos, menor, é o intervalo de confiança (Zang, 2014).

Ao transformar os valores de *odds ratio* e risco relativo em porcentagem é necessário subtrair o valor de 1, este novo valor é chamado de Redução de Risco Relativo (RRR). Por exemplo, um risco relativo de 0,60 é igual a uma redução de 20 riscos relativo de 0,40 ou 40% um risco de 1,15 é igual a um RRR de 0,15 ou 15%.

Esta redução está relacionada com o grupo onde está situado o valor (Dahabreh, 2010).

Na figura 09, a linha A representa o resultado de um tratamento do qual o efeito não foi estatisticamente significativo ($P > 0,05$), mas mostra uma tendência de redução do risco no grupo submetido ao novo tratamento. O ponto assinalado na reta – ponto estimado – representa uma redução de 38% no número de eventos. Observando os limites superior e inferior do intervalo de confiança de 95% do ponto

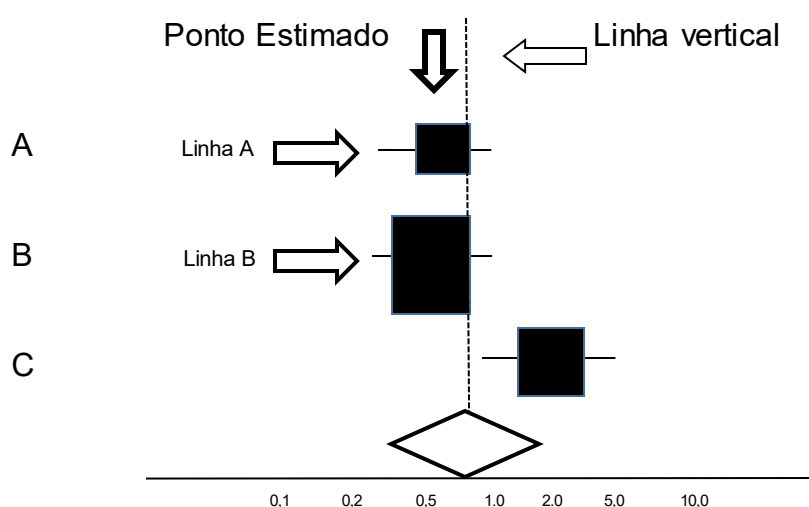


Figura 09 – Exemplo de gráfico Forest Plot para representar a metanálise.

A representação da linha B é o resultado de um estudo com uma redução de 50% na proporção de eventos no grupo tratado, estatisticamente significativa, pois o intervalo de confiança de 95% não cruza a linha vertical e não inclui o 1. Observando o intervalo de confiança de 95% do ponto estimado máximo 63% a 34%; ele está todo a favor do tratamento. Isto indica que o benefício máximo 75% e 25%. Caso o benefício mínimo de 25% seja clinicamente relevante, o estudo descarta a possibilidade de benefício do grupo controle e mesmo de uma semelhança entre os grupos, ou seja, um experimento definitivo. Teve tamanho de amostra suficiente para detectar uma diferença clinicamente relevante (Xu, 2014).

Vamos supor que neste mesmo estudo o limite superior do intervalo de confiança fosse *odds ratio* de 0,99%, ou seja, um RRR de 0,001 ou 1% se considerarmos que esta redução não é clinicamente relevante, e realmente não é, apesar de haver uma diferença estatisticamente significativa, o estudo não detectou uma diferença relevante, ou seja, o tamanho da amostra é insuficiente (Shen, 2014).

A redução de 20% pode ter um grande impacto quanto às proporções dos eventos, por exemplo, uma redução de 50% para 30%; porém quando as proporções dos eventos são pequenas o impacto não é tão grande, por exemplo, 10% para 9%. Portanto, um dos componentes para avaliar o impacto do tratamento é a frequência que os eventos ocorrem, quanto mais frequente mais importante (Li, 2014).

Outra forma de determinar o significado clínico do estudo é converter os valores dos limites do intervalo de confiança para sabermos quantas pessoas devem ser tratadas para evitarmos um desfavorável. Por exemplo, se você tiver num mesmo estudo uma proporção de 10% (100/1000) de diferença entre as proporções será de 3%, este valor é ponto estimado, também chamado de Redução de Risco Absoluto (RRA). Observando o intervalo de confiança, 0,5% a 5,4%, percebemos a variação que pode ocorrer. Ainda assim, a interpretação não é direta. Porém, se expressarmos estes valores através de sua recíproca ($1/0,03 = 34$) descrevemos o número necessário de paciente a serem tratados para prevenir um evento. Para o intervalo de confiança encontramos os valores de 2 a 19 ($1/0,5 = 2$ e $1/0,054 = 19$). De posse desses valores e da frequência da doença é que determinamos, em última análise, a importância clínica do resultado (Lean, 2009).

A linha C representa os resultados de um estudo em que o tratamento aumentou 22% a proporção do evento adverso, entretanto, o resultado não foi estatisticamente significativo. Observando o intervalo de confiança ocorre o oposto do estudo A, uma tendência de 22% a favor do controle, e através do intervalo de confiança de 95%, um resultado 80% a favor do controle, e 18% a favor do tratamento. Assim, este estudo não descarta a possibilidade do tratamento experimental envolver maior ou menor risco, pois os grupos controle e teste não tiveram tamanho suficiente para a análise de dados (Jiang, 2014).

O losango representa a combinação dos resultados dos três estudos: houve cerca de 24% de redução na proporção dos eventos no grupo tratado (efeito benéfico) que se verificou ser estatisticamente significativo, indicando um benefício máximo de 46% um benefício mínimo de 18%. A linha do total sintetiza então, a resultante dos três estudos que por serem homogêneas e de boa quantidade foram incluídos na metanálise (Haidich, 2010).

Portanto, sempre que temos um estudo que não é significativo, a observação dos limites do intervalo de confiança permite determinar o benefício significativo, a

observação dos limites do intervalo de confiança permite determinar o benefício mínimo e máximo de um tratamento em relação ao outro, sendo o benefício mínimo clinicamente relevante, equaciona o problema, caso o benefício mínimo seja clinicamente relevante, a questão está em aberto, podendo haver uma equivalência entre os dois tratamentos (Dahabreh, 2010).

1.10.7– Aprimoramento e atualização da metanálise

A partir da publicação da metanálise, as críticas e sugestões devem ser incorporadas nas edições posteriores, atualizando sempre que surgirem novas pesquisas sobre o tema (Galvão, 2004).

1.10.8– Vantagens e desvantagens da metanálise

Vantagens	Desvantagens
Metodologia reprodutível, científica.	Consome tempo, como em qualquer pesquisa científica de boa qualidade.
Previne a duplicação desnecessária de esforços, quando completa a revisão não precisa ser repetida por outro grupo.	
Rapidamente atualizada incluindo novos ensaios publicados.	Envolve trabalho intelectual intenso para formulação da pesquisa, desenvolvimento da estratégia para pesquisa, comparação dos trabalhos, interpretação dos dados, e o trabalho braçal na cópia de artigos e na realização dos resumos estruturados.
Detecta tratamento inadequado em fase inicial, salvando pacientes de efeitos adversos e tratamentos desnecessários.	
Aumenta a precisão dos resultados estreitando o intervalo de confiança.	Não consegue melhorar diretamente a qualidade dos estudos que compõem a revisão, apenas pode recomendar que novos estudos não cometam os mesmos erros.
Economiza recursos em pesquisas clínicas e assistência médica.	
Ajuda em decisões para políticas de saúde	É quase impossível fazer uma revisão sozinho, pois são necessários ao mesmo tempo dois para analisar os ensaios clínicos e ambos devem entrar em consenso sempre que necessário.
Define as áreas em que mais pesquisas são necessárias	

2.0 - Objetivos

2.1 - Objetivo Geral

- Atualizar dados referentes a uma metanálise sobre associação do polimorfismo *R72P* com *gene TP53* e câncer de mama publicada por Gonçalves et al (2014), no período entre 2002 a 2015.

2.2 - Objetivos Específicos

- a) Identificar referencial bibliográfico atualizado sobre o envolvimento do polimorfismo R72P com o risco de desenvolvimento do câncer de mama.
- b) Levantar dados mundiais concernentes às frequências alélicas do polimorfismo R72P em pacientes com câncer de mama;
- c) Levantar dados mundiais concernentes às frequências genotípicas do polimorfismo R72P em pacientes com câncer de mama;
- d) Conduzir uma metanálise sobre o polimorfismo R72P e o risco de desenvolvimento do câncer de mama no âmbito global;
- e) Comparar o potencial de associação entre o polimorfismo R72P e o risco de desenvolvimento do câncer de mama entre os continentes.

3.0 - METODOLOGIA

3.1 - QUESTÃO NORTEADORA

- Atualizar dados sobre a relação do polimorfismo do gene *TP53* no códon 72 com risco de câncer de mama?

3.2 DESCRITORES

Neste estudo, os descritores foram selecionados por consulta aos descritores DeCS, disponível em <[www.http://decs.bvs.br](http://decs.bvs.br)> que posteriormente foram utilizados na realização de busca nas publicações nas bases de dados, são eles: polimorfismo, p53 e câncer de mama. Para a busca das publicações, foram usados os seguintes termos e seus similares em inglês: para câncer de mama foi usado "breast câncer", para polimorfismo foi usado "polymorphism" , para p53 foi usado "p53".

É importante ressaltar a diferença entre a palavra-chave e o descritor existente na área da saúde. A primeira é aleatória e retirada de textos de linguagem livre, não obedecendo nenhuma estrutura. Para uma palavra-chave tornar-se um descritor, ela tem que passar por um rigoroso controle de sinônimos, significado e importância na árvore de um assunto (MS, 2015).

Os descritores são organizados em estruturas hierárquicas, facilitando a pesquisa e recuperação do artigo. Para isso é necessário que os autores realizem estudos consultando o vocábulo controlado, descritores em Ciências da Saúde (DeCS), trilingue (português, espanhol e inglês) e usem termos que melhor reflitam a base do artigo procurado (MS, 2016).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ARTIGOS

Foram utilizados para critério de inclusão de artigos:

- Investigação da associação do polimorfismo no códon 72 em câncer de mama;
- Artigos publicado no período de 2002 a 2015;
- Este corte temporal foi usado visto à necessidade de atualizações de dados sobre o polimorfismo do gene *TP53* de acordo com os altos índices de estimativas para o câncer em especial o de mama, além de ser o período com mais tecnologias para análises moleculares do polimorfismo;
- Estudos disponibilizados na base de dados de periódicos nacionais e internacionais;
- Estudos caso-controle;
- Artigos publicados em língua inglesa;
- Genotipagem realizada por métodos de PCR, PCR-RFLP, sequenciamento de DNA;
- Estudos originais com dados primários.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS

Foram utilizados para critério de exclusão de artigos:

- Estudos que não foram localizados na íntegra;
- Estudos que não eram caso-controle;
- Estudos que não tinham dados primários.

3.5 - BUSCA ELETRÔNICA E BANCO DE DADOS

A seleção dos estudos foi feita respeitando as recomendações estabelecidas pela *Cochrane Collaboration*. Os dados foram coletados no período de agosto a setembro de 2015, utilizando-se bases de dados eletrônicas: PubMed, Literatura Latino-Americana e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde Biomédica (MEDLINE), índice Bibliográfico Espanhol em

Ciências da Saúde (ICS), Capes, portal de periódicos, é uma das maiores bibliotecas virtuais do mundo.

A base de dados foi escolhida por ser amplamente utilizada na atualidade. A estratégia de busca usada nas bases de dados e a quantidade de artigos identificados mediante utilização dos descritores e termos pré-estabelecidos.

3.6 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após serem selecionados os estudos foram feitos os testes de Relevância I e II, (tabela 1 e 2) questionário onde são definidos os critérios de inclusão e exclusão, formado por perguntas que geram uma resposta afirmativa ou negativa. Devem ser claras e objetivas para melhor estruturação da revisão sistemática e metanálise (Atallan; Castro, 1997). O teste de relevância define e limita o tipo de pesquisa realizada.

Tabela 01 - Teste de Relevância I aplicado às Referências e resumos dos artigos selecionados.

Fonte: Adaptado de Pereira, 2006; Azevedo, 2010.

Código de referência do estudo: _____	
Questões	Sim Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?	
2. O estudo foi publicado dentro do período estipulado?	
3. O estudo foi publicado em idiomas determinados pelos pesquisadores para a investigação?	
4. O estudo é primário, envolvendo diretamente seres humanos como sujeitos?	
5. O estudo aborda a solução do problema que está sendo investigado?	
O estudo foi incluso?	
Assinatura do Avaliador: _____	

Tabela 02 – Teste de Relevância II aplicado na íntegra aos artigos selecionados no Teste de Relevância I - Fonte: Adaptado de Pereira, 2006; Azevedo, 2010.

Código de Referência do estudo: _____		
Questões	Sim	Não
1.O problema da pesquisa é claro?		
2.Os objetivos estão relacionados com a questão investigada?		
3.A metodologia empregada é descrita com clareza?		
4.A metodologia está adequada ao alcance dos objetivos?		
5.Os resultados são compatíveis com a metodologia utilizada, merecendo credibilidade?		
O estudo foi incluso?		

Os artigos selecionados após aplicar o teste de Relevância II foram avaliados e retirados dados sobre a pesquisa de forma independente, de acordo com o roteiro de extração de dados, adaptado de Pereira (2006) e Azevedo (2010) tabela 3.

Tabela 03 - Roteiro para extração de dados dos artigos incluídos na Revisão Sistemática. Fonte: Adaptado de Azevedo, 2010.

Referência do Estudo						
1.0 Grupo Caso: _____ Controle: _____						
2.0 Diagnóstico:						
3.0 Tipo de Tecido Coletado:						
4.0 Características dos sujeitos:						
5.0 Metodologia:						
6.0 Genótipos	Tumor			Tumor		
	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro
7.0 País:						
8.0 Etnia	9.0 Sexo		10.0 Ano			
	Masculino		Feminino			
11. Observações do Avaliador						

3.7 - Tipo de pesquisa

Estudo de investigação quantitativa com dados referentes às hipóteses previamente definidas, com informações numéricas e estatísticas para o resultado final (Sampiere, 2006).

3.8 - Coleta de Dados para a metanálise

As informações importantes para a construção desta metanálise foram coletadas incluindo: quantidade de casos e grupo controle, material de coleta das amostras, genótipos encontrados nos casos controle e tumor RR, RP ou PP, país onde o estudo foi realizado, ano da publicação, gênero, etnia, idade, método de análise das amotas, PCR, PCR-RFLP ou sequenciamento (Koch, 2008).

3.9 - Análise estatística

O programa Bioestat 5.0 foi utilizado para realizar a metanálise, transformando os resultados extraídos dos artigos e agrupando-os para posterior decisão dos testes de efeito randômico ou de efeito fixo. Após o teste de heterogeneidade do χ^2 , se utilizou o teste de DerSimonian-Laird (efeito randômico) em caso de homogeneidade ou o teste de Mantel-Haenszel (efeito fixo) em caso de heterogeneidade (Silva, 2009).

4.0 – Resultados

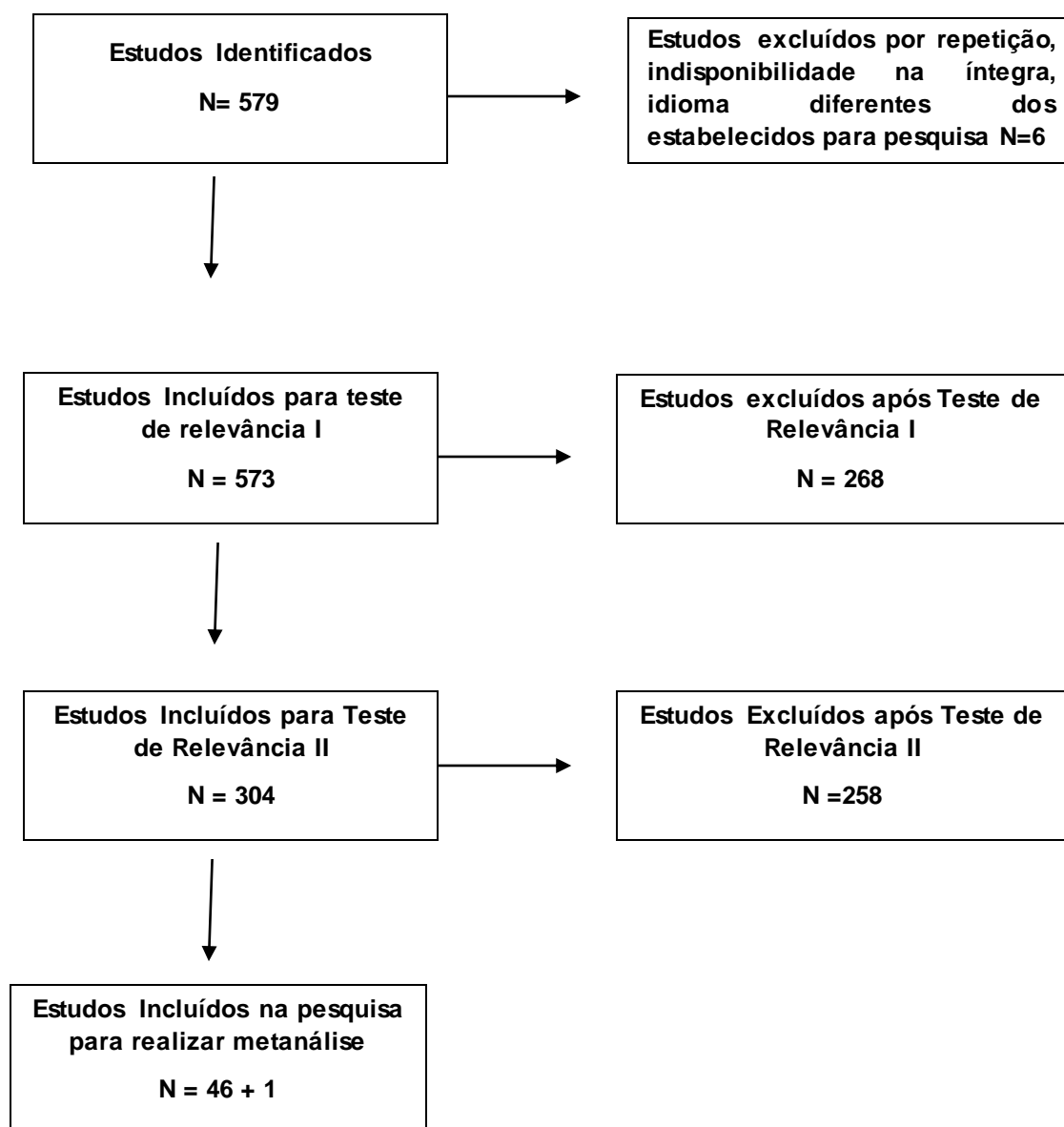
Após seleção dos artigos tendo feito os testes de relevância I e II, 47 estudos foram selecionados para a realização da metanálise. A soma total dos casos foi de 27.068 e dos controles, 28.065. A organização dos artigos foi de acordo com o ano de publicação, contemplando estudos de 2002 a 2015. O quadro 2 e a figura 10 detalham os resultados da busca e seleção de estudos para coleta de dados.

Quadro 02 – Estratégia de Busca em bases de dados selecionadas e número de artigos identificados.

Base de dados	Estratégia de busca	Nº de artigos Identificados
PUBMED/ MEDLINE	(p53[All Fields] AND ("polymorphism, genetic"[MeSH Terms] OR ("polymorphism"[All Fields] AND "genetic"[All Fields]) OR "genetic polymorphism"[All Fields] OR "polymorphism"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])	82
CAPES	P53 + polymorphism + breast cancer	0
IBECS	p53 and polymorphism and breast cancer	0
COCHRANE	P53 + polymorphism + breast cancer	1
WHOLIS	p53 and polymorphism and breast cancer	0
LILACS	p53 and polymorphism and breast cancer	03
SCIELO.BR	p53 [All indexes] and polymorphism [All indexes] and breast cancer [All indexes]	01
TOTAL		87

- Foi acrescentado mais um trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Genética da Universidade Estadual de Goiás.

Figura 10 - Fluxograma de Identificação dos Estudos Pesquisados.



- **Obs:** Foi incluído mais um estudo realizado no laboratório de pesquisa em genética da Universidade Estadual de Goiás.

Após seleção dos estudos, foram calculados os valores das frequências genóticas e *Odds Ratio* agrupados (tabela 04).

Tabela04 - Estudos selecionados, frequência genotípica, Odds Ratio mínimo e máximo

Característica do Estudo																	
n	Referência	Ano	Local	Caso (n = 26.585)		Controle (n = 27.844)		OR	Mínimo IC(95%)	Máximo IC(95%)	Caso (n = 26.585)		Controle (n = 27.844)		OR	Mínimo IC(95%)	Máximo IC(95%)
				RR + RP	PP	RR + RP	PP				RR	RP + PP	RR	RP + PP			
1	Li	2002	China	22	6	36	14	1,375	0,475	3,985	11	17	10	40	2,535	0,926	6,939
2	Wang-Gohrke	2002	Alemanha	503	49	503	40	0,818	0,530	1,262	282	270	300	243	0,846	0,667	1,073
3	Katiyar	2003	India	71	6	33	8	2,791	0,928	8,390	20	57	9	32	1,220	0,505	2,945
4	Suspitsis	2003	Russia	487	42	366	27	0,861	0,523	1,417	284	245	207	186	1,042	0,802	1,353
5	Buyru	2003	Turquia	103	12	64	12	1,605	0,690	3,730	64	51	21	55	3,233	1,742	5,999
6	Mabrouk	2003	Tunísia	27	3	45	4	0,777	0,178	3,396	18	12	19	30	2,315	0,927	5,782
7	Huang	2003	Japão	164	36	252	30	0,544	0,324	0,915	64	136	114	168	0,695	0,476	1,016
8	Noma	2004	Japão	162	29	187	31	0,925	0,537	1,595	93	98	111	107	0,915	0,621	1,349
9	Menzel	2004	Austria	445	30	272	30	1,635	0,968	2,761	275	200	158	144	1,253	0,938	1,674
10	Kalemi	2005	Grécia	39	3	42	9	2,523	0,688	9,255	26	16	10	41	6,348	2,544	15,840
11	Ma	2005	China	327	77	372	100	1,140	0,818	1,588	149	255	150	322	1,254	0,948	1,658
12	Ohayon	2005	Israel	129	3	148	19	4,859	1,520	15,529	89	43	54	113	4,285	4,637	6,962
13	Siddique	2005	China	74	20	227	38	0,615	0,339	1,117	36	58	107	158	0,920	0,569	1,487
14	Tommiska	2005	Finlândia	1442	109	681	52	1,015	0,721	1,428	825	726	403	330	0,931	0,780	1,110
15	Damin	2006	Brasil	112	6	181	21	2,050	0,827	5,085	64	54	70	132	2,224	1,401	3,531
16	Baynes	2007	Inglaterra	1875	148	2031	166	1,035	0,822	1,303	1107	916	1177	1020	1,047	0,928	1,182

17	Buyru	2007	Turquia	103	12	54	9	1,443	0,584	3,568	64	51	26	37	1,772	0,956	3,287
18	Cox	2007	EUA	1373	104	2093	131	0,826	0,633	1,077	804	673	1255	969	0,922	0,808	1,053
19	Garcia-Closas	2007	EUA	2389	196	3023	228	0,919	0,754	1,120	1368	1217	1774	1477	0,936	0,844	1,038
20	Gochhait	2007	Índia	195	48	236	97	1,662	1,122	2,462	86	157	76	257	1,849	1,282	2,666
21	Johnson	2007	Inglaterra	442	30	2279	183	1,168	0,786	1,736	257	215	1354	1108	0,978	0,803	1,192
22	Khadang	2007	Irã	192	29	165	40	1,597	0,951	2,680	83	138	75	130	1,042	0,704	1,543
23	Schmidt	2007	Holanda	4805	386	3547	287	1,008	0,860	1,181	2797	2394	2024	1810	1,045	0,961	1,136
24	Sprague	2007	EUA	1553	100	1725	129	1,160	0,886	1,519	909	744	1021	833	0,997	0,872	1,139
25	Akkiprik	2008	Turquia	75	20	95	12	0,482	0,224	1,036	25	70	46	61	0,478	0,265	0,865
26	Cavallone	2008	França	147	10	103	9	1,289	0,518	3,213	80	77	57	55	1,003	0,619	1,625
27	Costa	2008	Portugal	223	25	592	54	0,806	0,492	1,322	137	111	380	266	0,864	0,643	1,160
28	Gaudet	2008	EUA	532	46	356	34	1,108	0,699	1,756	288	290	218	172	0,784	0,606	1,014
29	Lum	2008	China	305	88	67	13	0,690	0,368	1,297	105	288	29	51	0,638	0,385	1,057
30	Rajkumar	2008	Índia	191	59	359	141	1,267	0,893	1,798	66	184	135	365	0,972	0,690	1,370
31	Singh	2008	Índia	91	13	93	12	0,906	0,398	2,061	46	58	28	77	2,261	1,214	3,848
32	Hernández	2009	Espanha	127	8	267	28	1,598	0,722	3,537	73	62	167	128	0,902	0,600	1,357
33	Aoki	2009	Brasil	69	3	83	7	1,784	0,482	6,598	40	32	30	60	2,472	1,311	4,662
34	Sinilnikova	2009	Inglaterra	3672	287	2838	214	0,965	0,803	1,160	2164	1795	1660	1392	1,011	0,920	1,111
35	Kazemi	2009	Ira	36	6	57	0	0,049	0,003	0,893	6	36	12	45	0,648	0,228	1,840
36	Denisov	2009	Russia	272	25	246	29	1,279	0,733	2,233	148	149	147	128	0,865	0,623	1,201
37	Bisof	2010	Croácia	84	11	103	5	0,390	0,135	1,123	61	34	61	47	1,377	0,784	2,418
38	Kara	2010	Turquia	190	14	173	19	1,477	0,726	3,004	106	98	82	110	1,448	0,975	2,151
39	Trifa	2010	Tunisia	134	25	108	24	1,191	0,648	2,191	60	99	44	88	1,209	0,747	1,957

40	Alawadi	2011	Arab	281	7	162	26	6,121	2,660	14,084	81	207	50	138	1,077	0,714	1,626
41	Suresh	2011	Índia	32	3	30	7	2,283	0,585	8,911	10	25	11	26	0,949	0,350	2,573
42	Silva	2012	Brasil	79	0	75	10	22,113	1,273	384,008	71	8	51	34	5,635	2,453	12,944
43	Lopes	2014	Brasil	47	3	104	11	1,494	0,430	5,185	31	19	70	45	1,043	0,530	2,051
44	Saadatian	2014	Irã	70	30	76	24	0,740	0,397	1,380	22	78	13	87	1,858	0,886	3,895
45	Sharma	2014	Índia	150	50	158	42	0,799	0,502	1,272	47	153	67	133	0,612	0,395	0,948
46	Vymetalkova	2015	EUA	645	55	561	50	1,046	0,703	1,557	370	330	301	310	1,154	0,929	1,434
47	Gohari-Lasaki	2015	Irã	79	21	88	12	0,522	0,244	1,117	31	69	31	69	1,000	0,551	1,814
Total				23495	2134	24294	2339	1,071	0,964	1,189	13271	12358	13682	12951	1,227	1,095	1,374

- **Legenda:** RR – Arg/Arg; RP – Arg/Pro; PP – Pro/Pro.

Foram comparados os dados dos artigos com os polimorfismos de *TP53* estudados, como Arg/Arg, Arg/Pro e Pro/Pro para melhor exemplificar na tabela os alelos polimórficos estão representados pelos símbolos do seu genótipo, assim o homocigoto a arginina (Arg/Arg) será identificado por RR, o heterocigoto arginina/prolina (Arg/Pro) de RP e o homocigoto prolina (Pro/Pro) de PP (tabela 05).

Tabela 05 – Número de casos de acordo como polimorfismo e a frequência alélica.

n	Referência	Ano	CASO							CONTROLE						
			RR	RP	PP	Total	RR	RP	PP	Total						
			<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	
1	Li	2002	11	0.393	11	0.393	6	0.214	28	10	0.2	26	0.520	14	0.280	50
2	Wang-Gohrke	2002	282	0.511	221	0.400	49	0.089	552	300	0.552	203	0.374	40	0.074	543
3	Katiyar	2003	20	0.260	51	0.662	6	0.078	77	9	0.22	24	0.585	8	0.195	41
4	Suspitsis	2003	284	0.537	203	0.384	42	0.079	529	207	0.527	159	0.405	27	0.069	393
5	Buyru	2003	64	0.557	39	0.339	12	0.104	115	21	0.276	43	0.566	12	0.158	76
6	Mabrouk	2003	18	0.600	9	0.300	3	0.100	30	19	0.387	26	0.531	4	0.082	49
7	Huang	2003	64	0.320	100	0.500	36	0.180	200	114	0.404	138	0.489	30	0.106	282
8	Noma	2004	93	0.487	69	0.361	29	0.152	191	111	0.51	76	0.349	31	0.142	218
9	Menzel	2004	275	0.579	170	0.358	30	0.063	475	158	0.523	114	0.377	30	0.099	302
10	Kalemi	2005	26	0.619	13	0.310	3	0.071	42	10	0.196	32	0.627	9	0.176	51
11	Ma	2005	149	0.369	178	0.441	77	0.191	404	150	0.318	222	0.470	100	0.212	472
12	Ohayon	2005	89	0.674	40	0.303	3	0.023	132	54	0.323	94	0.563	19	0.114	167
13	Siddique	2005	36	0.383	38	0.404	20	0.213	94	107	0.404	120	0.453	38	0.143	265
14	Tommiska	2005	825	0.532	617	0.398	109	0.070	1551	403	0.55	278	0.379	52	0.071	733
15	Damin	2006	64	0.542	48	0.407	6	0.051	118	70	0.346	111	0.550	21	0.104	202
16	Baynes	2007	1107	0.547	768	0.380	148	0.073	2023	1177	0.536	854	0.389	166	0.076	2197
17	Buyru	2007	64	0.557	39	0.339	12	0.104	115	26	0.413	28	0.444	9	0.143	63

18	Cox	2007	804	0.544	569	0.385	104	0.070	1477	1255	0.564	838	0.377	131	0.059	2224
19	Garcia- Closas	2007	1368	0.529	1021	0.395	196	0.076	2585	1774	0.546	1249	0.384	228	0.070	3251
20	Gochhait	2007	86	0.354	109	0.449	48	0.198	243	76	0.228	160	0.480	97	0.291	333
21	Johnson	2007	257	0.544	185	0.392	30	0.064	472	1354	0.55	925	0.376	183	0.074	2462
22	Khadang	2007	83	0.376	109	0.493	29	0.131	221	75	0.366	90	0.439	40	0.195	205
23	Schmidt	2007	2797	0.539	2008	0.387	386	0.074	5191	2024	0.528	1523	0.397	287	0.075	3834
24	Sprague	2007	909	0.550	644	0.390	100	0.06	1653	1021	0.551	704	0.380	129	0.070	1854
25	Akkiprik	2008	25	0.263	50	0.526	20	0.211	95	46	0.430	49	0.458	12	0.112	107
26	Cavallone	2008	80	0.510	67	0.427	10	0.064	157	57	0.509	46	0.411	9	0.080	112
27	Costa	2008	137	0.552	86	0.347	25	0.101	248	380	0.876	212	0.328	54	0.084	646
28	Gaudet	2008	288	0.498	244	0.422	46	0.080	578	218	0.559	138	0.354	34	0.087	390
29	Lum	2008	105	0.267	200	0.509	88	0.224	393	29	0.363	38	0.475	13	0.163	80
30	Rajkumar	2008	66	0.264	125	0.500	59	0.236	250	135	0.270	224	0.448	141	0.282	500
31	Singh	2008	46	0.442	45	0.433	13	0.125	104	28	0.267	65	0.619	12	0.114	105
32	Hernández	2009	73	0.541	54	0.400	8	0.059	135	167	0.566	100	0.339	28	0.095	295
33	Aoki	2009	40	0.556	29	0.403	3	0.097	72	30	0.333	53	0.589	7	0.078	90
34	Sinilnikova	2009	2164	0.547	1508	0.381	287	0.072	3959	1660	0.544	1178	0.386	214	0.070	3052
35	Kazemi	2009	6	0.143	30	0.714	6	0.142	42	12	0.210	45	0.789	0	0.000	57
36	Denisov	2009	148	0.498	124	0.418	25	0.084	297	147	0.534	99	0.360	29	0.105	275
37	Bisof	2010	61	0.642	23	0.242	11	0.115	95	61	0.564	42	0.389	5	0.046	108
38	Kara	2010	106	0.520	84	0.412	14	0.068	204	82	0.427	91	0.474	19	0.099	192

39 Trifa	2010	60	0.377	74	0.465	25	0.157	159	44	0.333	64	0.485	24	0.182	132
40 Alawadi	2011	81	0.281	200	0.694	7	0.024	288	50	0.265	112	0.596	26	0.138	188
41 Suresh	2011	10	0.286	22	0.629	3	0.085	35	11	0.297	19	0.514	7	0.189	37
42 Silva	2012	71	0.899	8	0.101	0	0.000	79	51	0.600	24	0.282	10	0.118	85
43 Lopes	2014	31	0.620	16	0.320	3	0.060	50	70	0.609	34	0.296	11	0.096	115
44 Saadatian	2014	22	0.220	48	0.480	30	0.300	100	13	0.130	63	0.630	24	0.240	100
45 Sharma	2014	47	0.235	103	0.515	50	0.250	200	67	0.335	91	0.455	42	0.210	200
46 Vymetalkova	2015	370	0.529	275	0.393	55	0.079	700	301	0.493	260	0.426	50	0.082	611
47 Gohari-Lasaki	2015	31	0.310	48	0.480	21	0.210	100	31	0.310	57	0.570	12	0.120	100
Total		13843	0.515	10722	0.399	2293	0.085	26858	14215	0.511	11141	0.400	2488	0.089	27844

f = frequência em porcentagem que os alelos aparecem em cada estudo. RR – Arg/Arg; RP – Arg/Pro; PP – Pro/Pro.

Foi realizada a Metanálise a partir dos dados coletados dos artigos de acordo com cada Continente (figura 06).

Tabela 06 - Metanálise do polimorfismo R72P no Gene TP53 em câncer de mama.

Estudo/Continente	Nº de Casos/ Controle	RR+RP x PP OR (95%IC)	RRxRP + PP OR (95%IC)	R x P OR (95%IC)
Africa	Σ=189/181	1.13(0.64-2.01)	1.40(0.91-2.15)	1.16(0.86-1.56)
Mabrouk <i>et al</i> , 2003	30/49	0.19(0.65-2.19)	1.21(0.75-1.96)	1.15(0.83-1.61)
Trifa <i>et al</i> , 2010	159/132	0.78(0.18-3.40)	2.32(0.93-5.78)	1.59(0.78-3.27)
América	Σ=7.312/8.822	1.60(0.88-1.27)	1.161(0.97-1.40)	1.13(0.98-1.31)
Damin <i>et al</i> , 2006	118/202	2.05(0.83-5.09)	2.22(1.40-3.53)	1.79(1.25-2.55)
Aoki <i>et al</i> , 2009	72/90	1.78(0.48-6.60)	2.47(1.31-4.66)	1.85(1.14-3.00)
Gaudet <i>et al</i> , 2008	578/390	1.11(0.70-1.76)	0.78(0.61-1.01)	0.88(0.71-1.08)
Cox <i>et al</i> , 2007	1.477/2.224	0.83(0.63-1.08)	0.92(0.81-1.05)	0.92(0.83-1.02)
Garcia-Closas <i>et al</i> , 2007	2.585/3.251	0.92(0.75-1.12)	0.94(0.84-1.04)	0.95(0.87-1.03)
Sprague <i>et al</i> , 2007	1.653/1.854	1.16(0.89-1.52)	1.00(0.87-1.14)	1.02(0.92-1.14)
Silva, 2012	79/85	22.11(1.3-384.0)	5.63(2.5-12.95)	6.2(2.9-13.46)
Lopes <i>et al</i> , 2014	50/115	1.49(0.43-5.18)	1.043(0.5-2.05)	1.13(0.65-2.0)
Vymetalkova <i>et al</i> , 2015	700/611	1.05(0.70-1.56)	1.15(0.93-1.44)	1.10(0.92-1.30)
Ásia	Σ=3.071/3.233	1.067(0.815-1.40)	1.60(0.88-1.27)	1.033(0.905-1.180)
Lum <i>et al</i> , 2008	393/80	0.69(0.37-1.30)	0.64(0.39-1.06)	0.73(0.51-1.03)
Gochhait <i>et al</i> , 2007	243/333	1.66(1.12-2.46)	1.85(1.28-2.67)	1.56(1.23-1.92)
Huang <i>et al</i> , 2003	200/282	0.54(0.32-0.92)	0.70(0.48-1.02)	0.72(0.55-0.93)
Ma <i>et al</i> , 2006	404/472	1.14(0.82-1.59)	1.25(0.95-1.66)	1.16(0.96-1.40)
Rajkumar <i>et al</i> , 2008	250/500	1.27(0.89-1.80)	0.97(0.69-1.37)	1.08(0.87-1.34)
Li <i>et al</i> , 2002	28/50	1.38(0.48-3.99)	2.54(0.93-6.94)	1.68(0.87-3.27)
Alawadi <i>et al</i> , 2011	288/188	6.12(2.66-14.08)	1.08(0.71-1.63)	1.31(1.00-1.71)
Suresh <i>et al</i> , 2011	35/37	2.28(0.59-8.91)	0.95(0.35-2.57)	1.21(0.62-2.34)
Kazemi <i>et al</i> , 2009	42/57	0.05(0.003-0.89)	0.65(0.23-1.84)	0.65(0.37-1.15)
Singh <i>et al</i> , 2008	104/105	0.91(0.40-2.06)	2.26(1.21-3.85)	1.42(0.96-2.11)
Khadang <i>et al</i> , 2007	221/205	1.60(0.95-2.68)	1.04(0.70-1.54)	1.17(0.89-1.54)
Siddique <i>et al</i> , 2005	94/265	0.62(0.34-1.12)	0.92(0.57-1.49)	0.83(0.59-1.16)
Noma <i>et al</i> , 2004	191/218	0.93(0.54-1.60)	0.92(0.62-1.35)	0.82(0.61-1.10)
Katiyar <i>et al</i> , 2003	77/41	2.79(0.93-8.39)	1.22(0.51-2.95)	1.38(0.80-2.36)
Saadatian <i>et al</i> , 2014	100/100	0.74(0.4-1.38)	1.86(0.88-3.9)	1.062(0.71-1.57)
Sharma <i>et al</i> , 2014	200/200	0.8(0.50-1.3)	0.61(0.4-0.95)	0.755(0.57-0.99)
Gohari-Lasaki <i>et al</i> , 2015	100/100	0.53(0.25-1.2)	1.0(0.55-1.81)	0.83(0.56-1.23)
Suspitsin <i>et al</i> ., 2003	529/393	.86 (0.52-1.41)	1.04 (0.80-1.35)	1.00 (0.81-1.23)
Wang-Gohrke <i>et al</i> ., 2002	552/543	0.82 (0.53-1.26)	0.85 (0.67-1.07)	0.87 (0.72-1.05)
Europa	Σ=16.387/15.608	1.03(0.95-11.25)	1.13(1.00-1.27)	1.02(0.99-1.06)
Sinilnikova <i>et al</i> , 2009	3.959/3.052	0.97(0.80-1.16)	1.01(0.92-1.11)	1.00(0.93-1.08)
Cavallone <i>et al</i> , 2008	157/112	1.29(0.52-3.21)	1.00(0.62-1.63)	1.04(0.71-1.53)

Baynes <i>et al</i> , 2007	2.023/2.197	1.04(0.82-1.30)	1.05(0.93-1.18)	1.04(0.95-1.14)
Tommiska <i>et al</i> , 2005	1.551/733	1.02(0.72-1.43)	0.93(0.78-1.11)	0.96(0.83-1.10)
Akkiprik <i>et al</i> , 2009	95/108	0.39(0.14-1.12)	1.38(0.78-2.42)	1.02(0.65-1.91)
Kara <i>et al</i> , 2010	204/192	1.48(0.73-3.00)	1.45(0.98-2.15)	1.34(0.99-1.81)
Bisof <i>et al</i> , 2010	95/107	0.48(0.22-1.04)	0.48(0.27-0.87)	0.58(0.39-0.86)
Denisov <i>et al</i> , 2009	297/275	1.28(0.73-2.23)	0.87(0.62-1.20)	0.96(0.75-1.25)
Hernandez <i>et al</i> , 2009	135/295	1.60(0.72-3.54)	0.90(0.60-1.36)	1.03(0.74-1.43)
Costa <i>et al</i> , 2008	248/646	0.81(0.49-1.32)	0.86(0.64-1.16)	0.87(0.69-1.10)
Buyru <i>et al</i> , 2007	115/63	1.44(0.58-3.57)	1.77(0.96-3.29)	1.52(0.96-2.43)
Johnson <i>et al</i> , 2007	472/2.462	1.17(0.79-1.74)	0.98(0.80-1.19)	1.01(0.87-1.19)
Schmidt <i>et al</i> , 2007	5.191/3.834	1.01(0.86-1.18)	1.05(0.96-1.14)	1.03(0.96-1.10)
Kalemi <i>et al</i> , 2005	42/51	2.52(0.69-9.26)	6.35(2.54-15.84)	3.29(1.73-6.25)
Ohayon <i>et al</i> , 2005	132/167	4.86(1.52-15.53)	4.29(4.68-6.96)	3.10(2.10-4.56)
Menzel <i>et al</i> , 2004	475/302	1.64(0.97-2.76)	1.25(0.94-1.67)	1.27(1.01-1.60)
Bayru <i>et al</i> , 2003	115/76	1.61(0.69-3.73)	3.23(1.7-6.00)	2.09(1.36-3.22)
Total	26.585/27.844 =54.429	1.07(0.96-1.18) $\chi^2=91.96$ p=0.0001	1.22(1.09-1.37) $\chi^2=351.36$ P=0.0001	1.20(1.08-1.33) $\chi^2=506.42$ p=0.0001

A metanálise foi dividida por continentes, Asiático, Americano, Africano e Europeu. Os resultados foram separados por grupo de genótipos, RR + RP x PP e também pelos alelos R x P, sendo apresentados em gráficos *Forest Plot* gerados pelo programa Bioestat 5.3 para metanálise como mostra a figura 11.a), 11.b) e 11.c). Neste tipo de gráfico cada estudo é representado por uma linha, sendo que a última adquire o formato de um losango representando a combinação de todos os resultados.

Cada estudo possui em uma linha numérica, um gráfico em forma de um quadrado central que é a representação do risco relativo, quanto maior o quadrado mais peso e significância possui o estudo para compor os resultados, e a linha é o intervalo de confiança (IC), e quanto menor o IC e mais próximo estiver da nulidade (posição 1,0 no gráfico), mais importância possui o estudo (Berwanger, 2007). Para a análise dos genótipos em grupos, foi gerado um gráfico *Forest plot* como resultado das combinações do *Odds Ratio* e os intervalos de confiança (IC).

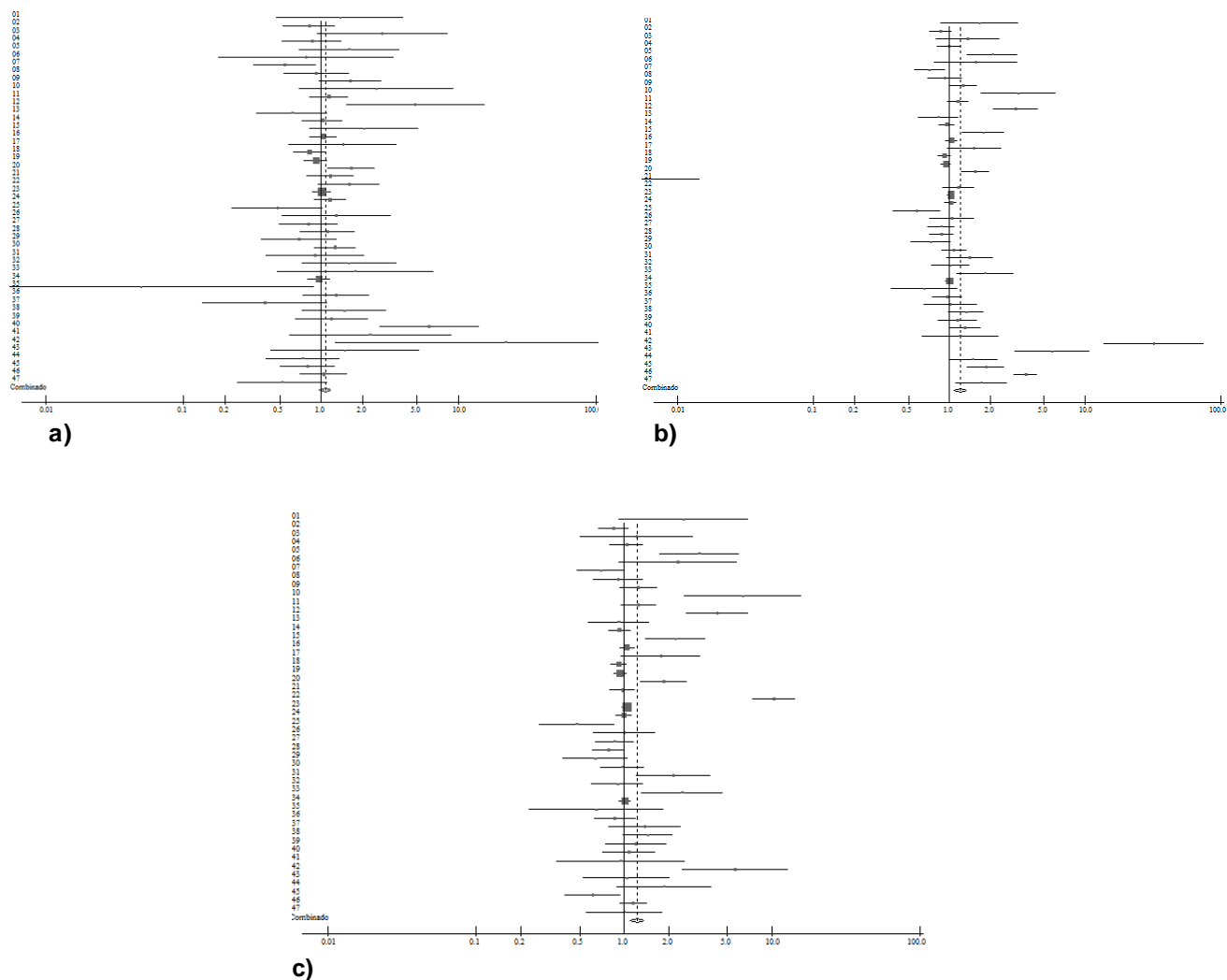


Figura 11.a) Comparação entre o agrupamento RR + RP e PP, com *Odds Ratio* 1.070, IC 95%, = 0.964 – 1.189 com $p= 0.2009$ e χ^2 de heterogeneidade de 91,9620 significativo (DerSimonian-Laird). **Figura 11.b)** Comparação entre o agrupamento RR e RP + PP, com *Odds Ratio* 1.226, IC 95%, = 1.095 – 1.373 com $p= 0.0004$ e χ^2 de heterogeneidade de 351.3678 significativo (DerSimonian-Laird). **Figura 11.c)** Comparação entre o alelo R x P, com *Odds Ratio* 1.2067, IC 95%, = 1.0870 – 1.3396 com $p= 0.0004$ e χ^2 de heterogeneidade de 506.4274 significativo (DerSimonian-Laird)

Quando comparadas as frequências genóticas globais associadas, identificamos uma diferença significativa do genótipo Arginina dominante com *Odds Ratio* de 1,22 (1.09-1.18) em relação ao genótipo Prolina dominante com *Odds Ratio* de 1.07(0.96-1.18) mostrando que o genótipo Arginina tem de fato uma relação com a tumorigênese da mama.

Assim como também foi significativo os resultados do alelo Arginina em comparação com o alelo Prolina de forma global, indicando uma importante associação de Arg com câncer de mama.

A seguir as figuras 12.a), 12.b), 12.c), e 12.d) mostram a comparação entre os agrupamentos **RR + RP x PP** *Odds Ratio*, IC e χ^2 de cada continente (Asiática, Americano, Africano e Europeu) com os agrupamentos **RR x RP + PP** *Odds Ratio*, IC e χ^2 também de cada continente (Asiática, Americano, Africano e Europeu) nas figuras 13.a), 13.b) 13.c) e 13.d)

RR + RP x PP 12.a), 12.b), 12.c), e 12.d)

RR x RP + PP 13.a), 13.b), 13.c), e 13.d)

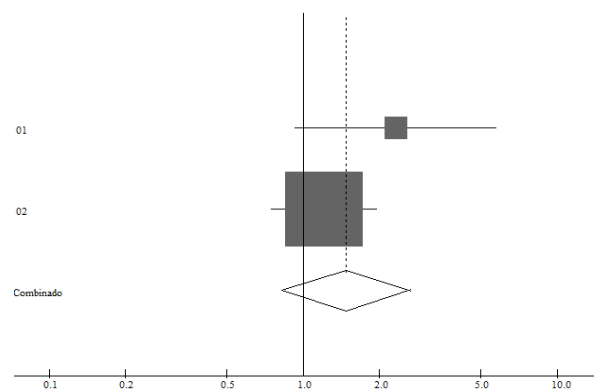
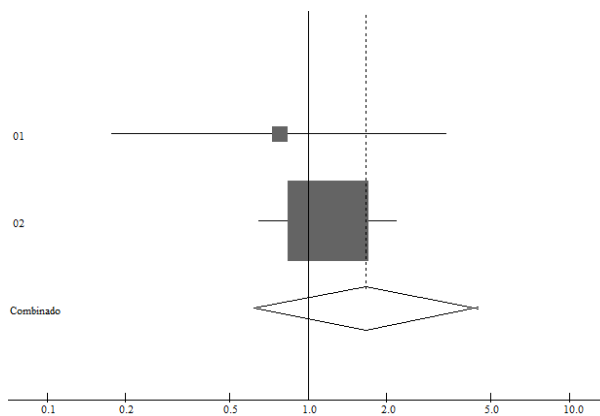
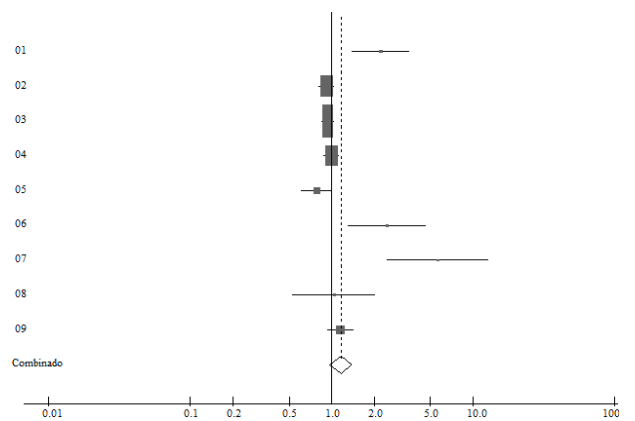
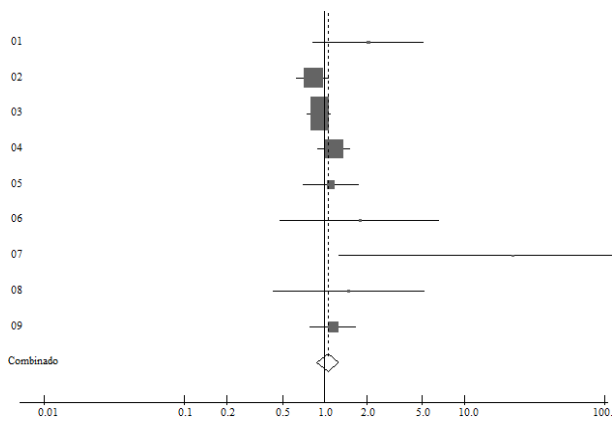
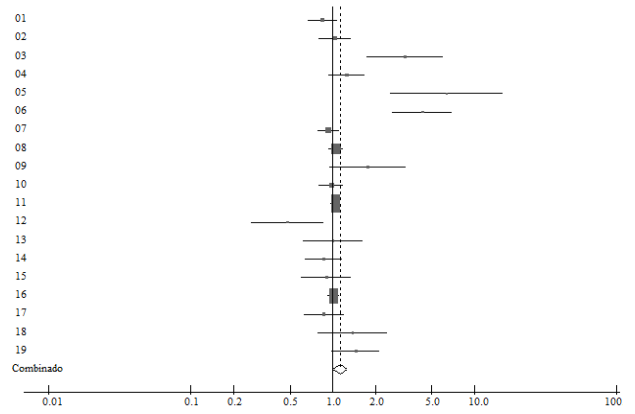
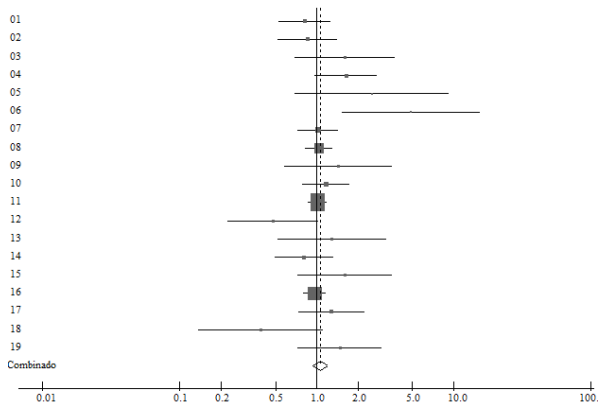
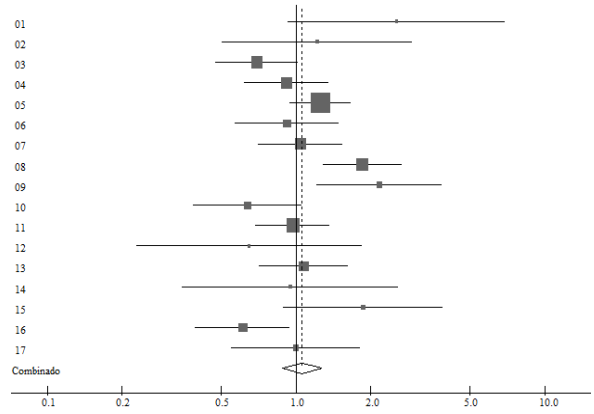
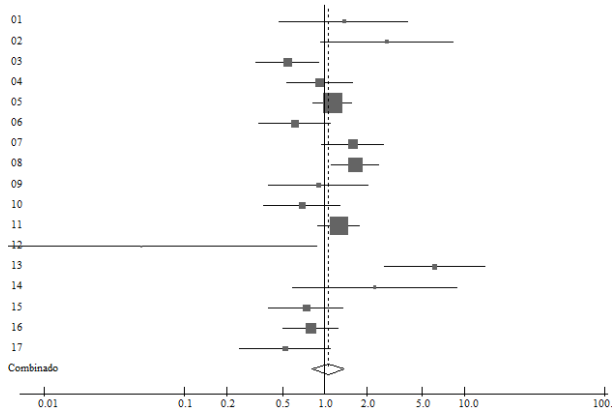


Figura 12.a) Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com *Odds Ratio* 1.0671, IC95% entre 0.8159 e 1.3957, com $p = 0.6353$ e χ^2 global de 51.9980 no continente **asiático** (DerSimonian-Laird). **Figura 12.b)** Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com *Odds Ratio* 1.0546, IC95% entre 0.9282 e 1.1982, com $p = 0.4142$ e χ^2 global de 26.7174 no continente **européu** (DerSimonian-Laird). **Figura 12.c)** Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com *Odds Ratio* 1.0591, IC95% entre 0.8819 e 1.2718, com $p = 0.5390$ e χ^2 global de 12.6088 no continente **americano** (DerSimonian-Laird). **Figura 12.d)** Comparação entre agrupamento RR + RP x PP, com *Odds Ratio* 1.6672, IC95% entre 0.6176 e 4.5009, com $p = 0.3131$ e χ^2 global de 0.2750 no continente **africano** (DerSimonian-Laird)

Figura 13.a) Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com *Odds Ratio* 1.1276, IC95% entre 0.9978 e 1.2741, com $p = 0.542$ e χ^2 global de 83.7462 no continente **européu** (DerSimonian-Laird). **Figura 13.b)** Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com *Odds Ratio* 1.0598, IC95% entre 0.8810 e 1.2749, com $p = 0.5378$ e χ^2 global de 38.0486 no continente **asiático** (DerSimonian-Laird). **Figura 13.c)** Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com *Odds Ratio* 1.1615, IC95% entre 0.9672 e 1.3947, com $p = 0.1090$ e χ^2 global de 43.9116 no continente **americano** (DerSimonian-Laird). **Figura 13.d)** Comparação entre agrupamento, RR x RP + PP com *Odds Ratio* 1.4817, IC95% entre 0.8212 e 1.3059, com $p = 0.1916$ e χ^2 global de 1.5142 no continente **africano** (DerSimonian-Laird).

Após a metanálise de comparação entre os quatro continentes estudados para as combinações de genótipos entre Arginina e Prolina, em nenhum continente foi possível identificar resultado significativo que associasse um determinado continente ao câncer de mama.

E por fim foi realizada a metanálise entre os continentes comparando os alelos R x P entre os continentes (Asiática, Americano, Africano e Europeu) mostrando *Odds Ratio*, IC e χ^2 como mostram as figuras 14.a), 14 b), 14 c) e 14d).

R x P 14.a), 14.b), 14.c), e 14.d)

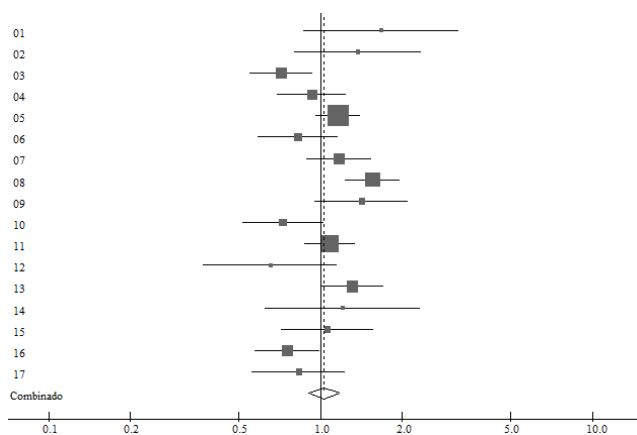


Figura 14.a)

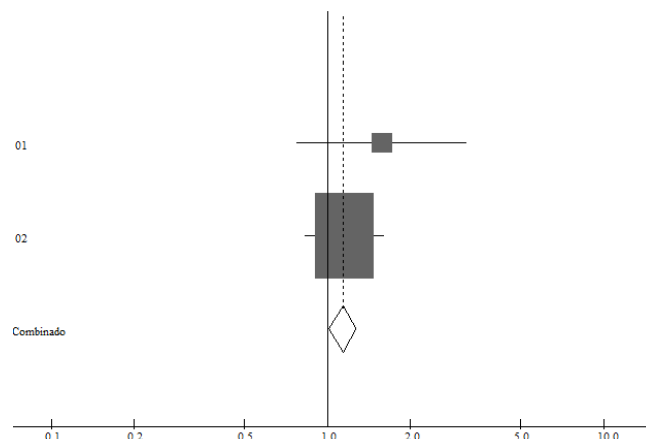


Figura 14.b)

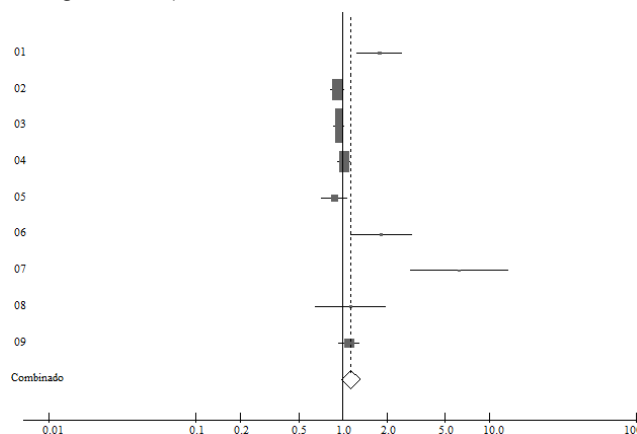


Figura 14.c)

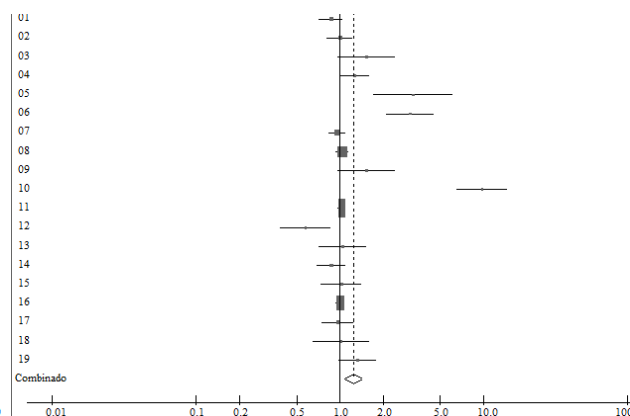


Figura 14.d)

Figura 14 a) Comparação entre agrupamento, R x P com *Odds Ratio* 1.0332, IC95% entre 0.9058 e 1.1786, com $p = 0.6266$ e χ^2 global de no continente **Asiático** (DerSimonian-Laird). **Figura 14.b)** Comparação entre agrupamento, R x P com *Odds Ratio* 1.1400, IC95% entre 1.0155 e 1.2798, com $p = 0.0264$ e χ^2 global de 0.5992 no continente **Africano** (DerSimonian-Laird). **Figura 14. c)** Comparação entre agrupamento, R x P com *Odds Ratio* 1.1351, IC95% entre 0,9790 e 1.3161, com $p = 0.0932$ e χ^2 global de 0.45.0979 no continente **Americano** (DerSimonian-Laird). **Figura 14 d)** - Comparação entre os alelos, R x P com *Odds Ratio* 1.2370, IC95% entre 1.0729 e 1.4263, com $p = 0.0034$ e χ^2 global de 190.3380 no continente **Europeu** (DerSimonian-Laird).

Por outro lado, quando analisados os alelos sozinhos de R e P, entre os continentes foi identificado um aumento significativo no continente Europeu, caracterizando uma associação de aumento de risco com o alelo R em relação ao Alelo P com câncer de mama. No entanto, a maioria dos estudos selecionados para esta metanálise entre os continentes estudados teve resultados contraditórios em relação à incidência do câncer com os alelos e genótipos, o que se da devido a fatores étnicos e geográficos.

5.0 DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma das doenças mais comuns em mulheres, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais (Achatz, 2008). A doença tem prognóstico variado, no qual os fatores genéticos e ambientais exercem peso fundamental para o risco de desenvolvimento e progressão dos casos (Bernardes et al., 2012). Nesse contexto, o *status* da proteína p53 é considerado como importante fator prognóstico, tendo a p53 mutada uma forte correlação com uma piora no prognóstico (Giacomazzi et al., 2013). No que diz respeito ao polimorfismo do códon 72, dezenas de estudos foram conduzidos nas últimas décadas para analisar a associação entre esse SNP e o risco de desenvolvimento do câncer de mama em diferentes populações (Bernardes et al., 2012). Essas pesquisas, no entanto, não chegaram à uma conclusão consensual ou chegaram a conclusões contraditórias sobre o valor desse polimorfismo tanto do desenvolvimento quanto no prognóstico do câncer de mama.

Esta metanálise foi realizada com objetivo de atualizar os dados e informações do artigo intitulado *Association of the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis*, que foi publicado em 2014. Os dados da metanálise aqui atualizada foram apresentados com *odds ratios* para um conjunto de dados globais e subconjuntos de dados distribuídos por continentes (Gonçalves et al., 2014).

Uma importante contribuição para esta atualização de metanálise são os resultados de genotipagem obtidos pela equipe de pesquisadores do Laboratório de Pesquisa em Genética da Universidade Estadual de Goiás (Silva, 2012). Os resultados prévios indicam que o genótipo Arg/Arg foi significativamente mais frequente entre os pacientes com câncer de mama que entre os indivíduos do grupo controle, sugerindo uma correlação entre o alelo *TP53Arg* e os pacientes com genótipo homozigoto (Arg/Arg) indicando um possível fator de risco no desenvolvimento do câncer de mama.

O presente estudo, após feita a metanálise identificou associação significativa do polimorfismo do códon 72 para o genótipo Arg/Arg relacionado

com o desenvolvimento da tumorigênese de mama. Diferente destes resultados no artigo de Gonçalves (2014) foi detectado maior influência do genótipo PP relacionado ao desenvolvimento da doença.

Em análise global foram confrontados resultados dos genótipos RR com RP+PP com resultados bastantes significativos (OR=1.22, IC95% 1.09-1.37 e $p=0.0004$), já em análise global Gonçalves obteve resultado significativo para os genótipos RR + RP x PP (OR=1,11, IC 95% 1,02-1,21) mostrando uma associação com as variantes heterozigotas e homozigotas considerando o alelo prolina homozigoto. Os dados de Gonçalves mostraram associação com o alelo prolina e após a atualização dos dados encontrou-se uma associação com o alelo arginina.

Fatores inespecíficos étnicos e geográficos, além de variação da frequência alélica em diferentes populações de saúde, podem explicar o papel controverso do polimorfismo R72P com câncer de mama (Gonçalves, 2014).

Da mesma forma, quando confrontados os alelos R e PR mundialmente a metanálise identificou resultado significativo do alelo R em relação ao P (OR=1.206, IC95% 1.08-1.33, $p=0.0004$) constatando um aumento de risco com o desenvolvimento do câncer de mama significativo. Os dados encontrados em Gonçalves para os alelos sozinhos mostraram relação com Arginina tanto em pacientes quanto em grupo controle, caracterizando como fator de risco as frequências alélicas, como um potencial étnico geográfico.

Assim como os resultados encontrados nesta metanálise, Lopes et al., (2014) e Vimetalkova et al., (2015) também possuem dados que demonstram a prevalência do homozigoto R como mais impactante na interferência com o câncer de mama. O desenvolvimento da tumorigênese no gene *TP53* representa risco aumentado do genótipo R homozigoto (62%) em comparação com o genótipo P homozigoto (21%) (Papadakis et al., 2000). Resultados de Al-Quasem et al., (2012) indicam que o polimorfismo do alelo R no códon 72 é um potencial fator de risco para o câncer de mama enquanto que o RP heterozigoto considerado um fator de proteção contra o câncer de mama entre mulheres sauditas. Damin et al., (2006) descobriram que o genótipo RR foi

significativamente associado com um risco aumentado para câncer de mama (OR = 2,9; IC95% = 1,43-3,6; $p < 0,002$).

Por outro lado, estudos de Sharma et al., (2014), Saadatian et al., (2014) e Gohari-Lasaki et al., (2015) apresentaram resultados contrários, mostrando que o genótipo heterozigoto RP foi mais frequente, porém sem valor significativo importante.

Ao analisarmos as frequências obtidas por continentes, observamos que no continente Africano e Asiático houve uma frequência mais elevada do genótipo heterozigoto RP em relação as variantes homozigotas mostrando porém pouca relevância para o desenvolvimento da carcinogênese (Sharma et al., 2014). Da mesma forma, o genótipo RP foi relatado como associado ao aumento do risco de câncer na população Iraniana (Pinto, 2007), e em concordância com as atualizações feitas, a metanálise de Gonçalves, (2014) também obteve maior proporção genotípica entre heterozigotos na Ásia e África.

Por outro lado, nos continentes Americano e Europeu obtivemos uma incidência aumentada de risco do polimorfismo do códon 72 para o alelo arginina homozigoto, que está de acordo com nossos resultados globais e com os resultados de Gonçalves.

Um dos fatores relacionados a resultados tão divergentes está relacionado ao câncer de mama apresentar variação étnica e geográfica muito grande (Al-Quasem et al., 2012). Imigrantes que saem de regiões de baixa incidência de câncer de mama para países com alta taxa de incidência, como é o caso dos Estados Unidos, mostram que os casos da doença aumentam progressivamente em gerações. Como o Brasil é um país bastante heterogêneo em todos os aspectos devido à grande extensão territorial e diversidade étnica e cultural, as taxas de câncer de mama também são (Azevedo, 1993).

Em um estudo de Pinto et al., (2007) foi encontrado uma associação significativa do polimorfismo do códon 72 com genótipo RR. Este é um resultado consistente realizado em mulheres Judias com histórico familiar de câncer mamário, que encontraram indivíduos homozigotos para o alelo arginina com mais chances de desenvolver o câncer que em indivíduos heterozigotos ou homozigotos para o alelo prolina (OR=2,18 IC95% (1,08-4,39) (Ohayon et al.,

2005). O aminoácido arginina se encontra em região hidrofóbica da proteína codificada pela proteína p53, contribuindo com a conformação espacial, podendo afetar a união do DNA e sua atividade transcricional (Greenblatt et al., 1994).

Assim, pode afetar a função da proteína favorecendo o desenvolvimento da doença. As formas variantes do códon 72 podem diferir em atividade funcional, como no caso do genótipo PP que possui um crescimento lento e tamanho menor em relação ao genótipo RR (Matlashewsky et al., 1987). A proteína que possui o códon 72P parece induzir a transcrição de forma mais eficaz que aquela que possui o códon 72R. A variante R72 atua como supressora da transformação celular e leva à apoptose de forma mais eficiente que P72 (Dumont et al., 2003; Thomas et al., 1999).

Nesta metanálise contamos com resultados prévios do artigo que foi atualizado, isso favoreceu nossa pesquisa. Uma grande dificuldade em estabelecer os resultados em relação ao polimorfismo em questão foi a variedade de resultados conflitantes e divergentes, e isso se deve principalmente a fatores étnicos e geográficos.

As frequências alélicas de p53R e p53P variam etnogeograficamente sugerindo que os dois alelos podem sofrer pressão seletiva nas diferentes populações étnicas, o que pode ser devido uma adaptação ecológica (Fett-Conte & Salles, 2002; Oliveira, 2005; Siddique et al., 2005; Bojesen & Nordestgaard, 2008). É provável que o alelo p53P seja o mais antigo (Bojesen & Nordestgaard, 2008). Sua frequência é de aproximadamente 60-70% em afro-descendentes, mas de apenas 10-35% em caucasianos. A frequência deste alelo aumenta de maneira linear à medida que as populações se aproximam da linha equatorial o que nos leva à hipótese de que a alta exposição luz UV resultou na seleção do alelo p53P, sugerindo que este seja um alelo protetor mais eficiente contra doenças induzidas pela exposição à luz solar (Dumont et al., 2003; Levine et al., 2006; Murphy, 2006; Bojesen & Nordestgaard, 2008). A frequência do alelo p53R no códon 72 da população caucasiana em geral é de aproximadamente 70% (Donehower et al., 2005). Pesquisas já foram conduzidas com o intuito de relacionar os diversos polimorfismos do gene *TP53* como marcador para compreender a distribuição populacional na América Latina (Gallo et al., 2005).

O resultado que obtido, visto enorme população amostral tem maior confiabilidade e credibilidade, o que torna esta uma revisão de metanálise importante para estudos relacionados ao polimorfismo do gene *TP53* no códon 72.

6.0 - CONCLUSÕES

O presente estudo nos permite concluir que:

- a) Os dados mundiais analisados puderam mostrar significância em relação ao genótipo RR associado ao câncer de mama assim como em comparação com a metanálise de Gonçalves (2014) e de outros artigos pesquisados;
- b) Entre os resultados analisados por continentes, os genótipos não tiveram relação significativa, alguns indicaram maior frequência da variante RR e outros RP, Gonçalves demonstrou que a variante PP está relacionada à associação investigada;
- c) Houve uma associação significativa quando analisados os alelos entre os continentes, mostrando que o alelo Arginina no continente Europeu esta associado ao polimorfismo p53 para câncer de mama;
- d) A diferença de resultados entre os continentes, visto a grande quantidade amostral, indica consistência na atualização de metanálise e também que o fator étnico geográfico é fator de risco que explicaria a diversidade de resultados entre os continentes.

Referências Bibliográficas

Referências Usadas na Metanálise

1. Akkiprik M, Sonmez O, Gulluoglu BM, Caglar HB, Kaya H, Demirkalem P, Abacioglu U, Sengoz M, Sav A, Ozer A (2009) Analysis of p53 gene polymorphisms and protein over-expression in patients with breast cancer. *Pathol Oncol Res* 15:359–368.
2. Alawadi S, Ghabreau L, Alsaleh M, Abdulaziz Z, Rafeek M, Alkhalaf M (2011) P53 gene polymorphisms and breast cancer risk in Arab women. *Med Oncol* 3:709–715.
3. Aoki MN, da Silva AHAC, Amarante MK, Do Val Carneiro JL, Fungaro MH, Watanabe MA (2009) CCR5 and p53 codon 72 gene polymorphisms: implications in breast cancer development. *Int J Mol Med* 23:429–435.
4. Baynes C, Healey CS, Pooley KA, Scollen S, Luben RN, Thompson DJ, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA, Dunning AM (2007) SEARCH breast cancer study: common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 9(2):R27.
5. Bisof V, Salihović MP, Narancić NS, Skarić-Jurić T, Jakić-Razumović J, Janićijević B, Turek S, Rudan P (2010) TP53 gene polymorphisms and breast cancer in Croatian women: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 31(5):539–544
6. Böhning D, Malzahn U, Dietz E, Schlattmann P, Viwatwongkasem C, Biggeri A (2002) Some general points in estimating heterogeneity variance with the DerSimonian–Laird estimator. *Biostatistics* 3(4):445–457.
6. Buyru N, Tigli H, Dalay N (2003) P53 codon 72 polymorphism in breast cancer. *Oncol Rep* 10:711–714.

7. Buyru N, Altinisik J, Demokan S, Dalay N (2007) p53 genotypes and haplotypes associated with risk of breast cancer. *Cancer Detect Prev* 31:207–213.
8. Cavallone L, Arcand SL, Maugard C, Ghadirian P, Mes-Masson AM, Provencher D, Tonin PN (2008) Haplotype analysis of TP53 polymorphisms, Arg72Pro and Ins16, in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers of French Canadian descent. *BMC Cancer* 8:96.
9. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl Conn VS, Ruppert TM, Phillips LJ, Chase J-AD (2012) Using meta-analyses for comparative effectiveness research. *Nurs Outlook* 60:182–190.
10. Costa S, Pinto D, Pereira D, Rodrigues H, Cameselle-Teijeiro J, Medeiros R, Schmitt F (2008) Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16 bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer. *BMC Cancer* 8:32.
11. Cox DG, Deer D, Guo Q, Tworoger SS, Hankinson SE, Hunter DJ, De Vivo I (2007) The p53 Arg72Pro and MDM2-309 polymorphisms and risk of breast cancer in the nurses' health studies. *Cancer Causes Control* 18:621–625.
12. Damin AP, Frazzon AP, Damin DC, Roehe A, Hermes V, Zettler C, Alexandre CO. Evidence for an association of TP53 codon 72 polymorphism with breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 2006; 30: 523–529.
13. Denisov EV, Cherdyntseva NV, Litvyakov NV, Slonimskaya EM, Malinovskaya EA, Voevoda MI, Belyavskaya VA, Stegnyy VN (2009) TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 192(2):93–95.

14. Garcia-Closas M, Kristensen V, Langerod A, Qi Y, Yeager M, Burdett L, Welch R, Lissowska J, Peplonska B, Brinton L, Gerhard DS, Gram IT, Perou CM, Børresen-Dale AL, Chanock S (2007) Common genetic variation in TP53 and its flanking genes, WDR79 and ATP1B2, and susceptibility to breast cancer. *Int J Cancer* 121:2532–2538.
15. Gochhait S, Bukhari SI, Bairwa N, Vadhera S, Darvishi K, Raish M, Gupta P, Husain SA, Bamezai RN (2007) Implication of BRCA2–26GA 50 untranslated region polymorphism in susceptibility to sporadic breast cancer and its modulation by p53 codon 72 Arg- Pro polymorphism. *Breast Cancer Res* 9:R71.
16. Gohari-Lasaki S., Gharesouran j., Ghojazadeh M, Montazeri V., Ardebi S.M.M. Lack of Influence of TP53 Arg72Pro and 16bp Duplication Polymorphisms on Risk of Breast Cancer in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 16, 2015.
17. Henriquez-Hernandez LA, Murias-Rosales A, Hernandez GA, Cabrera DLA, Diaz-Chico BN, Rosales AM (2009) Gene polymorphisms in TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 as risk factors for breast cancer: a case–control study. *Oncol Rep* 22:1425–1433
18. Huang Xe, Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, Hirose K, Mizutani M, iwata H, et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of Japanese breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10: 307-311.
19. Johnson N, Fletcher O, Palles C, Rudd M, Webb E, Sellick G, dos Santos SI, McCormack V, Gibson L, Fraser A, Leonard A, Gilham C, Tavtigian SV, Ashworth A, Houlston R, Peto J (2007) Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 16:1051–1057.

20. Kalemi TG, Lambropoulos AF, Gueorguiev M, Chrisafi S, Papazisis KT, Kotsis A (2005) The association of p53 mutations and p53 codon 72, Her 2 codon 655 and MTHFR C677T polymorphisms with breast cancer in Northern Greece. *Cancer Lett* 222:57–65.
21. Kara N, Karakus N, Ulusoy AN, Ozaslan C, Gungor B, Bagci H (2010) P53 codon 72 and HER2 codon 655 polymorphisms in Turkish breast cancer patients. *DNA Cell Biol* 29(7):387–389.
22. Katiyar S, Thelma BK, Murthy NS, Hedau S, Jain N, Gopalkrishna V, Husain SA, Das BC (2003) Polymorphism of the p53codon 72 Arg/Pro and the risk of HPV type16/18-associatedcervical and oral cancer in India. *Mol Cell Biochem* 252:117–124.
23. Kazemi M, Salehi Z, Chakosari RJ (2009) TP53 Codon 72 polymorphism and breast cancer in Northern Iran. *Oncol Res* 18(1):25–30.
24. Khadang B, Fattahi MJ, Talei A, Dehaghani AS, Ghaderi A (2007) Polymorphism of TP53 codon 72 showed no association with breast cancer in Iranian women.*Cancer Genet Cytogenet* 173:38–42.
25. Li T, Lu ZM, Guo M, Wu QJ, Chen KN, Xing HP, Mei Q, Ke Y (2002) p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. *Cancer* 95(12):2571–2576.
26. Lopes L.F., Guembarovski R.L., Guembarovski A. L., Kishima M. O., Campos C. Z., Derossi D. R., Ariza C. B., Murobushi Ozawa P. M. , Oliveira C. E. C., Banin-Hirata B. K. , Vitiello G. A. F., Borelli S. D. and Watanabe M.A.E. Protein Expression and Codon 72 Polymorphism of TP53 Gene in Triple Negative Breast Cancer . *Braz. Arch. Biol. Technol.* v.57 n.6: pp. 895-899, Nov/Dec 2014.
27. Lum SS, Chua HW, Li H, Li WF, Rao N, Wei J, Shao Z, Sabapathy K (2008) MDM2 SNP309 G allele increases risk but the T allele is associated with

- earlier onset age of sporadic breast cancers in the Chinese population. *Carcinogenesis* 29:754–761.
28. Ma H, Hu Z, Zhai X, Wang S, Wang X, Qin J, Chen W, Jin G, Liu J, Gao J, Wang X, Wei Q, Shen H (2006) Joint effects of single nucleotide polymorphisms in P53BP1 and p53 on breast cancer risk in a Chinese population. *Carcinogenesis* 27:766–771.
29. Mabrouk I, Baccouche S, El-Abed R, Mokdad-Gargouri R, Mosbah A, Saïd S, Daoud J, Frikha M, Jlidi R, Gargouri A (2003) No evidence of correlation between p53 codon 72 polymorphism and risk of bladder or breast carcinoma in Tunisian patients. *Ann N Y Acad Sci* 1010:764–770.
30. Menzel HJ, Sarmanova J, Soucek P, Berberich R, Grünwald K, Haun M, Kraft HG (2004) Association of NQO1 polymorphism with spontaneous breast cancer in two independent populations. *Br J Cancer* 90:1989–1994.
31. Noma C, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S (2004) Association of p53 genetic polymorphism (Arg72Pro) with estrogen receptor positive breast cancer risk in Japanese women. *Cancer Lett* 210:197–203.
32. Ohayon T, Gershoni-Baruch R, Papa MZ, Distelman Menachem T, Eisenberg Barzilai S, Friedman E (2005) The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women. *Br J Cancer* 92:1144–1148.
33. Rajkumar T, Samson M, Rama R, Sridevi V, Mahji U, Swaminathan R, Nancy NK (2008) TGFbeta1 (Leu10Pro), p53 (Arg72Pro) can predict for increased risk for breast cancer in south Indian women and TGFb1 Pro (Leu10Pro) allele predicts response to neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 112:81–87.
34. Schmidt MK, Reincke S, Broeks A, Braaf LM, Hogervorst FB, Tollenaar RA, Johnson N, Fletcher O, Peto J, Tommiska J, Blomqvist C, Nevanlinna HA,

- Healey CS, Dunning AM, Pharoah PD, Easton DF, Dörk T, Van't Veer LJ (2007) Breast cancer association consortium: Do MDM2 SNP309 and TP53 R72P interact in breast cancer susceptibility? A large pooled series from the breast cancer association consortium. *Cancer Res* 67:9584–9590
35. Saadatian Z., Gharesouran j., Ghojzadeh M., Ghohari-Lasaki S., Tarkesh-Esfahani N., Mohaddes S.M. Association of rs1219648 in FGFR2 and rs1042522 in TP53 with Premenopausal Breast Cancer in an Iranian Azeri Population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (18), 7955-7958 2014.
36. Sharma S., Sambyal V., Guleria K. , Manjari M., Sudan M. , Uppal M. S., Singh N.R., Bansal D, Gupta A.. TP53 Polymorphisms in Sporadic North Indian Breast Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 15, 2014.
37. Silva A.P.F. Ayres F. M. Análise do Polimorfismo no códon 72 do gene *TP53* em pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama. Dissertação de Mestrado em genética Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUCGO 2012.
38. Siddique MM, Balram C, Fiszer-Maliszewska L, Aggarwal A, Tan A, Tan P, Soo KC, Sabapathy K (2005) Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: implications in cancer development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:2245–2252.
39. Singh V, Rastogi N, Mathur N, Singh K, Singh MP (2008) Association of polymorphism in MDM-2 and p53 genes with breast cancer risk in Indian women. *Ann Epidemiol* 18:48–57.
40. Sinilnikova OM, Antoniou AC, Simard J, Healey S, Léoné M, Sinnett D, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, KConFab, Greene MH, Loud JT, Lejbkovicz F, Rennert G, Dishon S, Andrulis IL OCGN, Domchek SM, Nathanson KL, Manoukian S, Radice P, Konstantopoulou I, Blanco I, Laborde AL, Durán M,

- Osorio A, Benitez J, Hamann U, Hogervorst FB, van Os TA, Gille HJ, HEBON et al (2009) The TP53 Arg72Pro and MDM2 309G4T polymorphisms are not associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 101:1456–1460.
41. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Garcia-Closas M, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Chanock SJ, Haines JL, Egan KM (2007) Genetic variation in TP53 and risk of breast cancer in a population-based case control study. *Carcinogenesis* 28:1680–1686.
42. Suresh K, Venkatesan R, Chandirasekar R, Kumar BL, Sasikala K (2011) Association of Trp53 arg72pro polymorphic variants with breast cancer – a case control study in south Indian population. *Biol Med* 3(1):15–22.
43. Suspitsin EN, Buslov KG, Grigoriev MY, Ishutkina JG, Ulibina JM, Gorodinskaya VM, Pozharisski KM, Berstein LM, Hanson KP, Togo AV, Imyanitov EN (2003) Evidence against involvement of P53 polymorphism in breast cancer predisposition. *Int J Cancer* 103:431–433.
44. Tommiska J, Eerola H, Heinonen M, Salonen L, Kaare M, Tallila J, Ristimäki A, von Smitten K, Aittomäki K, Heikkilä P, Blomqvist C, Nevanlinna H. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5098–5103.
45. Trifa F, Karray-Chouayekh S, Mabrouk I, Baccouche S, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Gargouri A, Mokdad-Gargouri R. Haplotype analysis of p53 polymorphisms: Arg72Pro, Ins16bp and G13964C in Tunisian patients with familial or sporadic breast cancer. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(2):184–188.
46. Vymetalkova V, Soucek P, Kunicka T, Jiraskova K, Brynychova V, Pardini B. Genotype and Haplotype Analyse of TP53 Gene in Breast Cancer Patients: Association with Risk Clinica, Outcomes. *Plosone* | DOI:10.1371/journal.pone.0134463 July 30, 2015.

47. Wang-Gohrke S, Becher H, Kreienberg R, Runnebaum IB, Chang-Claude J (2002) Intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 is associated with an increased risk for breast cancer by the age of 50 years. *Pharmacogenetics* 12:269–272.

Demais Referências Bibliográficas

1. Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent *TP53* mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol.* 2009 Sep;10(9):920-5.
2. Achatz, MIA SW. Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene *TP53* em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni *like*: impacto dos polimorfismos intragênicos do *TP53* e de genes que regulam a atividade da p53. 2008. Tese (Doutorado em Ciências, Oncologia), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, p. 228.
3. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analyses. *Arch Dis Child.* 2005;90:845-8.
4. Amaral EFL, Rodrigues RN, Figoli MGB. Síntese da migração em Goiás e no Distrito Federal nas últimas décadas. *Sociedade e Cultura*, v. 5, n. 2, jul./dez. 2002, p. 127-36.
5. Assumpção JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Zambetti GP, Ganti R, Srivastava K, Shurtleff S, Pei D, Zeferino LC, Dufloth RM, Brandalise SR, Yunes JA. Association of the germline *TP53* R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer.* 2008 Dec 1;8:357.
6. Ayres FM., Cruz AD., Steele P., Glickman BW. Low doses of gamma ionizing radiation increase hprt mutant frequencies of TK6 cells without triggering the

- mutator phenotype pathway. *Genetics and molecular biology*, 29(3);558-561. 2006.
7. Al-Qasem A, Toulimat M, Tulbah A, et al (2012). The p53 codon 72 polymorphism is associated with risk and early onset of breast cancer among Saudi women. *Oncol Lett*, 3, 875-8 2012.
 8. Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. *Biologia Molecular da Célula*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
 9. Ayres M., Ayres M Jr., Ayres DL., Santos AS. *BioEstat versão 5.0*, Sociedade Civil Mamirauá, , MCT-CNPq, Bélem-PA. 2007.
 10. Atallah, A. n.; Castro, A. A. Revisão Sistemática da literatura: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. *Diagnóstico & tratamento*, São Paulo, v.2 n. 2 p. 12-15,. *Diagnóstico & tratamento*, São Paulo, v.2 1997.
 11. Atreya CE. SANGALE Z. XU N. Matli Mr. et al. *Cancer medicine* ; 2(4): 496-506.; doi:10.1002/cam4.97. 2013.
 12. Azevedo RS. Sobrecarga do cuidador informal da pessoa idosa frágil: uma revisão sistemática. Dissertação de Mestrado da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais. Área de concentração: Saúde e Enfermagem. Belo Horizonte – MG. 2010.
 13. Baker S.J. Fearon E.R. Nigro J.M. Hamilton S.R. Vogelstein B. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. 217-221 *Reports* 14 abril 1989.
 14. Baynes C, Healey CS, Pooley KA, Scollen S, Luben RN, Thompson DJ, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA, Dunning AM. SEARCH breast cancer study: common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53

cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* ;9(2):R27. 2007.

15. Bergamaschi D, Samuels Y, Sullivan A, Zvelebil M, Breysens H, Bisso preferentially binds p53 proline-rich region and modulates apoptotic function of codon 72-polymorphic p53. *Nat Genet.* ;38(10):1133–1141. 2006.
16. Bernardes V; Fagundes SS; Ferreira FA; Ayres FM; Associação do polimorfismo r72p do gene tp53 com o prognóstico do câncer de mama. *Revista Movimenta.* ISSN: 1984-4298 vol.5 n.1 2012.
17. Berwanger O; Suzumura E A; Buehler AM; Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálise? *Revista brasileira de terapia intensiva.* Vol 19 n04 outubro-dezembro, 2007.
18. Birnbaum D, Bertucci F, Ginestire C, Tagett R, Jacquemier J, Charafe-Jauffret E. Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? (review). *International Journal of Oncology*, Athens, v. 25, p. 249-258, 2004.
19. Bisof V, Salihović MP, Narancić NS, Skarić-Jurić T, Jakić-Razumović J, Janićijević B, Turek S, Rudan P. TP53 gene polymorphisms and breast cancer in Croatian women: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol.*;31(5):539–544. 2010.
20. Bonadonna, G, Hortabagyi, G, Gianni, A. *Textbook of breast cancer. A Clinical guide to therapy.* Mosby. 1997.
21. Bojesen SE, Nordestgaard BG. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. *Cell Cycle.* Jan;7(2):158-163. Epub 2007 Nov 1. 2008.

22. Bonafe M, Ceccarelli C, Farabegoli F, Santini D, Taffurelli M, Bardi I C, Marzi E, et al. Retention of the p53 codon 72 arginine allele is associated with a reduction of disease-free and overall survival in arginine/proline heterozygous breast cancer patients. *Clin Cancer Res*; 9: 4860-4864. 2003.
23. Calvo JP. Marcadores moleculares de riesgo del cáncer de mama. *Boletín Del GEICAM (Grupo Español de investigación em Cáncer de Mama)*.; 15:35-37. 2005.
24. CAPES Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>> acesso: 10 Dez. 2015.
25. Cassol, V. J. Tecnologias no ensino e aprendizagem de trigonometria: uma meta-análise de Dissertações e teses brasileiras nos últimos cinco anos. 84f. Dissertação. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2012. 84f. 2012.
26. Castro A. A. "Curso de Revisão Sistemática e Metanálise." in: Cordeiro A.M. Revisão sistemática: uma revisão narrativa, *Rev. Col. Bras. Cir.* vol.34 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2007.
27. Chen M-B, Wu X-Y, YU R, LI C, Wang L-Q, et al. P53 status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: A metaanalysis in rectal cancer. *Plos ONE* 7(9): e45388. doi:10.1371/journal.pone.0045388. 2012.
28. Chen X, Liu F, LI B, Wiel YG, Yan LN, Wen TF. P53 codon 72 polymorphism and liver cancer susceptibility: A meta-analysis of epidemiologic studies. *World j Gastroenterology*, 7 March, 17(9): 1211-18. 2011.
29. Cavalcanti Junior GB, Klumb CE, Maia R. p53 e as hemopatias malignas. *Rev Bras Canc*, 48(3):419-27. 2002.

30. Cébrian EA. Población de riesgo y beneficio de lãs manobras preventivas? Qué sabemos hoy? Boletín Del GEICAM (Grupo Español de investigación em Cáncer de Mama).; 15:41-3. 2005.
31. Clagnan WS *et al.* Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(2): 67-74. Ferreira e Rocha, 2004.
32. Equipe COCHRANE - Disponível em:<<http://www.cochrane.bireme.br/portal.php/index.php>> acesso: 05 Dez. 2015.
33. Costa S, Pinto D, Pereira D, Rodrigues H, Cameselle-Teijeiro J, Medeiros R, Schmitt F. Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16 bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer. BMC Cancer. ;8:32. i: 10.1186/1471-2407-8-32. 2008.
34. Deleo A.B. JAY G. Appella E. Dubois G.C. Law L.W. OLD L.J. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. PNAS Immunology maio vol.76 nº05 2420-2424. 1979.
35. Dokianakis DN, Koumantaki E, Billiri K, Spandidos DA. P53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of HPV-associated non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. Int J Mol Med. ;5:405–409. 2000.
36. Dahabreh I.J. Linardou H. Bouzika P. TP53 Arg72Pro polymorphism and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers,19:1840-1847. 2010.

37. Dumont P, Leu JI, Della Pietra III AC, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potencial. *Nature Genetics*; 33: 357-365. 2003.
38. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 8: 843-854. 1999.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials; *Lancet* Feb; 379 (9814) 423-44; 2012.
40. Estudos, Goiânia, v. 35, n. 1/2, p. 123-141, jan./fev. 2008. Proteína P53 e o câncer: controvérsias e esperanças. Jalsi Tacon Arruda, Bárbara Mariotto Bordim, Lana Cristina Bueno Miranda, Débora Lemos Maldi Maia, Kária Karina Verolli Oliveira Moura. 2008.
41. Ferreira, C.; Rocha, J. *Oncologia Molecular*. f. - Editora Atheneu, São Paulo. 2010.
42. Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W, Lacerda L, Pianovski MA, Michalkiewicz E, Jenkins J, Rodrigues-Galindo C, Mastellaro MJ, Vianna S, Watanabe F, Sandrini F, Arram SBI, Boffetta P, Ribeiro RC. Penetrance of adrenocortical tumors associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet*; 43:91-96. 2006.
43. Galvão DG. Amamentação Bem sucedida: Alguns factores determinantes. Loures: Lusociência; 2006. Órfão Avaliação dos primeiros 1000 casos do Cantinho da Amamentação. *Revista APEO* 2006.
44. Galvão, C M; Sawada, N. O.; Trevizan, M. A Revisão sistemática: recursos que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, v 12 n.3 p.549-556, 2004.

45. Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez-Kelm F, Brugières L, Vargas FR, Brentani RR, Ashton-Prolla P, Landi S, Tavtigian SV, Hainaut P, Achatz MI. Detailed haplotype analysis at the *TP53* locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat.* Feb;31(2):143-50. 2010.
46. Giacomazzi J, Selistre S, Duarte J, Ribeiro JP, Vieira P J, de Souza Macedo Rossi C, Czepielewski M, Netto CB, Hainaut P et al. *TP53* pR337H is conditional cancer-predisposing mutation: further evidence from homozygous patient. *BMC Cancer*, 13, 187. 2013.
47. Giacomazzi, J. et al. A *TP53* founder Mutation, pR337H, is associated with ptylodes breast tumors in Brasil. *Virchows Arch (The European Journal of Pathology)*, v. 463, p.17-22, 2013.
48. Godinho, E. R.; Koch, H. A. Rastreamento do CA de mama: aspectos relacionados ao médico. *Radiol Bras.* 37(2):91-9, 2004.
49. Gonçalves, M. L. Sarah M. B., Jacqueline A. B. Leão C., Saddi V. , Ayres F. M. Vilanova-Costa A. S. T. , Márcio Teodoro Cordeiro Silva: Association of the *TP53* codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. Springer Plus, 2014.
50. Gordo S, Martos V, Santos E, Menéndez M, Bo C, Giralt E, de Mendoza J. Stability and structural recovery of the tetramerization domain of p53-R337H mutant induced by a designed templating ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 28; 105(43):16426-31. 2008.
51. Gray, Henry. *Anatomia* .2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.

52. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT. Introdução à Genética. 7ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ. 2002.
53. Haidich A.B. Meta-analysis in medical research. Hippokratia vol.14 2937. 2010.
54. Hainaut P, Wiman KG. 25 years of p53 research. 25 years of TP53 research. Its edition. Dordrecht Netherlands: Springer; 2005.
55. Hainaut P, Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations, Adv Cancer Res 77:81-137. 2000.
56. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, life style, and hormones. Breast Cancer Res.; 6(5):213-8. 2004.
57. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. Science 253: 49–53 1991.
58. IBECS Disponível em: <<http://ibecs.isciii.es/cgi-bin>> acesso: 10 Jan. 2016.
59. INCA. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2016.
60. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2014.
61. INSTITUTO DO CÂNCER. Consenso do controle do CA de mama. Acesso em: 20. Nov. 2015.

62. Jemal A *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.*; 53: 457-81. 1958.
63. Klijn JGM, Berns EMJJ, Foekens JA. Prognostic and predictive factors and targets for therapy in breast cancer. "In": Pasqualini JR, editor. *Breast cancer. Prognosis, Treatment and Prevention.* New York: Marcel Dekker Inc;. p.93-124. 2002.
64. Klumb CE *et al.* Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína p53 nas neoplasias linfóides. *Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia.* 24(2):111-115. 2002.
65. Latarjet, e Liard, A. R. *Anatomia Humana.* 2. ed. São Paulo: Panamericana, 1993.
66. Lane D.P. Cancer. P53, Guardian of the Genome. *Nature.*;358:15-6 1992.
67. Lane D.P, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene?. *Gene & Development* . 4:1-8. 1990.
68. Langerod A, Bukholm IR, Bregard A, Lonnong PE, Andersen TI, Rognum To, Meling GI, Lother Ra, Borresen -Dale AL. The TP53 codon 72 polymorphism may affect the function of TP53 mutations in breast carcinomas but not in colorectal carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Dec;11(12):1684-8. 2002.
69. Lean I.J. Rabiee A.R. Duffield T.F. Dohoo I.R. Use of meta-analysis in animal health and reproduction: Methods and applications. *J. Dairy Sci.* 92:3545-3565. 2009.
70. Lee JM, Lee YC, Yang SY, Shi WL, Lee CJ, Luh SP, Chen CJ, Hsieh CY, WU MT: Genetic polymorphisms of p53 and GSTP1, but not NAT2, are

associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer* 2000, 89:458-464.

71. Levin KE, Dozois RR. Department of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905 Epidemiology of large bowel cancer. *World J Surg.* SepOct;15(5):562-7.PMID 1949852 1991.
72. Lewis, SM. *Medical-Surgical Nursing in Canada*. Elsevier, ISBN 2006.
73. Lea C, Bowman P, Kriwacki RW. Disruption of an intermonomer salt bridge in the p53 tetramerization domain results in an increased propensity to form amyloid fibrils. *Protein Sci.* Dec;14(12):2993-3003. 2005.
74. Levine AJ, Hu W, Feng Z. The P53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death Differ*; 13: 1027-1036. 2006.
75. Lima, J. M.; Serafim, P. V.; SilvaA, I. D.; Forones, N. M. [Role of the genetic polymorphism of p53 (codon 72) gene in colorectal cancer]. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 8-13, 2006.
76. Liang S-H, Clarke MF. Regulation of p53 localization. *Eur J Biochem.*; 268(10):2779-83. 2001.
77. Lima, J. M.; Serafim, P. V.; SILVA, I. D.; Forones, N. M. [Role of the genetic polymorphism of p53 (codon 72) gene in colorectal cancer]. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 8-13, 2006.
78. LILACS Disponível em: <<http://lilacs.bvsalud.org/>> acesso: 05 Jan. 2016.
79. LI M. ALI S. M. Umm-A-OmarahigilaniS. LiuU J. Lil Y. Zuo X. Kudo' s pit patternclassification for colorectalneoplasm: A meta-analysis. *WorlJournalofgastroenterology*. Setembro 12649-12656. 2014.

80. Lisboa, L. F. Tendências da incidência e da mortalidade do CA de mama no município de São Paulo. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. 2009.
81. Matlashewki GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, Schneider J, Crawford LV. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol Cell Biol*; 7, 961-3 1987.
82. Moore, Keith L. ; Agur, Anne M.R. – Fundamentos de Anatomia Clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
83. Moura-Gallo, C. V. et al. Mutação no gene *TP53* em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.7 n2 p.167-175, 2004.
84. Muñoz, S. I. S. et al. Revisão sistemática de literatura e metanálise: noções básicas sobre seu desenho, interpretação e aplicação na área da saúde. *Proceedings. Simpósio Brasileiro de Comunicação em Enfermagem*, São Paulo, 2002.
85. Murphy Me. Polymorphic variants in the p53 pathway. *Cell Death Differ* ;13, 916-20. 2006.
86. Nakamatu, T. Estudo da expressão da proteína BCL-2 em mulheres com carcinoma ductal invasivo de mama. Correlação anatomopatológica e da sobrevida. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, 2008.
87. Navarrete, M.A; Maier, C.M.; Falzoni, R.; Quadros, L.G; Lima, G.R; Baracat, E.C; Nazário, A.C. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the

- follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Breast Cancer Research*, London, v. 7, p. 306–313, 2005.
88. Nigro J.M. Baker S.J. Presinger A.C. JESSUP J.M. Hostetter R. Vogelstein B. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumor types. *Nature* vol.342, 7dezembro 705-708. 1989.
89. Oliveira LAP e Oliveira ATR. Reflexões sobre deslocamentos populacionais no Brasil. *Estudos & Análises*. IBGE. 2011.
90. Oliveira MA, Santos GC, Kanamura CT, Alves VAF. Imunoexpressão da proteína Her-2 em punção aspirada com agulha fina de carcinoma de mama: correlação com os achados da peça cirúrgica. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 25(1):23-28, 2003.
91. Oren, M. Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death and Differentiation*, Oxford, v. 10, n. 4, p. 431-442, 2003.
92. Ohauo T, Gershoni-Baruch R, Papa MZ, Distelman Menachem T, Eisenberg Barzilai S, Friedman E. The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women. *Br J Cancer*; 92: 1144-1148. 2005.
93. Papadakis En, Dokianakis Dn, Spandidos Da. p53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of breast cancer. *Mol Cell Biol Res Commun*; 3: 389-392. 2000.
94. Passos, C. L. B. e outros. “Desenvolvimento profissional do professor que ensina Matemática: uma meta-análise de estudos brasileiros.” *Quadrante*, v. xv, nº 1 e 2, p. 193 – 219, 2006.
95. Paulsen F. Waschke J. Sobotta Atlas de anatomia humana. Guanabara Koogan. 23ªed. Rio de Janeiro – RJ: 2013.

96. Pereira, A.L. Revisão sistemática da literatura sobre produtos usados no tratamento de feridas. 2006. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2006.
97. Pereira RM, Michalkiewicz E, Pianovski MA, França SN, Boguszewski MC, Cat I, Lacerda Filho L, Sandrini R. Treatment of childhood adrenocortical tumor. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 49(5):747-52. 2006.
98. Picelli S., Bermejo JL., Claude JC., et. al. Meta-Analysis of Mismatch repair polymorphisms within the cogent consortium for colorectal cancer susceptibility. *PLOS ONE* September vol.08. e72091. 2013.
99. Pierce AB. *Genetics: a conceptual approach*, 3^oed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2011.
100. Pinhasi O. Oren M. Expression of the mouse p53 cellular tumor antigen in monkey cells. *Molecular and Cellular Biology*, Outubro Vol. 04 nº 10. 2180-2186. 1984.
101. Pinto EM, Billerbeck AEC, Villares MCBF, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder Effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq. Bras. Endocrinol Metab* 5(48):647-50. 2004 et al., 2004.
102. Pinto Y, Ibanez M. Rangel N, Ramirez S. Sanchez W. Vanegas D Polimorfismos del gen p53 em câncer mamário familiar em uma población colombiana. *Ver Colomb Cir* 22:17-26. 2007.
103. Pinto, C. M. “Metanálise qualitativa como abordagem metodológica para pesquisas em letras”. *Atos de Pesquisa em Educação*. v. 8, n. 3, p. 1033 – 1048, set. dez. 2013.
104. Piovezan GC. Prevalência do alelo TP53 R337H no Estado do Paraná. Paraná;. [Dissertação Mestrado-Universidade Federal do Paraná]. 2006.

105. Polyak, K. Breast cancer: origins and evolution. *The Journal of clinical investigation*, New Haven, v. 117(11), p. 3155-3163, 2007.
106. Polyak, K.; HAHN, W.C. Roots and stems: Stem cells in cancer. *Nature Medical*, v.12, p. 296–300, 2006.
107. Pruthi S, Brandt KR, Degnim AC, Goetz MP, Perez EA, Reynolds CA et al. A multidisciplinary approach to the management of breast cancer, Part 1: prevention and diagnosis. *Mayo Clin Proc.*; 82(8): 999-1012. 2007.
108. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* Mar;94(3):26473 2010.
109. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti G, Lafferty AR, DeLacerda L, Rabin M, Cadwell RC, Sampaio G, Cat I, Stratakis CA, Sandrini R. (2001). An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 98(16):9330-5. 2001.
110. Rodrigues AD, Bustamante-Teixeira MT. Mortalidade por câncer de mama e câncer do colo de útero em município de porte médio da região Sudeste do Brasil,. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2011; 27(2):241-248. 1980-2006.
111. Seniski, G. G. Análise do perfil de metilação do promotor do gene ADAM33 e sua correlação clínica com câncer de mama. Dissertação de mestrado.

Departamento de Patologia. Centro de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná. 2008.

112. Sampaio RF, Mancini MC. Estudo de revisão sistemática: um guia para a síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. São Carlos-SP., 11(1):83-9. 2007.
113. Sampieri RH, Collado CF, Lucio PB, Metodologia de pesquisa. São Paulo: McGraw; P. 3-21. 2006.
114. Santos EJJ, Cunha M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. *Millenium* 2013, 44:85-98.
115. SCIELO Disponível em: <<http://www.scielo.org/php/index.php>> acesso: 05 Jan. 2016.
116. Shen D. Mao W. Liu T. Lin Q. LU X. Wang Q. LIN F. Ekelund U. Wijdaelel. Sedentary behavior and incident cancer: ameta-analysis of prospective studies. *PLOS ONE* agosto, vol.09 e105709 2014.
117. Silva A.M.T.C. O polimorfismo do gene p5372(RP) no câncer de cabeça e pescoço: estudo de associação e meta-análise. Tese de Doutorado em Biologia - Área de Concentração: Biologia Celular e Molecular, do Instituto de Ciências Biológicas - ICB, da Universidade Federal de Goiás - UFG. 2009.
118. Silva DM, Saddi V, Momotuck EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. *Rev Bras Cancerol.*; 48(1): 39-48 2002.
119. Silva, A. S.; Ropelatto, C.; Filippini, C. A. F.; Branchini, E.; Bagatini, F.; Brocardo, G. A. Ocorrência do CA de mama no Brasil e no estado de Santa Catarina. *NewsLab*, 52:98-110, 2003.

120. Sjalander et al. p 53 polymorphism and haplotypes show distinct differences between major ethnic groups. *Human Heredity*. 46(1): 41 – 48. 1996.
121. Sourvinos G, Rizos E, Spandidos DA. p53 codon 72 polymorphism is linked to the development and not the progression of benign and malignant laryngeal tumours. *Oral Oncol.*; 37(6): 572-8. 2001.
122. Sousa H, Santos AM, Pinto D, Medeiros R. Is the p53 codon 72 polymorphism a key biomarker for cervical cancer development? A metaanalysis review within European populations. *Int J Mol Med.*; 20 (5): 731-741. 2007.
123. Sung J et al. High-density lipoprotein cholesterol, obesity and mammographic density in Korean women: the healthy twin study. *J Epidemiol.*; 21(1):52-60.2011.
124. Terasawa T. Nishida H. Kato K. Miyashiro I. Takaki Y. Takaku R. HAMASHIMA C. Prediction of gastric development by serum pepsinogen test and helicobacter pylori seropositivity in eastern asians: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* outubro 109783. 2014.
125. Thomas M, Kalira A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol Cell Biol.* ;19(2):1092–1100. 1999.
126. Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*; 137, 413-31 2009.
127. Villadsen, R. ;Fridriksdottir, A.J.; Ronnov-Jessen, L.; Gudjonsson, T.; Rank,F.; Labarge, M. A.; Bissell , M. J.; Petersen, O.W. Evidence for a stem

- cell hierarchy in the adult human breast. *The Journal of cell biology*, New York , v. 177(1), p. 87-101, 2007.
128. Wallace-Brodeur RR, Lowe SW. Clinical implications of p53 mutations. *Cell Mol Life Sci*; 54: 64-75. 1999.
129. Wang J. Guo X. Zhang J. et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. *Yonsei Med Journal* 54(6):1353-1361, 2013.
130. Wang-Gohrke S, Becher H, Kreienberg R, Runnebaum IB, Chang-Claude J. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 is associated with an increased risk for breast cancer by the age of 50 years. *Pharmacogenetics*. ;12:269–272. doi: 10.1097/00008571-200204000-00012. 2002.
131. Weitzel JN: Genetic cancer risk assessment. Putting it all together. *Cancer* 86:2483, PMID 10630174. 1999.
132. Weston A, Godbold JH. Polymorphisms of H-ras-1 and p53 in breast cancer and lung cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. ;105:919–926. 1997.
133. Whibly C, Pharoah PD, Hollstein M: p53 polymorphisms: cancer implications. *Nat Rev Cancer*, 9:95-107. 2009.
134. Who Disponível em: <<http://www.who.int/library/databases/en/>> acesso: 05 Jan. 2016.
135. XU Z. Zhang L. Cao H. BAI B. Mir-146a rs2910164 G/c polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis. *BioMed Central* outubro 15:117. 2014.

136. Weng, Y.; LU, L.; Yuan, G.; Guo, J.; Zhang, Z.; Xie, X.; Chen, G.; Zhang, J. p53 codon 72 polymorphism and Hematological Cancer Risk: An Update Meta-Analysis, *Plosone*, v. 7, n. 9, e-45820, 2012.
137. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer; edited by Peter Boyle and Bernard Levin. Lyon, 2008.
138. Zaha A. Ferreira HB. Passaglia LMP. *Biologia molecular básica*, 4ª Ed. Arned. Porto Alegre-RS. 2012.
139. Zang H. Qi J. WU Y. Zhang P. Jiang J. Wang Q. Zhu Y. Accuracy of early detection of colorectal tumours by stool methylation markers: a metaanalysis. *World journal of gastroenterology*. Outubro vol. 20, 1404014050. 2014.
140. Zheng B. Wang Z. Chai R. NQ01 C609T polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a meta-analysis. *AMS-Arch Med Sci* vol.10,4:651-660. 2014.
141. Zhuo W, Zhang Y, Xiang Z, Cai L, Chen Z. Polymorphisms of TP53 codon 72 with breast carcinoma risk: evidence from 12226 cases and 10782 controls. *J Exp Clin Cancer Res* ;28:115. . 2009.
142. Zimmer, L. Qualitative meta-synthesis: a question of dialoguing with texts. *Journal of Advanced Nursing*, v. 53, n. 3, p. 311-318, 2006.