

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE GOIÁS
CÂMPUS ÁGUAS LINDAS DE GOIÁS
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

YASMIN RODRIGUES DA SILVA

**HEREDITARIEDADE DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL:
uma revisão bibliográfica**

Águas Lindas de Goiás - GO
2023

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA
DISPONIBILIZAÇÃO NO REPOSITÓRIO DIGITAL
DO IFG - ReDi IFG**

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, a disponibilizar gratuitamente o documento no Repositório Digital (ReDi IFG), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, em formato digital para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IFG.

Identificação da Produção Técnico-Científica

- | | |
|--|---|
| ☐ Tese | ☐ Artigo Científico |
| ☐ Dissertação | ☐ Capítulo de Livro |
| ☐ Monografia – Especialização | ☐ Livro |
| ☒ TCC - Graduação | ☐ Trabalho Apresentado em Evento |
| ☐ Produto Técnico e Educacional - Tipo: _____ | |

Nome Completo do Autor: Yasmin Rodrigues Da Silva

Matrícula: 20201140050310

Título do Trabalho: Hereditariedade do câncer de mama no Brasil: uma revisão bibliográfica

Autorização - Marque uma das opções

1. ☒ Autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG (acesso aberto);
2. ☐ Autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG somente após a data _____ / ____ / ____
(Embargo);
3. ☐ Não autorizo disponibilizar meu trabalho no Repositório Digital do IFG (acesso restrito).

Ao indicar a opção **2 ou 3**, marque a justificativa:

- ☐ O documento está sujeito a registro de patente.
☐ O documento pode vir a ser publicado como livro, capítulo de livro ou artigo.
☐ Outra justificativa: _____

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O/A referido/a autor/a declara que:

- I. o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
- II. obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autor/a, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
- III. cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás.

Águas Lindas de Goiás, 25/10/23.
Local Data



Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

YASMIN RODRIGUES DA SILVA

**HEREDITARIEDADE DO CÂNCER DE MAMA NO
BRASIL: uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Licenciado do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás – Câmpus Águas Lindas de Goiás, desenvolvido na linha de pesquisa Genética.
Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Fonseca

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Silva, Yasmin Rodrigues da.

S586h Hereditariedade do câncer de mama [manuscrito] : uma revisão bibliográfica / Yasmin Rodrigues da Silva . – 2023.
76 f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Câmpus Águas Lindas de Goiás.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Campos de Assis Fonseca.

1. Câncer de mama. 2. Hereditariedade. I. Fonseca, Fernando Campos de Assis (orientador). II. Título.

CDD: 576.827

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Myriam Martins Lima – CRB-1: 3582,
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Câmpus Águas Lindas de Goiás.



INSTITUTO FEDERAL
Goiás

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA INSTITUTO
FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE GOIÁS CÂMPUS
ÁGUAS LINDAS

TERMO DE APROVAÇÃO

YASMIN RODRIGUES DA SILVA

HEREDITARIEDADE DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás – Câmpus Águas Lindas de Goiás como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas, desenvolvido na linha de pesquisa de Genética sob a orientação do Prof. Fernando Campos de Assis Fonseca

Aprovado em 27 de setembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

(assinado eletronicamente)

Prof. Fernando Campos de Assis Fonseca

Orientador(a)

(assinado eletronicamente)

Prof.(a) Jeane Kelly Silva de Carvalho

Docente do Departamento

(assinado eletronicamente)

Prof.(a) Mariana Magalhães Nóbrega

Docente do Departamento

Documento assinado eletronicamente por:

- **Fernando Campos de Assis Fonseca**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 25/10/2023 14:35:53.
- **Jeane Kelly Silva de Carvalho**, PROF ENS BAS TEC TECNOLOGICO-SUBSTITUTO, em 28/09/2023 09:02:38.
- **Mariana Magalhaes Nobrega**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 28/09/2023 08:43:52.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 26/09/2023. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifg.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 458076

Código de Autenticação: e1a97caaf6



Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Rua 21, Área Especial 4, Jardim Querência, ÁGUAS LINDAS DE GOIÁS / GO, CEP 72910-733

(61) 3799-7633 (ramal: 7633)

HEREDITARIEDADE DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL: uma revisão bibliográfica

YASMIN RODRIGUES DA SILVA

yasminrodriguesdasilva11@gmail.com

Orientador: Fernando Campos de Assis

Fonseca fernando.fonseca@ifg.edu.br

RESUMO

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) trata da hereditariedade do câncer de mama no Brasil por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, abordando principalmente o papel dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. O câncer de mama hereditário é uma condição onde há uma predisposição genética para o desenvolvimento da doença, e os genes *BRCA1* e *BRCA2* desempenham um papel fundamental nesse contexto. A pesquisa revelou que mutações nesses genes estão associadas a um maior risco de câncer de mama hereditário. Essas mutações quando presentes em células germinativas podem ser transmitidas de geração em geração. No Brasil, a prevalência dessas mutações varia entre diferentes populações e regiões do país. A análise da hereditariedade do câncer de mama tem sido crucial para identificar indivíduos em risco e implementar medidas preventivas, como monitoramento frequente e até mesmo intervenções cirúrgicas profiláticas, quando necessário. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* desempenham um papel essencial na manutenção da integridade do DNA e na reparação de danos genéticos. Mutações nesses alvos comprometem a capacidade de reparo do DNA durante o ciclo celular, aumentando a suscetibilidade ao câncer. Essa predisposição hereditária pode resultar em diagnósticos em idades mais jovens e uma maior tendência ao desenvolvimento de tumores bilaterais. A detecção precoce e a avaliação do risco de câncer de mama hereditário são fundamentais para estratégias eficazes de prevenção e tratamento. Testes genéticos para mutações em *BRCA1* e *BRCA2* têm se tornado mais acessíveis, permitindo a identificação de indivíduos em risco e o desenvolvimento de planos de gerenciamento personalizados. No entanto, é importante destacar a necessidade de aconselhamento genético adequado para interpretar os resultados dos testes e orientar os pacientes sobre as opções disponíveis. Este estudo ressalta a importância da hereditariedade do câncer de mama no Brasil, com ênfase nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. A compreensão desses fatores genéticos e o desenvolvimento de estratégias de detecção e prevenção são cruciais para reduzir o impacto dessa doença na população brasileira. Este estudo foi realizado a partir de pesquisas feitas em bases indexadas *SciELO* e Google Acadêmico com artigos publicados no Brasil entre os anos de 2007 a 2023.

Palavras-chave: Câncer de mama; hereditariedade; Brasil; genes *BRCA1* e *BRCA2*.

ABSTRACT

This undergraduate final project deals with the heredity of breast cancer in Brazil by means of an integrative literature review, mainly addressing the role of the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Hereditary breast cancer is a condition where there is a genetic predisposition to developing the disease, and the *BRCA1* and *BRCA2* genes play a fundamental role in this context. The present review highlights that mutations in these genes are associated with a higher risk of hereditary breast cancer. These mutations, when present in germ cells, can also be passed on from generation to generation. In Brazil, the prevalence of these mutations varies between different populations and regions of the country. The analysis of breast cancer heredity has been crucial in identifying individuals at risk and implementing preventive measures, such as frequent monitoring and even prophylactic surgical interventions when necessary. The *BRCA1* and *BRCA2* genes play an essential role in maintaining DNA integrity and repairing genetic damage. Mutations in these targets compromise DNA repair capacity during the cell cycle, increasing susceptibility to cancer. This hereditary predisposition can result in diagnoses at a younger age and a greater tendency to develop bilateral tumors. Early detection and risk assessment of hereditary breast cancer are fundamental for effective prevention and treatment strategies. Genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2* mutations has become more accessible, allowing the identification of individuals at risk and the development of personalized management plans. However, it is important to highlight the need for proper genetic counseling to interpret test results and guide patients through the available options. This study emphasizes the importance of heredity in breast cancer in Brazil, with a special focus on the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Understanding these genetic factors and developing detection and prevention strategies are crucial to reducing the impact of this disease on the Brazilian population. This study was carried out by searching SciELO and Google Scholar indexed databases for articles published in Brazil between 2007 and 2023.

Keywords: Breast cancer; heredity; Brazil; BRCA1 and BRCA2 genes

Dedico este TCC à minha mãe e a todas as mulheres, nossa saúde sempre em primeiro lugar.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que desempenharam um papel fundamental na realização deste trabalho de conclusão de curso.

Primeiramente, quero dirigir um agradecimento especial à minha mãe Marilene Firmino da Silva, que além de ser minha única família, tem sido minha fonte inabalável de apoio e inspiração. O amor e orgulho que sinto por você são as coisas que mais tenho certeza na vida. Sua força, amor e dedicação moldaram não apenas quem sou como pessoa, mas também minha jornada acadêmica. Sua presença é um lembrete constante de que o amor e a determinação podem superar qualquer obstáculo.

Ao meu pai ausente, que deixou uma marca inapagável em minha vida de maneira negativa e triste. Suas constantes ausências e falta de envolvimento foram uma ferida que, por muito tempo, não cicatrizou. Suas escolhas e prioridades deixaram uma lacuna profunda e dolorosa na minha jornada. Embora tenha sido difícil lidar com a sua ausência, não posso negar que essa experiência me fortaleceu de alguma forma.

Quero expressar minha mais profunda gratidão às minhas amigas Lauana, Maria Caroline, Ester e Ana Vitória que estiveram ao meu lado durante a jornada de realização deste trabalho de conclusão de curso. Suas escutas atentas e apoio emocional foram um verdadeiro suporte para mim. Em momentos de dúvida e desafio, vocês estiveram presentes, dispostas a ouvir minhas preocupações e compartilhar suas perspectivas.

Aos professores do IFG, cujo conhecimento e orientação foram essenciais para a minha formação, meu sincero agradecimento. Suas aulas e *insights* enriqueceram minha compreensão e moldaram minha perspectiva.

Também desejo agradecer aos meus colegas de curso, com quem compartilhei momentos de aprendizado e crescimento. Nossa jornada conjunta tornou a experiência acadêmica ainda mais rica e significativa.

Ao meu orientador Fernando Fonseca, sua orientação e incentivo foram inestimáveis. Sua sabedoria e direcionamento moldaram a qualidade deste trabalho e aprimoraram minhas habilidades de pesquisa. Sua dedicação em me orientar durante esse processo foi fundamental para o meu sucesso.

Aos membros da banca examinadora, Prof(a). Jeane Kelly Silva de Carvalho e Prof(a). Mariana Magalhães Nóbrega por aceitarem o convite para participar e pelas contribuições para a elaboração deste trabalho.

Por fim, agradeço a mim mesma por nunca ter desistido, mesmo diante das dificuldades. Cada desafio superado, cada obstáculo enfrentado, fortaleceu minha determinação em alcançar meus objetivos acadêmicos.

A todos os que compartilharam essa jornada comigo, saibam que sua influência e apoio foram cruciais para minha conquista. Este trabalho não é apenas um resultado individual, mas uma realização coletiva de resiliência e perseverança. Meu profundo agradecimento a cada um de vocês.

A Sabedoria dura mais que a Beleza. E isto explica o fato de nos esforçarmos tanto para nos educarmos de modo tão exagerado.

Oscar Wilde (O Retrato de Dorian Gray)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo do código genético- Dogma Central...	19
Figura 2. Fases do ciclo celular...	22
Figura 3. Pontos de verificação do ciclo celular...	24
Figura 4. Fluxograma da estratégia de busca bibliográfica integrativa.....,	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxas brutas e ajustadas de incidência por neoplasia maligna da mama.....	31
Tabela 2. Apresentação dos artigos selecionados a partir da estratégia de busca...	39
Tabela 3. Método de investigação das mutações e suas vantagens e desvantagens...	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Síntese dos principais tipos de câncer hereditário em todo o mundo...	30
Quadro 2. Etapas da pesquisa bibliográfica por Marconi e Lakatos (2003).	37
Quadro 3. Mutação BRCA1 e BRCA2 identificada em pacientes brasileiras...	51
Quadro 4. Critérios para avaliação de risco genético...	60

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. Câncer.....	16
1.1.2. Aspectos Gerais.....	16
1.1.3. Genética associada ao câncer.....	17
1.1.4. Organização e estrutura dos genes.....	19
1.1.5. Ciclo celular.....	20
1.1.6. Fases do ciclo celular.....	20
1.1.7. Pontos de verificação do ciclo celular.....	22
1.1.8. Vias de mutação.....	24
1.1.9. Oncogênese.....	25
1.1.10. Genes Supressores de Tumor.....	26
1.1.11. MicroRNA.....	27
1.2. Câncer Hereditário.....	27
1.2.1. Aspectos Gerais.....	27
1.3. Câncer de mama.....	31
1.3.1. Câncer de Mama Hereditário.....	33
2. OBJETIVOS.....	35
2.1. Objetivo Geral.....	35
2.2. Objetivos Específicos.....	35
3. METODOLOGIA.....	35
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
4.1. Genes BRCA1 e BRCA2.....	45
4.1.1. Importância dos genes BRCA1 e BRCA2 nos checkpoints do ciclo celular.....	46
4.1.2. Papel dos genes BRCA1 e BRCA2 no reparo da dupla fita do DNA.....	47
4.1.3. Relação entre o gene TP53 e os genes BRCA1 e BRCA2.....	49
4.2. Câncer hereditário em pacientes no Brasil e registros de casos de câncer de mama hereditário.....	50
4.2.1. Identificação de pacientes com alto risco de desenvolver câncer de mama hereditário.....	53
4.3. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama hereditário.....	56
4.3.1. Aconselhamento Genético.....	56
4.3.2. Mapeamento genético.....	57
4.3.3. Rastreamento do câncer de mama em pacientes através da Ressonância Magnética.....	58
4.3.4. Testes Genéticos.....	60
4.3.4.1. Interpretação dos testes genéticos.....	62
4.3.5. Trastuzumabe.....	62
4.3.6. Mastectomia profilática na prevenção do câncer de mama em mulheres com mutação no gene BRCA1.....	63
4.4. Manejo clínico de pacientes portadoras de mutações dos genes BRCA1 e BRCA2.....	64
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
6. REFERÊNCIAS.....	67

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer

1.1.2. Aspectos Gerais

Ao longo de toda a sua história, a humanidade tem sofrido com diversos tipos de enfermidades, sendo estas causadas por agentes infecciosos ou simplesmente por doenças relacionadas ao funcionamento do próprio organismo. O surgimento de novas patologias ou variantes mais agressivas de um agente infeccioso frequentemente levaram à uma escalada de pessoas contaminadas, aumentando significativamente a taxa de mortalidade. Associado a isso, o aumento da expectativa de vida e as mudanças nos hábitos alimentares e de cuidados com a saúde aceleraram o aparecimento de problemas os quais o organismo humano não teve tempo para desenvolver uma solução natural eficaz. Em uma publicação intitulada ‘Quais são as doenças mais comuns no Brasil?’, é afirmado que dentre as comorbidades que mais afetam a população brasileira, as que mais preocupam o Ministério de Saúde são as chamadas Doenças Crônicas Não Transmissíveis, as DCNTs (National Geographic Brasil, 2023).

Ainda segundo esta matéria, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as DCNTs são causadoras de cerca de 41 milhões de mortes a cada ano, o que equivale a 71% de todas as mortes mundiais (National Geographic Brasil, 2023). A OMS também considera estas doenças um dos maiores problemas de saúde do mundo. No Brasil, segundo um relatório que se aproveita de dados coletados no ano de 2019 como base, as DCNTs causam cerca de 1,8 milhões de internações no Sistema Único de Saúde (SUS), e muitas vezes podem acarretar em uma superlotação e prejudicar o atendimento e tratamento dos pacientes. A partir deste relatório pode-se constatar que as principais doenças dessa categoria que afetam a população brasileira são doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas e cânceres (Ministério da Saúde, 2021).

Os seres humanos possuem a capacidade de seus tecidos serem reparados e renovados. Embora essa habilidade seja benéfica, os delicados mecanismos de controle desses processos podem falhar, resultando em danos catastróficos nos tecidos. Entre as várias doenças relacionadas à renovação dos tecidos, o câncer possui destaque. É importante mencionar que na Europa e na América do Norte, aproximadamente, uma em cada cinco pessoas pode vir a falecer em decorrência do câncer (Alberts *et. al.*, 2017).

Quando os tecidos humanos se renovam, as células devem agir conforme as necessidades do organismo, dividindo-se quando necessário e mantendo suas características

especializadas no lugar correto. Contudo, problemas surgem quando uma célula sofre alterações genéticas, levando-a a se comportar de forma descontrolada, o que pode dar origem a um tumor, e futuramente resultar no desenvolvimento de câncer (Alberts *et. al.*, 2017).

Muitas vezes as palavras tumor e câncer são vistas como sinônimos erroneamente. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), nem todo tumor é um câncer. Um tumor é um aumento de volume em alguma parte do corpo. Se ele resulta de um crescimento de células, é chamado de neoplasia, que pode ser benigna ou maligna. Neoplasias benignas têm crescimento organizado, geralmente lento, e limites bem definidos. Elas não invadem tecidos vizinhos nem se espalham para outras partes do corpo, ao contrário do câncer (neoplasia maligna) (INCA, 2023).

As células cancerosas possuem duas características principais: proliferação descontrolada e capacidade de invasão de territórios de outras células. Essa combinação torna o câncer potencialmente letal. Tumores benignos podem se formar a partir de células que se dividem excessivamente, mas permanecem agrupadas em uma massa única, podendo ser removidos cirurgicamente. No entanto, tumores malignos têm células que podem invadir tecidos vizinhos e se disseminar para outras partes do corpo, formando metástases, tornando o tratamento mais difícil conforme o câncer avança (Alberts *et. al.*, 2017).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) afirma que dentre as principais causas do aparecimento do câncer estão os agentes externos como: agentes físicos, tais como radiação ultravioleta e radiação ionizante; substâncias químicas cancerígenas, como o amianto, componentes do fumo do tabaco, aflatoxina (um contaminante alimentar) e arsênio (um contaminante da água potável); além de agentes biológicos, tais como infecções por certos vírus, bactérias ou parasitas. A OPAS ainda reitera que o tabagismo, consumo de álcool, dieta pouco saudável e inatividade física são os principais fatores de risco para câncer e outras doenças não-transmissíveis (OPAS, 2020).

1.1.3. Genética associada ao câncer

Segundo o INCA, o câncer surge a partir de uma ou mais alterações no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) da célula (INCA, 2022). O câncer é uma doença genética geralmente causada por mutações nas células somáticas do corpo. Entretanto existem casos em que as mutações podem ocorrer durante a meiose e atingir as células germinativas, o que pode levar à transmissão da doença entre gerações. Muitos fatores, como radiação e

carcinógenos químicos, podem causar mutações. Mutações espontâneas também ocorrem, mas raramente estão envolvidas com o desenvolvimento de um tumor, pois o DNA é replicado e reparado com grande precisão por mecanismos moleculares presentes nas células (Alberts *et. al.*, 2017).

São necessárias várias mutações sequenciais, ao longo de anos, para transformar uma célula normal em uma célula cancerosa, ou seja, o câncer é mais comum em idades avançadas, pois leva tempo para as células acumularem um grande número de mutações, tornando-se cancerosas. A instabilidade genética pode surgir de defeitos no reparo do DNA, na maquinaria da mitose ou em genes que codificam as proteínas de verificação do ciclo celular, resultando em mudanças genéticas significativas (Alberts *et. al.*, 2017).

Stratton e colaboradores (2009) trazem um estudo histórico que ressalta a importância do genoma na pesquisa do câncer. Segundo o artigo, as primeiras pesquisas acerca do assunto surgiram no início do século XIX a partir de estudos de David von Humsemann e Theodor Boveri. Eles examinaram a divisão de células cancerosas sob o microscópio, e nesta observação perceberam a presença de alterações cromossômicas bizarras e constataram que os cânceres são clones anormais das células caracterizadas e causadas por anormalidades de material hereditário. Após a descoberta do DNA como substrato molecular da herança e determinação de sua estrutura, essa especulação foi apoiada pela demonstração de que agentes que danificam o DNA e geram mutações também podem causar câncer. Posteriormente, análises cada vez mais refinadas de cromossomos de células cancerígenas mostraram que anormalidades genômicas específicas e recorrentes, como a translocação entre os cromossomos 9 e 22 na leucemia mieloide crônica (conhecida como translocação "Filadélfia"), estão associadas a determinados tipos de câncer. Finalmente, foi demonstrado que a introdução de DNA genômico total de cânceres humanos em células embrionárias NIH3T3 fenotipicamente normais de camundongos poderia convertê-las em células cancerígenas. O isolamento do segmento específico de DNA responsável por essa atividade transformadora levou à identificação da primeira mudança de sequência natural que causa câncer humano – a substituição de base única G > T que causa a substituição do aminoácido glicina por valina no códon 12 do gene *HRAS*. Esta descoberta em 1982 iniciou uma era de busca vigorosa pelos genes anormais subjacentes ao desenvolvimento do câncer humano que continua até hoje (Strantton *et. al.*, 2009).

1.1.4. Organização e estrutura dos genes

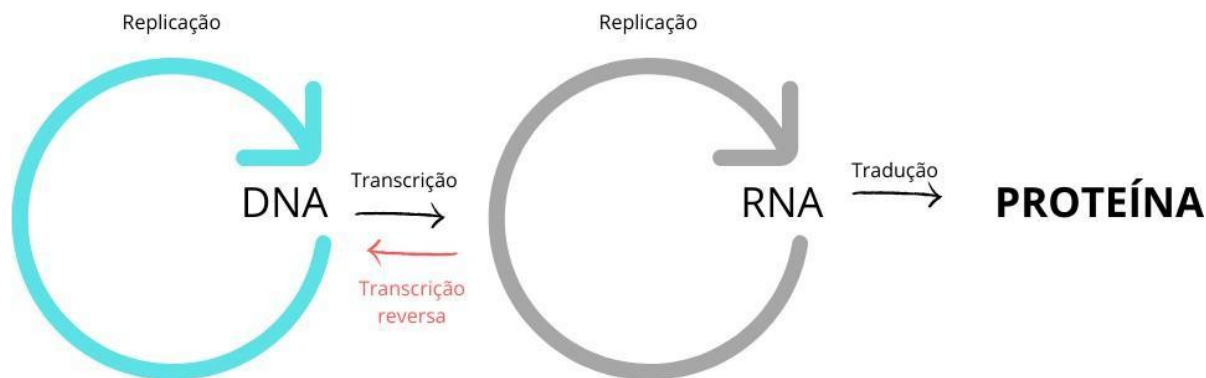
A origem da palavra genética está na raiz grega "gen", que significa "vir a ser". Bateson a utilizou pela primeira vez em 1906, referindo-se ao estudo da hereditariedade e variação em seres vivos (Martinez *et.al.*, 2006).

A genética evoluiu desde meados do século XIX com os estudos de hereditariedade de Mendel, passando pela descoberta da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1957, até a complexidade da biologia molecular atual, onde conhecemos genomas inteiros, incluindo o genoma humano (Martinez *et.al.*, 2006).

"Genoma" abrange todas as sequências no material genético de um organismo, como as de cada cromossomo e o DNA em organelas. Com a bioinformática, identificamos sequências codificadoras de proteínas com base em parâmetros específicos, estimando que o genoma humano contenha pouco mais de 30 mil genes, cerca de 10% do genoma (Martinez *et.al.*, 2006).

Molecularmente, um gene é a sequência de DNA para a síntese de RNA, levando à produção de uma proteína funcional, seguindo o "Dogma Central da Biologia Molecular" (figura 1) (Martinez *et.al.*, 2006).

Figura 1. Fluxo do código genético- Dogma Central.



Fonte: Autoria própria, 2023

Os genes apresentam uma região promotora que antecede sua estrutura, desempenhando um papel crucial na regulação da ativação genética, também conhecida como expressão. Sua composição inclui sequências codificadoras, chamadas éxons, entremeadas por regiões inicialmente não codificadoras, os íntrons. Durante o processamento do pré-mRNA, os íntrons são removidos, e os éxons são precisamente unidos na mesma ordem

do gene original por meio do *splicing*. Esses éxons carregam a sequência de nucleotídeos essencial para a síntese de aminoácidos durante a tradução pelos ribossomos. Além da codificação de proteínas, alguns genes também codificam diferentes tipos de RNA, como o transportador (RNAt) e o ribossômico (RNAr) (Martinez *et.al.*, 2006).

1.1.5. Ciclo celular

Certamente, existem vários fatores envolvidos na progressão de uma célula normal para uma potencialmente maligna, sendo a regulação do ciclo celular um aspecto crucial para compreender a etiologia do câncer (Almeida *et. al.*, 2005).

O ciclo de divisão da maioria das células envolve uma série de quatro processos coordenados: crescimento celular, replicação do DNA, distribuição dos cromossomos duplicados para as células-filhas e, finalmente, a divisão celular propriamente dita. Em bactérias, o crescimento celular e a replicação do DNA ocorrem de forma concomitante durante a maior parte do ciclo celular, e a distribuição dos cromossomos duplicados ocorre em associação com a membrana plasmática (Cooper, 2000).

Por outro lado, nos organismos eucarióticos, o ciclo celular é mais complexo e é dividido em quatro fases distintas. Embora o crescimento celular seja geralmente um processo contínuo, a síntese de DNA ocorre em uma fase específica do ciclo celular. Os cromossomos replicados são então distribuídos para os núcleos filhos por meio de uma série complexa de eventos que precedem a divisão celular (Cooper, 2000).

A progressão entre esses estágios do ciclo celular é cuidadosamente regulada por um aparato regulador conservado, que desempenha um papel fundamental na coordenação dos diferentes eventos do ciclo celular. Além disso, esse aparato regulador também é capaz de conectar o ciclo celular a sinais extracelulares que controlam a proliferação celular, garantindo assim que o processo de divisão celular seja devidamente regulado e adaptado às necessidades do organismo (Cooper, 2000).

1.1.6. Fases do ciclo celular

O ciclo celular típico das células eucarióticas, como observado em células humanas em cultura, é dividido em duas partes principais: mitose e interfase. A mitose, que corresponde à divisão nuclear e geralmente termina com a citocinese, é a fase mais dramática

do ciclo celular, mas é relativamente curta, durando cerca de uma hora. Em contraste, a interfase ocupa a maior parte do ciclo celular, aproximadamente 95%, e é dividida em três fases distintas (Figura 2) (Cooper, 2000).

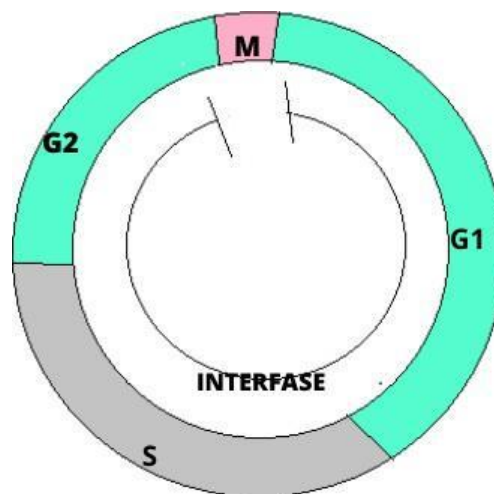
- Fase G1 (Gap 1): Após a mitose, a célula entra na fase G1, que corresponde ao período de crescimento celular e atividade metabólica. Durante essa fase, a célula não replica seu DNA. Em células humanas de proliferação rápida, a fase G1 pode durar cerca de 11 horas. É nessa fase que a célula “toma a decisão” de se dividir.
- Fase S (Síntese): Na fase S, ocorre a replicação do DNA, onde o conteúdo de DNA da célula duplica. Esta fase dura cerca de 8 horas em células humanas de rápido crescimento.
- Fase G2 (Gap 2): Após a replicação do DNA, a célula entra na fase G2, onde ocorre o crescimento celular adicional e a síntese de proteínas em preparação para a mitose. Em células humanas de rápido crescimento, a fase G2 pode durar cerca de 4 horas.

A duração dessas fases pode variar entre diferentes tipos de células. Por exemplo, células de levedura podem completar todo o ciclo celular em cerca de 90 minutos, enquanto células embrionárias iniciais podem ter ciclos celulares ainda mais curtos, com fases S muito curtas alternadas com fases M (Cooper, 2000).

Além disso, em células de animais adultos, algumas células param de se dividir completamente, como as células nervosas, enquanto outras células dividem-se apenas quando necessário para substituir células perdidas devido a lesão ou morte celular. Estas últimas podem entrar em um estado quiescente chamado G0, no qual permanecem metabolicamente ativas, mas não proliferam, a menos que sejam estimuladas por sinais extracelulares apropriados (Cooper, 2000).

A análise do ciclo celular envolve a identificação das células em diferentes estágios do ciclo, utilizando critérios bioquímicos e experimentos de marcação celular, como a incorporação de timidina radioativa para identificar células em fase S e a determinação do conteúdo de DNA para distinguir as células nas fases G1, S e G2/M (Cooper, 2000).

Figura 2. Fases do ciclo celular de uma célula eucariótica.



Fonte: Autoria própria, 2023

1.1.7. Pontos de verificação do ciclo celular

Os mecanismos de controle desempenham um papel fundamental na regulação da progressão do ciclo celular em resposta ao tamanho celular e a sinais extracelulares, como nutrientes e fatores de crescimento. Além disso, é essencial coordenar os eventos que ocorrem durante os diferentes estágios do ciclo celular, para que ocorram na ordem apropriada. Um exemplo crítico dessa coordenação é assegurar que a mitose não comece antes que a replicação do genoma seja concluída, evitando assim a divisão celular incorreta, que resultaria em células-filhas com cópias incompletas do material genético. Isso é alcançado por meio de sistemas de pontos de verificação e controles de *feedback* que impedem a progressão para a próxima fase do ciclo celular até que os eventos da fase anterior tenham sido devidamente finalizados (Cooper, 2000).

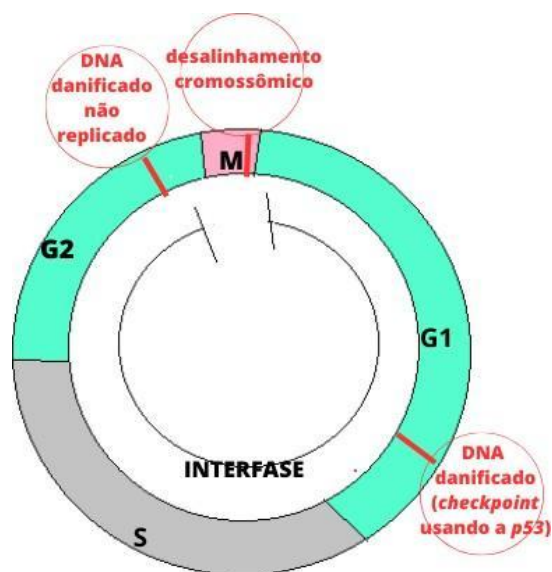
Existem vários pontos de verificação no ciclo celular que garantem que cromossomos danificados ou não replicados não sejam transmitidos às células-filhas (Figura 3). Um desses pontos de verificação está localizado na fase G2 e impede o início da mitose até que a replicação do DNA esteja completa. Este ponto de verificação, conhecido como G2 *checkpoint*, é sensível ao DNA não replicado e gera um sinal que leva à pausa no ciclo celular. O funcionamento eficaz do G2 *checkpoint* garante que a célula não entre na fase M

antes que a fase S seja concluída, garantindo assim que o genoma seja totalmente replicado. A inibição desse ponto de verificação ocorre apenas quando a replicação do DNA é concluída, permitindo que a célula inicie a mitose e distribua os cromossomos totalmente replicados para as células-filhas. Além disso, o ciclo celular pode ser interrompido no G2 *checkpoint* em resposta a danos no DNA, como os causados pela irradiação. Isso fornece tempo para que o dano seja reparado, impedindo que seja transmitido para as células-filhas. Estudos em leveduras demonstraram que o mesmo ponto de verificação no ciclo celular é responsável pela pausa no G2 induzida por DNA não replicado ou danificado, pois ambas as situações sinalizam a pausa no ciclo celular por meio de vias relacionadas (Cooper, 2000).

Danos no DNA não apenas interrompem o ciclo celular no G2 *checkpoint*, mas também atrasam a progressão das células na fase S e interrompem a progressão no ciclo celular em um ponto de verificação na fase G1. Esse ponto de verificação no G1 permite que a reparação do dano ocorra antes que a célula entre na fase S, onde o DNA danificado seria replicado. Em células de mamíferos, esse *checkpoint* no G1 é mediado pela proteína p53, que é rapidamente induzida em resposta ao DNA danificado. É importante observar que mutações no gene *p53* são comuns em cânceres humanos, levando à perda de sua função e impedindo a pausa no G1 em resposta a danos no DNA. Isso resulta na replicação do DNA danificado e sua transmissão para as células-filhas, aumentando a frequência de mutações e a instabilidade do genoma celular, o que contribui para o desenvolvimento do câncer. De fato, mutações no gene *p53* são as alterações genéticas mais frequentes em cânceres humanos, destacando a importância crítica da regulação do ciclo celular em organismos multicelulares (Cooper, 2000).

Outro ponto de verificação crucial no ciclo celular que mantém a integridade do genoma ocorre durante a metáfase. Esse ponto de verificação monitora o alinhamento adequado dos cromossomos no fuso mitótico, garantindo a distribuição precisa de um conjunto completo de cromossomos para as células-filhas. Por exemplo, a falha no alinhamento adequado dos cromossomos no fuso mitótico faz com que a mitose seja interrompida antes da segregação dos cromossomos recém-replicados para os núcleos filhos. Esse ponto de verificação assegura que os cromossomos não se separem até que um conjunto completo de cromossomos esteja pronto para ser distribuído para cada célula-filha. Isso garante a estabilidade genômica durante a divisão celular (Cooper, 2000).

Figura 3. Pontos de verificação do ciclo celular de uma célula eucariótica.



Fonte: Autoria própria, 2023

Então entende-se que o ciclo celular se caracteriza como sendo um conjunto de eventos que resultam no crescimento, divisão e multiplicação de uma célula. É importante enfatizar que para uma célula eucariótica passar por este processo sem nenhuma complicação, ela deve seguir processos genéticos com mecanismos moleculares de verificação para garantir o correto funcionamento do processo de divisão celular. Também é importante entendermos o que acontece se algum gene que está envolvido no controle do ciclo celular se comportar de maneira errônea (Fragoso *et al.*, 2004).

1.1.8. Vias de mutação

Segundo Dantas e colaboradores (2008), a carcinogênese ocorre em várias etapas e pode envolver múltiplos genes, incluindo genes independentes, quebras e perdas cromossômicas, amplificações genéticas, instabilidade genômica e controle epigenético. Os principais grupos de genes envolvidos nesse processo são proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados ao reparo do DNA (Dantas *et.al.*, 2008). As alterações nesses genes geralmente acontecem nas células somáticas mas podem acontecer de causar mutações

nas células germinativas, ou seja os gametas, e assim acarretar uma predisposição ao câncer hereditário familiar (Croce, 2008). A identificação desses genes contribui para uma melhor compreensão do câncer e possibilita o desenvolvimento de novas formas de diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz (Dantas *et.al.*, 2008).

Segundo Croce:

Os tumores geralmente possuem clones citogeneticamente diferentes que surgem da célula transformada inicial por meio de alterações genéticas secundárias ou terciárias. Essa heterogeneidade contribui para diferenças no comportamento clínico e nas respostas ao tratamento de tumores do mesmo tipo de diagnóstico. Além do clone inicial e subclones, os tumores também podem conter células cancerígenas progenitoras, as quais constituem um espectro de células com diferentes alterações genéticas e estados de diferenciação. Essas populações podem diferir quanto à sensibilidade à quimioterapia, radioterapia e outros tratamentos, dificultando o manejo clínico. Por essas razões, os passos iniciais no desenvolvimento do câncer são de considerável importância clínica e são uma prioridade no desenvolvimento do tratamento racional do câncer (CROCE, 2008, p.1).

1.1.9. Oncogênese

Nas células normais, há proto-oncogenes que desempenham um papel crucial na regulação dos processos biológicos. Esses proto-oncogenes podem atuar como fatores de crescimento, transmitir sinais celulares e também agir como fatores de transcrição nuclear. O genoma de mamíferos e aves possuem proto-oncogenes que regulam a diferenciação e proliferação celular normal. Em células cancerígenas, esses genes podem sofrer alterações que os transformam em oncogenes ativados. Estes oncogenes desempenham um papel crucial na formação do câncer, estimulando a multiplicação celular desenfreada (Kontomanolis *et. al.*, 2020).

Segundo Nussbaum e colaboradores (2016), os oncogenes são genes mutantes que têm a função de estimular ou alterar anormalmente a divisão celular. Quando as mutações dos genes são ativadas, seja na própria sequência codificadora do oncogene, nos seus elementos reguladores ou em seus números de cópias germinativas, pode ocorrer a expressão descontrolada ou uma superexpressão do produto oncogênico. Outro fator que possibilita a expressão desenfreada de um oncogene é o fato de que ele é um gene com alelo dominante,

ou seja, um único alelo pode mudar o fenótipo de uma célula normal e transformá-la em maligna (Nussbaum *et. al.*, 2016).

As mutações que ativam os proto-oncogenes podem ser de dois tipos: aquelas que alteram a estrutura da proteína codificada e aquelas que desregulam a expressão da proteína. As mutações estruturais incluem alterações pontuais em genes como *RAS*, e translocações cromossômicas que geram genes híbridos, como na translocação Philadelphia (*BRC-ABL*). Já o aumento da expressão de proto-oncogenes ocorre em tumores humanos por amplificação de genes ou translocação de cromossomos, como na ativação do gene *MYC* por sequências intensificadoras de imunoglobulinas (Kontomanolis *et. al.*, 2020).

1.1.10. Genes Supressores de Tumor

Em células cancerosas, os reguladores negativos do ciclo celular podem estar menos ativos ou até mesmo não funcionais. Proteínas que normalmente interrompem a progressão do ciclo celular em resposta a danos no DNA podem não mais perceber o dano ou falhar em desencadear uma resposta. Esses genes reguladores, conhecidos como supressores de tumor, previnem a formação de tumores quando estão funcionando corretamente. No entanto, tumores podem se formar quando esses supressores de tumor sofrem mutações e não funcionam adequadamente (Khan Academy, [2011?])

Um dos mais importantes supressores de tumor é a proteína p53, que tem um papel fundamental na resposta celular ao dano no DNA. A p53 age no final da fase G1 do ciclo celular, bloqueando a progressão do ciclo em resposta a danos no DNA e outras condições desfavoráveis. Quando o DNA é danificado, uma proteína sensora ativa a p53, que interrompe o ciclo celular e inicia a produção de inibidores do ciclo celular. Essa pausa dá tempo para o reparo do DNA, que também depende da p53, que ativa enzimas de reparação do DNA. Se o dano for reparado, a p53 libera a célula para continuar pelo ciclo celular. Se o dano for irreparável, a p53 desencadeia a apoptose (morte celular programada) para evitar que o DNA danificado seja transmitido para células descendentes (Khan Academy, [2011?])

Os genes supressores devem atuar como reguladores negativos de crescimento celular. Isto quer dizer que se o gene supressor estiver neutralizado ocorrerá a perda de controle celular e portanto poderá haver o desenvolvimento do câncer. São alguns exemplos de genes supressores : *p53*, *Rb*, *BRCA1*, *BRCA2*, *APC*, *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* e *PMS2* (Vieira, 2016).

1.1.11. MicroRNA

MicroRNAs são uma classe de RNA que não são codificantes e sim que funcionam como ativadores interiores da interferência do RNA e estão presentes em diversos processos de desenvolvimento celular (Hammond, 2006). Os miRNAs são importantes na fisiologia normal, pois fazem parte dos circuitos de *feedback* e aumentam a precisão da expressão gênica. Eles atuam como reguladores para evitar a produção excessiva de proteínas fora dos limites adequados. Os miRNAs também desempenham papéis essenciais nas vias de diferenciação celular em organismos como vermes e mamíferos. Eles podem agir como interruptores, influenciando a identidade celular em diferentes tecidos. A perda da função do miRNA pode levar a maior plasticidade celular, desdiferenciação e maior suscetibilidade à transformação oncogênica (Jansson; Land, 2012).

Há muitos estudos sobre miRNAs e câncer, mas um desafio é a redundância, ou seja, um miRNA pode ter múltiplos alvos e vários miRNAs podem atuar em um mesmo alvo. Além disso, a diversidade genética dos tumores torna difícil entender o papel específico de cada miRNA. Alguns miRNAs podem agir como promotores do câncer em certos tipos de tumor, mas como supressores de tumor em outros. Por exemplo, o miR-29 pode ser supressor de tumor em tumores pulmonares, mas atuar como oncogene no câncer de mama. O miR-26a é um supressor de tumor no hepatocarcinoma, mas pode promover a metástase em células de câncer de pulmão. Essas complexidades tornam a pesquisa dos miRNAs e sua relação com o câncer mais desafiadora (Jansson; Land, 2012).

1.2. Câncer Hereditário

1.2.1. Aspectos Gerais

O que difere um câncer sem fator hereditário e um com fator hereditário? Bom, sua localização. Como já foi explicado, o câncer se caracteriza por mutações em células do corpo humano. A origem da mutação é um fator crucial para classificar o câncer e, especialmente, para determinar quais exames investigatórios e tratamentos que são mais adequados (Faria, 2022).

Quando a mutação acontece em células somáticas (mutações esporádicas), que são todas as células do nosso corpo exceto os gametas, não será transmitida dos pais para os

filhos. Já quando a mutação ocorre em células germinativas (óvulos e espermatozóides), pode ser transmitida diretamente de um pai/mãe para um filho no momento da concepção. Conforme o embrião se desenvolve, a variante patogênica é replicada em todas as células do corpo, incluindo as células germinativas do bebê. Cânceres causados por variantes patogênicas na linhagem germinativa são chamados de herdados ou hereditários. Mais de 50 síndromes de câncer hereditário foram identificadas, como a síndrome de câncer de mama e ovários hereditários (Faria, 2022).

O INCA afirma que casos de cânceres associados a fatores hereditários, correspondem a cerca de 5% a 10% de todos os casos no Brasil e enfatiza que alguns dos tipos de cânceres hereditários mais frequentes são: no intestino, sarcomas e o câncer de mama (INCA, 2022).

As síndromes de câncer hereditário são condições genéticas em que ocorre uma maior prevalência de neoplasias malignas em membros de uma mesma família. Essas síndromes são transmitidas verticalmente, de uma geração para outra, seguindo um padrão de herança mendeliano bem definido, geralmente do tipo autossômico dominante. Isso significa que há um risco de transmissão de 50% para a descendência em cada gestação, independentemente do sexo. Além disso, as síndromes de câncer hereditário apresentam uma alta taxa de penetrância, o que significa que os indivíduos portadores da mutação têm um risco elevado de desenvolver lesões associadas à síndrome ao longo de toda a vida (Dantas *et.al.*, 2008).

Algumas características estão associadas ao câncer hereditário, como o diagnóstico em idade precoce, a ocorrência de neoplasias múltiplas em um mesmo indivíduo, vários membros da família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas, e acometimento de gerações múltiplas da família (Dantas *et.al.*, 2008).

Existem cerca de 50 síndromes genéticas hereditárias relacionadas ao câncer. Pessoas com essas síndromes têm um risco significativamente maior de desenvolver certos tipos de câncer em comparação com a população em geral. Esses cânceres geralmente são mais agressivos e podem surgir em idades mais jovens. Identificar mutações genéticas nessas síndromes nos ajuda a entender melhor como a doença se desenvolve, possibilitando melhores opções de tratamento e medidas preventivas para pacientes e suas famílias com risco aumentado (Konzen *et.al.*, 2013).

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) reconheceu a importância da predisposição genética herdada na prática clínica do câncer e, em 1996, publicou recomendações sobre aconselhamento e testes genéticos específicos. Desde então, novos estudos estão sendo conduzidos para entender melhor como aplicar esses testes em pessoas

em risco. As principais Síndromes de Câncer Hereditário estão reunidas no quadro 1 (Konzen *et.al.*, 2013).

Quadro 1. Síntese dos principais tipos de câncer hereditário em todo o mundo.

Síndrome	Transmissão	Gene Comprometido	Incidência	Principais Tumores Associados	Aspectos Relevantes
Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)	autossômica dominante	APC	1/5.000 a 1/10.000	Colorretal (CCR)	Risco de CCR próximo a 100%.
Gardner	autossômica dominante	APC	3.2/100.000	CCR	Subtipo de PAF. Manifestações extraintestinais associadas.
Lynch	autossômica dominante	MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2	3% dos Cânceres colorretais aproximadamente e entre 1/2000 e 1/660	CCR Endométrio	Risco de CCR entre 25 -74% e endométrio 30- 70%. Idade média ao diagnóstico: 45 anos.
Neoplasia Endócrina Múltipla (Tipo 1 e 2)	autossômica dominante	MEN1, RET	1/100.000 (MEN1), 1/30.000 (MEN2)	Paratireóide; Ilhotas; Pancréaticas; Hipófise	Acomete paciente em torno dos 50 anos.
Von Hippel Lindau	autossômica dominante	VHL	1/36.000	Carcinoma de células renais; Feocromocitoma	Risco de Carcinoma de células renais de aproximadamente 40%
Câncer de mama e ovário hereditário	autossômica dominante	BRCA 1, BRCA 2	1/500 a 1/1000	Mama; Ovário	Risco de câncer de Mama de 85- 90% durante a vida e de câncer de ovário de aprox. 40%
Birt-Hogg-Dubé	autossômica dominante	FLCN	RARA	Câncer Renal	Presença de lesões dermatológicas e cistos pulmonares
Cowden	autossômica dominante	PTEN	1/200.000	Mama; Tireóide; Útero	Presença de lesões mucocutâneas
Melanoma Maligno Familiar	autossômica dominante	CDKN2A, CDK4 MC1R	desconhecida	Melanoma	Risco de Melanoma: 24% aos 70 anos E 28% aos 80 anos.

Fonte: Konzen *et.al.*, 2013

1.3. Câncer de mama

É uma doença causada pela multiplicação desordenada de células da mama, e essa multiplicação anormal acaba formando um tumor com potencial de invadir outros órgãos, acontecendo assim, metástase (Ministério da Saúde, 2022). No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é disparado o mais prevalente entre as mulheres de todas as regiões, apresentando taxas mais elevadas nas áreas Sul e Sudeste. Para o ano de 2023, as projeções indicam a ocorrência de 73.610 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência ajustada de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022).

As taxas de incidência elevadas e o número estimado de novos diagnósticos têm relevância significativa para avaliar a extensão da enfermidade no território. A correção dos valores com base na faixa etária viabiliza comparações entre os diversos estados, neutralizando o impacto das discrepâncias na composição etária entre eles. A tabela 1 exibe as taxas elevadas e ajustadas de incidência por regiões, estados e também pelo Distrito Federal (INCA, 2022).

Tabela 1. Taxas brutas e ajustadas de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2023, segundo país, regiões e Unidades da Federação.

Região	Nº casos	Taxa bruta	Taxa ajustada
Região Norte	2.410	24,99	27,73
Acre	100	22,21	26,20
Amapá	80	16,58	20,04
Amazonas	500	22,77	28,34
Pará	1.020	22,83	23,88
Rondônia	320	35,33	36,99
Roraima	70	22,09	27,73
Tocantins	320	38,58	35,72
Região Nordeste	15.690	52,20	42,11
Alagoas	690	39,23	34,89
Bahia	4.230	54,35	43,28
Ceará	3.080	63,92	54,13

Maranhão	1.060	28,76	28,29
Paraíba	1.180	55,40	41,37
Pernambuco	2.880	56,58	46,40
Piauí	860	50,31	41,89
Rio Grande do Norte	1.140	61,61	50,11
Sergipe	570	46,42	42,11
Região Centro-Oeste	4.950	57,28	47,30
Distrito Federal	1.030	62,70	49,76
Goiás	1.970	52,74	45,63
Mato Grosso	1.070	57,70	47,51
Mato Grosso do Sul	910	62,22	47,10
Região Sudeste	39.330	84,46	52,83
Espírito Santo	900	42,20	32,94
Minas Gerais	7.670	69,80	49,28
Rio de Janeiro	10.290	111,83	70,57
São Paulo	20.470	84,43	56,37
Região Sul	11.230	71,44	41,06
Paraná	3.650	60,76	41,06
Rio Grande do Sul	3.720	62,67	36,60
Santa Catarina	3.860	102,12	74,79
Brasil	73.610	66,54	41,89

Fonte: INCA, 2022.

Devido a grande incidência de casos da doença, pesquisadores e cientistas estudam ano após ano a doença, e a partir destes estudos foi descoberto que existem diversos fatores de risco (Sartori; Basso, 2019). O *World Cancer Research Fund* (WCRF) e o *American Institute for Cancer Research* (AICR) realizaram uma investigação sobre os fatores associados ao câncer de mama, conforme as evidências científicas disponíveis até 2007. Nestes estudos foi observado que há diversos fatores que aumentam o risco de ter câncer de mama e entre eles é bom destacar, o histórico de amamentação (mulheres que não amamentam têm mais risco de adquirir neoplasia maligna), ingestão de bebida alcoólica (o etanol pode agir como

carcinogênico, aumentando a permeabilidade da membrana celular a carcinógenos, inibindo a detoxificação dos mesmos pelo fígado, prejudicando o metabolismo de nutrientes e induzindo ao estresse oxidativo), pouca atividade física (fazer atividade física tem diversos benefícios como a redução do processo inflamatório), e até ganho de peso. Por causa destas descobertas, estas duas instituições afirmam que são necessários mais estudos sobre o assunto futuramente e concluíram que a maioria dos casos estudados para a pesquisa é que as condições ambientais influenciam bastante além de fatores genéticos (Inumarú; Silveira; Naves, 2011).

Outro fator muito importante envolvendo o câncer de mama é sua detecção. O diagnóstico se fundamenta principalmente na mamografia, cuja eficácia é cientificamente comprovada na detecção de lesões pequenas e impalpáveis, além de estágios iniciais da doença. É crucial destacar a importância da detecção precoce, alinhada com a legislação brasileira nº 11.664, que estipula o direito de todas as mulheres com mais de 40 anos de realizar anualmente a mamografia como rastreamento para o câncer de mama (Sartori; Basso, 2019).

O câncer de mama requer tratamento coordenado por uma equipe de especialistas, abordando todas as necessidades da paciente. Opções terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Decisões de tratamento levam em conta estágio, tamanho do tumor, tipo histológico, *status* linfonodal, receptores hormonais, menopausa e condições clínicas. Geralmente, são empregados dois ou três métodos combinados e os três métodos de tratamentos mais conhecidos são: a abordagem cirúrgica; que consiste na retirada do tumor nos estágios iniciais, a quimioterapia; que pode ser empregada para diminuir o tamanho do tumor antes da cirurgia conservadora, permitindo a preservação da mama e a radioterapia, que busca destruir as células cancerígenas ou impedir que elas se multipliquem, impossibilitando o crescimento do tumor (Sartori; Basso, 2019).

1.3.1. Câncer de Mama Hereditário

Angelina Jolie é uma atriz e diretora muito conhecida mundialmente, que em 2013 chamou muita atenção por causa de uma carta escrita pela atriz e publicada pelo jornal americano *The New York Times* (NYT), intitulada *My Medical Choice*. Na carta Jolie falava que precisou passar por um procedimento cirúrgico, que envolvia a retirada total das glândulas mamárias (mastectomia) (Emboava, 2015). Ela também revelava o motivo por trás de sua decisão. Segundo a atriz, seus médicos descobriram que ela tinha um "defeito" no gene

chamado *BRCA1* e por isso ela tinha 87% de chances de desenvolver câncer de mama, e 50% de ter câncer no ovário. Por causa dessa enorme chance de desenvolver futuramente um câncer de mama, ela optou pela prevenção e retirou suas glândulas mamárias. Angelina explica o porquê de sua escolha: “Minha mãe lutou contra o câncer por quase uma década e morreu aos 56, quando soube que essa era minha realidade, decidi ser proativa e minimizar o risco o quanto podia. Tomei a decisão de ter uma dupla mastectomia preventiva”, diz a atriz e completa: “Comecei com os seios, já que meu risco de câncer de mama é mais alto que meu risco de câncer no ovário, e a cirurgia é mais complexa” (G1, 2013).

Margari (2008) afirma que aproximadamente 10% dos casos de câncer de mama são causados por fatores hereditários. O câncer de mama hereditário é autossômico dominante e sua pesquisa se concentra em explicar como o câncer de mama hereditário está associado a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (Margari, 2008).

Em outro artigo intitulado ‘Genética do Câncer Hereditário’, escrito por Dantas e colaboradores (2008), é explicado que o câncer de mama apresentou uma taxa de mortalidade de 10,44 mortes para cada 100 mil mulheres no Brasil, no período de 2002 a 2004. Neste artigo é reafirmado que existem múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer mamário e entre estes fatores, deve ser prestada atenção nos casos de pessoas que têm familiares próximos que tenham sido afetados por esta enfermidade, e enfatiza que este último fator deve ser visto como o mais importante. Os principais causadores do câncer de mama hereditário são mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (Dantas *et.al.*, 2008).

Sobre os genes *BRCA1* e *BRCA2* e as mulheres afetadas pelo câncer de mama podemos afirmar:

Mulheres com mutações do *BRCA1*, que está localizado no locus 17q21, apresentam 87% de chance de desenvolver carcinoma de mama e 40% a 60% de chance de desenvolver um carcinoma de ovário durante toda a vida, e 65% de chance de desenvolver um segundo carcinoma mamário se viverem até 70 anos. Mulheres com mutação em *BRCA2*, localizado em 13q12-13, possuem cerca de 85% de chance de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida. (Dantas, *et al.*, 2008, pg 269).

Este trabalho busca procurar o máximo de informações e fazer uma revisão da literatura acerca da hereditariedade do câncer de mama, enfatizando os principais genes envolvidos, sua letalidade, métodos diagnósticos e ainda quais fatores podem causar o câncer

de mama, além dos fatores genéticos. Conhecer quais os fatores de risco do câncer de mama tem uma enorme importância pois esta doença é considerada um problema de Saúde Pública Mundial, aprofundar as causas e tratamentos sobre esta enfermidade é uma forma de diminuir seus casos, principalmente os mortais (Inumarú; Silveira; Naves, 2011).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Atualizar o estado da arte sobre o câncer de mama hereditário no Brasil.

2.2. Objetivos Específicos:

- Determinar a discussão sobre o câncer hereditário em pacientes no Brasil;
- Identificar os registros de casos de câncer de mama hereditário no Brasil;
- Analisar as abordagens utilizadas para diagnóstico e tratamento do câncer de mama hereditário;
- Realizar busca bibliográfica em diferentes repositórios, artigos que abordem a temática do câncer de mama hereditário;
- Discutir a importância desse assunto e a realização do trabalho de TCC no contexto em que o Câmpus está inserido.

3. METODOLOGIA

Há diversos caminhos para se refletir e começar a produção de um conhecimento de uma determinada área. Neste trabalho, foi escolhido a partir de uma escassez de dados no Goiás e no município de Águas Lindas de Goiás acerca do assunto, fazer uma revisão e atualização do estado da arte sobre o câncer de mama hereditário no Brasil. Para fazer esta coleta decidiu-se usar informações publicadas entre os anos de 2007 a 2023 em plataformas que unem diversos artigos publicados como o Google Acadêmico e o *Scielo*, usando o método booleano com os termos Hereditariedade AND do Câncer de Mama AND no Brasil e Câncer

AND de Mama AND Hereditário. A partir destes artigos salvos foi se construindo o projeto buscando unir as principais informações sobre o câncer de mama hereditário no Brasil.

A revisão bibliográfica integrativa, seguindo a abordagem de Marconi e Lakatos (2003), desempenha um papel crucial na pesquisa científica. Ela transcende a mera compilação de estudos, buscando integrar e sintetizar informações de maneira abrangente. Ao adotar esse método, os pesquisadores podem analisar criticamente o conhecimento existente, identificar lacunas e propor novas perspectivas. Marconi e Lakatos ressaltam a importância de uma abordagem sistemática, guiada por uma pergunta de pesquisa clara, para assegurar a relevância e coerência na revisão. Assim, a revisão bibliográfica integrativa não apenas consolida informações, mas também contribui para o avanço do entendimento em uma área específica, fundamentando de maneira robusta o desenvolvimento de novas investigações.

Ainda segundo os autores, a pesquisa bibliográfica integrativa compreende a exploração abrangente de todo o material bibliográfico previamente publicado relacionado a um determinado tópico de estudo. Esse material pode abranger diversas formas, tais como publicações isoladas, boletins, periódicos, livros, jornais, pesquisas, monografias, teses e recursos cartográficos, entre outros. Além disso, a pesquisa bibliográfica também engloba fontes de informação verbal, como transmissões radiofônicas, gravações em fita e recursos audiovisuais, como filmes e programas de televisão.

Dessa forma, a pesquisa utilizou dados e informações para analisar a conexão entre o câncer de mama e a hereditariedade como um possível fator contribuinte para seu surgimento. O objetivo subjacente à pesquisa bibliográfica reside em estabelecer um elo direto entre o pesquisador e a gama de materiais publicados. Essas fontes documentais podem seguir diversos protocolos (Marconi; Lakatos, 2003). Com essa intenção, buscou-se estruturar o conhecimento já disseminado a fim de incorporar as reflexões individuais e distintas do pesquisador engajado neste estudo.

Nessa perspectiva, com o propósito de abordar adequadamente o foco e a indagação deste estudo, foram adotadas as etapas da pesquisa bibliográfica integrativa conforme preconizadas por Marconi e Lakatos (2003), as quais são apresentadas a seguir no quadro 2:

Quadro 2- Etapas da pesquisa bibliográfica integrativa apresentadas por Marconi e Lakatos (2003).

Escolha do tema	É o assunto que se deseja desenvolver, em que é selecionado de acordo com as inclinações e com as qualificações pessoais de quem se propõe a elaborar um trabalho científico, encontrando um objeto que mereça ser investigado cientificamente.
Elaboração do plano de trabalho	Deve-se observar a estrutura de todo o trabalho científico. Essa etapa refere-se ao levantamento bibliográfico preliminar, com delimitação clara dos descritores ou das palavras a serem empregadas.
Identificação	É a fase de reconhecimento do assunto referente ao tema de estudo, onde é feita a busca de catálogos com relação a esse tema e o levantamento dos assuntos abordados nesses catálogos, podendo ser pelo sumário, índice ou resumo das obras.
Localização	Após o levantamento bibliográfico, com a identificação das obras que interessam, passa-se à localização destas nas bases de dados disponíveis para busca.
Compilação	É a reunião sistemática do material.
Fichamento	É a transcrição dos dados das fontes de referência em fichas, com o máximo de exatidão e cuidado. A ficha permite a ordenação do assunto e também leva o indivíduo a pôr ordem em seu material, o que facilita o desenvolvimento das atividades.
Análise e interpretação	A análise e interpretação são a crítica do material bibliográfico. Deve-se levar em consideração que os dados por si só não dizem nada, é preciso que o cientista os interprete, ou seja, seja capaz de expor seu verdadeiro significado e compreender as conclusões mais amplas que podem conter.
Redação	A redação da pesquisa bibliográfica varia de acordo com o tipo de trabalho científico que se deseja apresentar, no caso desta pesquisa foi produzido um TCC.

Fonte: Elaboração da própria pesquisa.

A pesquisa foi realizada usando o Google Acadêmico e o *Scielo*, onde foi feita uma busca minuciosa e refinada como foco de obter artigos científicos que abordassem a hereditariedade do câncer de mama de forma bem completa, discutindo os genes envolvidos, tratamento, prevenção, estatísticas de casos e pesquisas acerca do assunto no Brasil. Alguns estudos também se referiam ao câncer de mama não hereditário pois foi levantada uma discussão sobre ele nos objetivos.

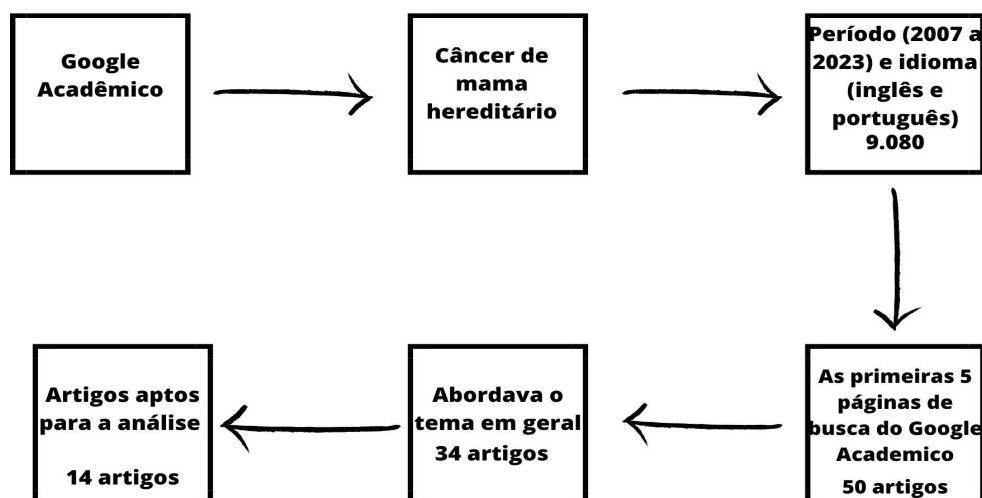
Além do mais, a pesquisa foi refinada com a escolha dos idiomas inglês e português, assim como artigos publicados entre os anos de 2007 e 2023. A determinação desse intervalo de publicações foi realizada visando a inclusão de artigos mais contemporâneos relacionados

ao tópico. Os critérios de exclusão compreenderam artigos com disponibilidade limitada e aqueles que não abordavam o assunto câncer de mama hereditário.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica contemplou, a busca (figura 4), que gerou no Google Acadêmico 9.080 artigos e no Scielo 1 artigo. O refinamento foi realizado por idioma, o que resultou em 3.660 artigos em português e 5.420 artigos em inglês no Google Acadêmico. O único artigo no *Scielo* está em português e depois de uma leitura extensa deste artigo que estava no *Scielo*, percebeu-se que ele não se encaixava nos critérios de seleção determinados. Os artigos encontrados na primeira pesquisa nas 2 plataformas englobavam todos os trabalhos sobre câncer de mama. Posteriormente a pesquisa foi refinada de acordo com o assunto, ou seja, a hereditariedade do câncer de mama. Foi realizada uma filtragem de acordo com as informações desejadas: Genética do câncer de mama, Fatores de risco da doença ligada à hereditariedade, formas de prevenção câncer hereditário, mapeamento genético, *BRCA1* e *BRCA2*, além desses fatores, foi adotado como critério se esses artigos eram escritos no Brasil pois o foco principal deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica do assunto no Brasil. Ao final deste procedimento a filtragem resultou em 14 artigos que foram utilizados para discussão do assunto. Os artigos obtidos foram organizados na tabela 2, de acordo com as principais informações sobre o assunto.

Figura 4. Fluxograma da estratégia de busca bibliográfica dos artigos na base de dados.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Tabela 2- Apresentação dos artigos selecionados a partir da estratégia de busca e fichamento dos principais resultados.

Nº:	Título	Autores	Periódicos (vol., nº, p., ano)	Principais Considerações
1	Utilização dos marcadores moleculares BRCA1 e BRCA2 no prognóstico de câncer de mama hereditário	LOPES, Lisiane; BRAGA, Jacqueline	Revista Eletrônica Atualiza Saúde, v.8, nº8, p.06-16, jul.2018	Discute a importância de conhecer quais são os genes envolvidos no câncer de mama hereditário e o aconselhamento genético.
2	Relações genéticas e medidas socioeducativas para a prevenção dos carcinomas mamários	ZEITUNE, Mônica et.al	Revista Saúde e Pesquisa, v.6, nº2, p.287-293, maio/ago.2013	Apresenta recomendações técnicas referentes à prevenção primária, à detecção precoce e ao diagnóstico do carcinoma mamário.
3	Prevalência da mutação BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil	GOMES, Magda et.al.	Revista Brasileira de Oncologia Clínica, v.8, nº27, jan-mar.2011	Procura estimar a proporção de câncer de mama relacionado à mutação do BRCA1 e BRCA2 em uma população de pacientes portadores de câncer de mama escolhidos aleatoriamente no Rio de Janeiro. Foram avaliadas 402 mulheres com diagnóstico de câncer de mama
4	Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas relações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos	DE PAULA, Leonardo et.al.	Estudos, v.37, nº11/12, p.837-850, nov-dez.2010	Traz informações acerca do câncer de mama esporádico e câncer de mama hereditário e a importância dos genes BRCA1 e BRCA2 na detecção do câncer de mama.
5	Oncogenética: Diagnóstico de câncer de mama por sequenciamento genético	VAZ, Aline et.al.	Universidade Anhembi Morumbi, Trabalho de Conclusão de	Procura explicar a importância do auxílio de testes genéticos através da



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
GOIÁS CÂMPUS ÁGUAS LINDAS
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

			Curso, Biomedicina- 2022/2	biologia molecular pois a partir deles é possível identificar alterações genéticas de maneira precoce, proporcionando estabelecer o risco para um possível desenvolvimento do câncer.
6	Mutações genéticas ligadas ao câncer de mama hereditário	PEREIRA, Ashley et.al.	Anais de Iniciação Científica, v. 20, n. 20, 2023	Tem como objetivo descrever algumas mutações genéticas e sua relação com o câncer de mama hereditário.
7	Mutações em BRCA1 e BRCA2 e sua relação com o câncer de mama	MARQUES, Cláudia; MATTOS, Carolina	Ciências da saúde e suas descobertas científicas	Analisa a relação das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 com câncer de mama, bem como as funções principais que eles exercem, a fisiopatologia envolvida na mutação, a relevância dos testes genéticos e estratégias preventivas.
8	Mutação nos genes BRCA1 e 2 e os riscos para câncer de mama	PEREIRA, Thatiana et.al	Revista Caderno de Medicina, v.2, nº2, p.63-70, 2019	Procura avaliar os riscos relacionados ao câncer de mama em pacientes mulheres que nunca portavam a doença anteriormente e que tem conhecidamente a mutação de BRCA1 ou BRCA2 pessoal ou familiar.
9	Genética do câncer de mama hereditário	MARAFON, Cleidimar	Revista Ciência Medicina Biologia, v.6, nº1, p.86-90, jan-abr, 2007	Mostra a importância dos genes BRCA em: checkpoints do ciclo celular, o papel dos genes BRCA no reparo da dupla fita do DNA e a relação entre o gene TP53 e os genes BRCA.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
GOIÁS CÂMPUS ÁGUAS LINDAS
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

10	Conhecimento sobre câncer de mama e câncer de mama hereditário entre enfermeiros em um hospital público	PROLLA, Carmen et.al.	Revista Latino-Americana Enfermagem, v.23, nº1, p.90-97, jan-mar, 2015	Avalia os conhecimentos de enfermeiros envolvidos nos cuidados de pacientes oncológicos em um hospital público universitário, em relação ao câncer de mama e ao câncer de mama hereditário e verificar o uso de tais conhecimentos em sua prática diária.
11	Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco	MICHELI, Rodrigo et.al.	Revista Brasileira Mastologia, v.23, nº2, p.53-58, 2013	Tras formas que pacientes com alto risco de desenvolver câncer de mama hereditário podem descobrir e tratar a doença.
12	Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura	CASTRALLI, Heloísa,; BAYER, Valéria	Brazilian Journal of Health Review, v.2, nº3, p.2215-2224, mar-abr, 2019	Procura através de um revisão bibliográfica, explicar a etiologia genética do câncer de mama por mutação em BRCA, associando estudos contemporâneos e prévios conceitos teóricos.
13	A aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento da terapia alvo	DE LIMA PANTOJA, Rebeca et.al.	Research, Society and Development, v. 11, n. 10, 2022	Traz a partir de uma revisão atualizada da literatura a importância da utilização do mapeamento genético na prática oncológica, além de evidenciar a necessidade da compreensão dos aspectos genéticos para direcionamento da terapia personalizada e o acompanhamento clínico no câncer de mama.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
GOIÁS CÂMPUS ÁGUAS LINDAS
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

14	Mastectomia profilática na prevenção do câncer de mama em mulheres com mutação no gene BRCA1: revisão integrativa	LOPES, Laiane et.al.	Revista Científica Multidisciplinar, v.3, nº3, p. 1-12, 2022	Analisa as evidências científicas acerca do uso da mastectomia profilática para prevenção do câncer de mama em pacientes diagnosticadas com mutação no gene BRCA1.
----	---	----------------------	--	--

Fonte: Elaboração da própria pesquisa.

No Brasil, o câncer de mama é o tumor mais comum entre mulheres nas regiões Sudeste (taxa de 69 por 100.000), Sul (taxa de 65 por 100.000), Centro-Oeste (taxa de 48 por 100.000) e Nordeste (taxa de 32 por 100.000). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as projeções para 2012-2013 indicavam que seriam identificados cerca de 52.680 novos casos de câncer de mama feminino, correspondendo a aproximadamente 52 casos por 100.00 mulheres. Embora seja geralmente de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente, o câncer de mama ainda apresenta uma taxa de mortalidade significativa no Brasil. Esta alta taxa de mortalidade é possivelmente devida ao fato de que a doença frequentemente é diagnosticada em estágios avançados. Além disso, diversas barreiras de acesso ao diagnóstico e tratamento são identificadas, especialmente para mulheres que dependem do Sistema Público de Saúde (Prolla *et al.*, 2015).

O câncer de mama é atualmente atribuído a diversos fatores, incluindo distúrbios hormonais (fatores endócrinos), influências ambientais, exposição a agentes biológicos, físicos e químicos, além de estilo de vida como sedentarismo e consumo de álcool. No entanto, os fatores genético-hereditários têm uma rastreabilidade menos clara devido à sua natureza. De acordo com o INCA, aproximadamente 5 a 10% dos casos possuem origem hereditária. Os principais genes envolvidos nesse contexto são *BRCA1* e *BRCA2*, conhecidos como supressores de tumor. Pacientes predispostos a riscos hereditários são identificados por mutações em um de seus alelos (Pereira *et al.*, 2023).

Segundo Zeitune e colaboradores (2013), a história familiar da doença é, indiscutivelmente, um fator epidemiológico de risco amplamente reconhecido. Conforme mencionado, entre 5% e 10% de todos os casos de câncer de mama têm uma ligação com mutações genéticas hereditárias, manifestando-se de maneira proeminente em mulheres

jovens. Além disso, a análise do histórico familiar frequentemente revela a presença de diversos outros casos da doença, exibindo particularidades específicas. Entre essas particularidades, podemos destacar a identificação de parentes afetados em três gerações consecutivas, dois ou mais parentes de primeiro grau diagnosticados com a doença antes da menopausa, ocorrências de câncer de mama em ambos os seios e casos em homens. A existência de pelo menos uma destas características dentro de um mesmo grupo familiar sugere a existência de um componente genético hereditário que aumenta a predisposição à doença (Zeitune *et al.*, 2013).

A pesquisa genética é conduzida com base no histórico pessoal de câncer, além de outros fatores. Em casos onde não há histórico pessoal de câncer, ela é realizada nos seguintes cenários:

1. Quando há parente com mutação genética conhecida, ou dois ou mais cânceres de mama primários em um único indivíduo, ou dois ou mais casos de câncer de mama no mesmo lado da família, com pelo menos um caso diagnosticado até 50 anos de idade, ou câncer de ovário, ou câncer de mama em homem.
2. Quando existe parente de primeiro ou segundo grau com câncer de mama diagnosticado até 45 anos.
3. Em situações com histórico familiar de três ou mais casos de câncer de mama, bem como outros tipos de câncer (Pereira *et al.*, 2019).

No Brasil, a realização de painéis multigênicos é limitada devido à cobertura por seguradoras e pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A Agência Nacional de Saúde Suplementar restringe os exames moleculares aos genes *BRCA1* e *BRCA2* (Pereira *et al.*, 2019).

Pesquisadores identificaram dois genes específicos, denominados *BRCA1* e *BRCA2*, cujas mutações desempenham um papel significativo no desenvolvimento do câncer de mama. Frequentemente, as mutações nesses genes, acarretam um risco substancialmente elevado de desenvolver a doença, sendo que metade dos casos se manifesta antes dos 50 anos de idade. No entanto, é importante ressaltar que apenas uma em cada 1000 mulheres exibe esse padrão de mutação (Zeitune *et al.*, 2013).

Na formação de câncer, a capacidade protetora do material genético é prejudicada por danos causados por substâncias químicas, fatores físicos ou microrganismos. Isso acontece principalmente devido a um aumento no número de mutações causadas por variações em

sequências genéticas individuais e pequenas alterações em partes dos cromossomos (Castralli; Bayer, 2019).

No entanto, estudos mostram que as mutações específicas variam entre diferentes grupos étnicos em todo o mundo, incluindo diferentes regiões do Brasil. No tratamento do câncer de mama relacionado a questões genéticas, há um foco em medicamentos que inibem as enzimas PARP. Essas enzimas ajudam a reparar erros no DNA e são importantes para a sobrevivência de tumores com falhas em mecanismos de reparo genético (Castralli; Bayer, 2019).

Na avaliação do câncer de mama, tradicionalmente consideramos fatores como o grau de diferença das células, o tamanho do tumor, se ele se espalhou para as axilas e se invadiu vasos linfáticos. Além disso, ao observar o quadro geral com análises imunohistoquímicas, classificamos o câncer com base na presença ou ausência de marcadores específicos: receptores de estrogênio, receptores de progesterona e a proteína HER2. Isso leva a diferentes subtipos de câncer de mama, cada um com características distintas. Além disso, outros componentes moleculares também são observados, como o receptor EGFR e proteínas como a Ki-67. Entre esses subtipos, o subtipo luminal A tem uma perspectiva melhor em termos de prognóstico, enquanto o subtipo triplo negativo, que não possui receptores hormonais, é mais desafiador de tratar e geralmente requer quimioterapia (Castralli; Bayer, 2019).

No contexto de casos hereditários de câncer de mama, as mutações em genes como *BRCA1* e *BRCA2* correspondem à maioria dos diagnósticos. Outros genes, como *TP53*, *PTEN* e *STK11*, também podem estar envolvidos, mas são mais raros. Situações que indicam uma possível herança genética incluem o câncer se desenvolvendo em pessoas jovens, várias pessoas na mesma família sendo afetadas e casos bilaterais (afetando ambos os seios) ou multifocais. O desenvolvimento do câncer de mama varia entre as mutações em BRCA, com *BRCA1* mostrando maior risco, especialmente em relação a hormônios como o estrogênio. Por outro lado, *BRCA2* está associado a uma variedade maior de tipos de câncer, incluindo órgãos digestivos como estômago, pâncreas e vesícula biliar. Em casos de mutação em *BRCA1*, é comum observar tumores com grau mais avançado, maior instabilidade genética e mais células em processo de divisão (Castralli; Bayer, 2019).

O avanço na identificação de genes desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce e no tratamento eficaz dos pacientes com câncer de mama. A biologia molecular está em constante desenvolvimento para essa finalidade, potencialmente permitindo a detecção abrangente de alterações genéticas específicas da doença e a oferta de terapias personalizadas

adaptadas a cada paciente. A bioinformática desempenha um papel crucial na identificação e avaliação de marcadores biológicos cancerígenos, incluindo genes como *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *EGFR*, *MAPK1*, *EP300*, *SRC* e *CDK2*, entre outros. Essa abordagem não só esclarece a patogênese do câncer de mama, mas também oferece possíveis marcadores prognósticos e alvos terapêuticos. Embora a aplicação da farmacogenética para prever prognósticos terapêuticos ou orientar terapias individuais no câncer de mama ainda não seja comum na prática clínica, é uma ferramenta promissora para o futuro. Requer estudos abrangentes de múltiplos genes, levando em consideração os efeitos combinados na eficácia e toxicidade dos medicamentos, visando aplicações terapêuticas mais precisas (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

4.1. Genes *BRCA1* e *BRCA2*

O gene *BRCA1*, mapeado em 1994 no cromossomo 17, e o gene *BRCA2* foi identificado no ano posterior, mapeado no cromossomo 13, são genes de predisposição ao câncer de mama. Eles atuam como supressores tumorais, inibindo indiretamente o ciclo celular e o crescimento canceroso. As proteínas codificadas por esses genes têm funções importantes na resposta a danos no DNA e na reparação do mesmo (Lopes; Braga, 2018).

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* estão envolvidos na preservação da integridade do material genético, atuando para evitar o desenvolvimento de cânceres. Quando ocorrem mutações nesses genes, sua função protetora do DNA é prejudicada, permitindo o surgimento de tumores e aumentando a suscetibilidade à carcinogênese, especialmente em relação ao câncer de mama e ovário. A herança desses genes pode ocorrer tanto da mãe quanto do pai, e os filhos de um indivíduo portador de mutações nesses genes têm 50% de probabilidade de herdar a mutação. Estudos destacam que essas mutações são associadas a um risco significativo de câncer de mama e ovário, com famílias com histórico de câncer de mama mostrando que 52% dos casos estão relacionados ao *BRCA1* e 32% ao *BRCA2*. Em famílias com histórico de câncer de mama e ovário, esses números sobem para 84% associados ao *BRCA1* e 14% ao *BRCA2* (Pereira *et al.*, 2023).

A proteína BRCA1 age ativando pontos de checagem e reparação do DNA, enquanto o BRCA2 é crucial para a recombinação homóloga. Durante o desenvolvimento embrionário, mutações homozigotas no gene *BRCA1* são letais, enquanto mutações em ambos os alelos do *BRCA2* podem causar anemia de Fanconi ou morte embrionária (Lopes; Braga, 2018).

As proteínas BRCA1 e BRCA2 desempenham papéis vitais em vários processos celulares, incluindo controle do ciclo celular, reparo de lesões no DNA e regulação transcricional. A relação funcional entre BRCA1, receptores de estrogênio e proteína p53 é sugerida. BRCA1 interage com a proteína RB para paralisar o ciclo celular na fase G1/S e também interage com a proteína p53 para controlar o *checkpoint* G1/S (Lopes; Braga, 2018).

Esses genes também estão envolvidos na reparação de quebras de dupla fita no DNA durante as fases S e G2 do ciclo celular, essencial para manter a replicação precisa. BRCA2 é importante na recombinação homóloga em interação com a proteína RAD51 (Lopes; Braga, 2018).

Mutações nos genes *BRCA2* em células tumorais influenciam a sobrevivência, susceptibilidade e início do tumor. Perda da função de BRCA2 leva à instabilidade genética, afetando *checkpoints* do ciclo celular e causando proliferação descontrolada e crescimento invasivo, típicos de cânceres (Lopes; Braga, 2018).

O câncer de mama hereditário é autossômico dominante. Portadores da mutação têm 50% de risco de transmiti-la aos descendentes, mas a mutação não garante o desenvolvimento do câncer. No entanto, a mutação aumenta o risco (85%) de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. Cerca de 30% dos cânceres hereditários de mama e ovário podem ser atribuídos aos genes *BRCA1* e *BRCA2* (Lopes; Braga, 2018).

4.1.1. Importância dos genes *BRCA1* e *BRCA2* nos *checkpoints* do ciclo celular

O câncer pode ser interpretado como uma condição do desequilíbrio no ciclo celular, tornando-se uma das irregularidades mais frequentes durante o processo de desenvolvimento tumoral. O ciclo celular, cuidadosamente regulado, é monitorado por diversos pontos de controle que avaliam o estímulo de crescimento externo, tamanho celular e integridade do DNA (Marafon, 2007).

O processo de replicação do DNA, transcrição, mecanismos de correção do DNA e os pontos de controle no ciclo celular requerem supervisão constante para assegurar sua execução precisa. Estes processos colaboram para a sobrevivência celular após danos no material genético, salvaguardando a integridade cromossômica. Evidências sugerem que o gene *BRCA1* desempenha um papel na governança do ciclo celular, monitorando a integridade física do DNA e coordenando a transição do ciclo celular, fundamental para a estabilidade genômica (Marafon, 2007).

Estudos demonstraram que o gene *BRCA1* interage com a forma hipofosforilada da proteína RB durante a transição da fase G1/S, interrompendo a progressão do ciclo celular. Esta proteína interage com complexos CDKs, ligando-se ao fator E2F e prevenindo a entrada das células na fase S. As quinases dependentes de ciclina (CDKs) são catalisadores positivos que impulsionam o ciclo celular, controlando a síntese de DNA e mitose. Sua inatividade contribui para a quiescência, diferenciação e envelhecimento celular (Marafon, 2007).

O gene *BRCA1* pode também interagir com a proteína p53, que controla o ponto de verificação G1/S ativando a proteína p21. A superexpressão de *BRCA1* pode ativar o inibidor CDK, e a p21 se associa ao complexo de ciclina CDK, bloqueando suas atividades essenciais para a transição da fase G1 para S. Isso aponta para o possível envolvimento do gene *BRCA1* no ponto de verificação G1, mediado pela p53/p21. A ausência de *BRCA1* pode reduzir a expressão de p21, comprometendo o ponto de verificação G1/S e permitindo que o DNA danificado prossiga para a próxima fase do ciclo (Marafon, 2007).

A contribuição de *BRCA1* no ponto de verificação G2/M foi examinada *in vitro* usando fibroblastos de camundongos com uma deleção (remoção parcial de um cromossomo ou de um gene) homozigótica no éxon 11 do gene. Enquanto o ponto de verificação G1/S permaneceu intacto, as células mutantes *BRCA1* demonstraram falhas no ponto de verificação G2/M e apresentaram aberrações cromossômicas extensivas (Marafon, 2007).

Comparativamente, não há evidências que sugiram que o gene *BRCA2* esteja diretamente envolvido na regulação do ciclo celular ou em pontos de verificação específicos. Até o momento, o gene *BRCA2* tem sido mais associado ao reparo de DNA. No entanto, a instabilidade resultante da perda da função *BRCA2* poderia desencadear mutações em outros genes, como o *TP53*, levando a disfunções que afetam os pontos de verificação do ciclo celular. Consequentemente, essas observações indicam um papel mais indireto de *BRCA2* na regulação do ciclo celular (Marafon, 2007).

4.1.2. Papel dos genes *BRCA1* e *BRCA2* no reparo da dupla fita do DNA

As quebras na dupla hélice do DNA podem surgir espontaneamente ou ser provocadas por fatores internos ou externos. Para lidar com essa constante ameaça à estabilidade genômica, as células possuem duas vias principais de reparo do DNA: recombinação homóloga (HR) e recombinação não homóloga (NHR). Enquanto a recombinação homóloga envolve a correção de danos genéticos usando um cromossomo homólogo, a recombinação

não homóloga consiste na união direta com uma sequência, homóloga ou não. O papel dos genes *BRCA* na recombinação homóloga e no reparo do DNA é sugerido pela intensa interação bioquímica desses genes com outras proteínas conhecidas por estarem envolvidas nesses processos (Marafon, 2007).

As primeiras indicações de que os genes *BRCA* podem fazer parte das vias de resposta aos danos no DNA vêm da associação deles com a proteína RAD51 humana. A RAD51 é equivalente à proteína RecA da bactéria *Escherichia coli*, que desempenha um papel crucial no reparo das quebras da dupla hélice do DNA dessa bactéria. A RAD51 interage com os genes *BRCA* para formar um complexo estável durante a fase S do ciclo celular e após danos no DNA. Várias evidências apontam para o envolvimento da proteína BRCA1 na recombinação homóloga (Marafon, 2007).

Modelos experimentais desenvolvidos por pesquisadores demonstraram que células-tronco embrionárias com defeitos no gene *BRCA1* em camundongos apresentaram falhas no reparo do DNA por recombinação homóloga. Como resultado, a incapacidade dessas células de reparar tais danos pode levar à instabilidade genética e provavelmente à formação de tumores (Marafon, 2007).

Algumas evidências sugerem que o gene *BRCA1* participa em ambos os processos de recombinação: a homóloga e a não homóloga (NHEJ). Isso se alinha com sua interação com o complexo Rad50/MRE11/NBS1, que desempenha um papel importante nos processos de recombinação do DNA. Por sua vez, a proteína BRCA2 é fundamental para a recombinação homóloga, trabalhando em conjunto com a proteína Rad51. A interrupção no desenvolvimento de embriões de camundongos deficientes em BRCA2, bem como a sensibilidade à radiação e a associação com a proteína Rad51, sugere que o BRCA2 pode atuar como um cofator no reparo das quebras da dupla hélice do DNA, dependente da Rad51 (Marafon, 2007).

Além disso, células com deficiência em Rad51 apresentam um fenótipo semelhante ao das células com deficiência em BRCA2, o que fornece evidências genéticas das interações entre as proteínas BRCA2 e Rad51. Esses eventos são cruciais para a manutenção da divisão celular e da estrutura dos cromossomos (Marafon, 2007).

4.1.3. Relação entre o gene *TP53* e os genes *BRCA1* e *BRCA2*

A proteína p53 é sintetizada a partir do gene *TP53*, localizado no cromossomo 17, e é reconhecida como um fator de transcrição fundamental para a apoptose e a regulação do ciclo celular através de pontos de controle. O gene *TP53* é um supressor tumoral crucial, especialmente envolvido na regulação da transição da fase G1, evitando a entrada na fase S do ciclo celular quando ocorrem danos no DNA. A ausência da p53 coopera significativamente com os genes *BRCA* na promoção do desenvolvimento tumoral (Marafon, 2007).

O gene *BRCA1* e a proteína p53 interagem tanto *in vitro* como *in vivo*, sendo que o produto do gene *BRCA1* estimula a atividade de transcrição da p53. Juntos, eles induzem a apoptose em células cancerígenas, sendo que tumores que possuem mutações em p53 frequentemente demonstram resistência à apoptose. Pesquisas examinaram o mecanismo dessa interação entre p53 e BRCA1 através da criação de embriões de camundongos deficientes em BRCA1. A maioria das fêmeas com deficiência em BRCA1 e portadoras de uma cópia mutante do gene *Trp53* (*Trp53* +/-) desenvolveu tumores mamários com perda da cópia normal do gene em um período de 6 a 12 meses. A presença da mutação heterozigota em *Trp53* diminuiu os níveis de proteína p53, resultando em apoptose atenuada e regulação enfraquecida do ponto de controle G1/S. Além disso, os autores argumentam que isso levou as células mutantes a uma maior proliferação (Marafon, 2007).

Estudos examinaram os efeitos individuais e combinados dos genes *BRCA2* e *p53* na proliferação celular e apoptose durante o desenvolvimento da glândula mamária em camundongos portadores de mutações, quando expostos à radiação. As mutações combinadas nesses dois genes tiveram um impacto mais severo no desenvolvimento da carcinogênese mamária do que mutações isoladas em BRCA2 e p53. Confirmado por modelos animais, pesquisas demonstraram que mutações hereditárias em BRCA2 e p53 interagem de maneira cooperativa na sobrevivência, suscetibilidade e estágios iniciais do desenvolvimento tumoral (Marafon, 2007).

4.2. Câncer hereditário em pacientes no Brasil e registros de casos de câncer de mama hereditário

No contexto brasileiro, a busca por pesquisas que investiguem a testagem genética em mulheres suspeitas de câncer de mama hereditário pode apresentar desafios. A escassez de estudos nesse campo pode estar relacionada a fatores como recursos limitados para pesquisa médica, falta de conscientização sobre a importância da testagem genética e a necessidade de ampla divulgação dos benefícios dessa abordagem. Além disso, possíveis barreiras no acesso a serviços de saúde de qualidade e à infraestrutura adequada para conduzir estudos genéticos podem contribuir para a carência de pesquisas abrangentes nesse âmbito. Para promover avanços nessa área, é fundamental incentivar o desenvolvimento de pesquisas que explorem a testagem genética em mulheres com suspeita de câncer de mama hereditário, a fim de oferecer informações valiosas para o diagnóstico, tratamento e prevenção dessa condição no contexto brasileiro.

Um estudo conduzido por pesquisadores entre fevereiro de 2003 a setembro de 2005 no Rio de Janeiro buscou dados para entender a hereditariedade do câncer de mama no Brasil. O estudo foi feito em pacientes de duas clínicas, o Centro de Tratamento de Tumor em Botafogo no Rio de Janeiro e a clínica de Dr. Roberto Vieira em Copacabana no Rio de Janeiro e um hospital público; Hospital da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Gomes *et al.*, 2011).

O estudo abrangeu diversos aspectos de análise, como dieta, fatores reprodutivos, estilo de vida e hereditariedade. As participantes aprovaram o protocolo e forneceram consentimento informado por escrito. As mulheres foram convidadas a participar de consultas ambulatoriais ou internações hospitalares (Gomes *et al.*, 2011).

De 403 mulheres convidadas, 402 concordaram em participar, com uma exceção que não quis receber resultados de testes genéticos. Entre essas 402 mulheres, todas tinham câncer de mama invasivo, com idades entre 25 e 67 anos, e foram estudadas entre 1978 e 2005. Passaram em média 2.7 anos entre diagnóstico e entrevista. Do grupo, 52% eram do hospital público e 48% de clínicas privadas (Gomes *et al.*, 2011).

Todas foram entrevistadas pessoalmente sobre histórico familiar de câncer, com foco em mama e ovário. Detalhes do tumor, tamanho, linfonodos e grau foram obtidos através de registros médicos. Dos 402 questionários, 381 foram completados com detalhes familiares e

estilo de vida. Em 21 casos, havia informações limitadas, como qual idade a paciente tinha quando recebeu o diagnóstico (Gomes *et al.*, 2011).

Foram realizadas análises genéticas em 402 pacientes suspeitas de câncer de mama hereditário no Brasil, empregando diferentes técnicas laboratoriais. Foram testadas quatro mutações frequentes, bem como exons 11 do *BRCA1* e exons 10 e 11 do *BRCA2* através de testes de truncamento de proteína (PTT). Além disso, doze pacientes com histórico familiar intenso de câncer de mama/ovário foram submetidas a testes que abrangeram todas as regiões codificantes de *BRCA1* e *BRCA2* (Gomes *et al.*, 2011).

A idade média no diagnóstico foi de 46.4 anos, enquanto na entrevista era de 49.1 anos. Históricos familiares estavam disponíveis para 381 pacientes, dos quais 73 (19%) tinham parentes de primeiro grau com câncer de mama/ovário. Foram identificadas nove mutações (2.3%), sendo seis do *BRCA1* (1.5%) e três do *BRCA2* (0.75%). A mutação 5382insC do *BRCA1* representou 56% das mutações detectadas (quadro 3). Essas mutações eram frequentes e, em sua maioria, associadas a diagnósticos de câncer de mama em idades precoces ou com histórico familiar relevante. Uma extensa análise da mutação 5382insC em 319 indivíduos saudáveis não revelou a presença dessa mutação (Gomes *et al.*, 2011).

Este estudo é a primeira divulgação da prevalência de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres com câncer de mama no Brasil. Para as mulheres portadoras da mutação, o risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida varia de 65% a 85% até os 70 anos. A mutação mais comum encontrada foi a 5382insC, presente em judeus *Ashkenazi* e mulheres de origem Eslava. A origem dessas mutações no Brasil ainda não está clara, mas estudos genéticos indicam possíveis ligações com ancestralidade judaica. A mutação 5382insC foi encontrada em várias famílias, incluindo uma identificada em um estudo anterior em São Paulo (Gomes *et al.*, 2011). A tabela 4 mostra quais são as mutações identificadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes brasileiras com câncer de mama envolvidas no estudo.

Quadro 3. Mutação *BRCA1* e *BRCA2* identificada em pacientes brasileiras com câncer de mama.

Paciente	Gene	Exon	Mutação	Idade do diagnóstico	Histórico Familiar
26257	<i>BRCA1</i>	11	3347delAG	Br32	Ov64
24579	<i>BRCA1</i>	20	5382insC	Br28	Br47

24122	<i>BRCA1</i>	20	5382insC	Br38	Br50
24535	<i>BRCA1</i>	20	5382insC	Br46	Br63
26288	<i>BRCA1</i>	20	5382insC	Br37, NHL35	Br42, Br35, Br30, Br32, Br36, Br38
28844	<i>BRCA1</i>	20	5382insC	Br41	Ut 56, Br60
26243	<i>BRCA2</i>	11	6174delT	Br48	Br37, MBr 70, Ov37
26243	<i>BRCA2</i>	11	6633del5	Br32	NA
24591	<i>BRCA2</i>	11	6633del5	Br53	Br49

Fonte: Retirado de Gomes *et al.*, 2011

Legenda:

NA Indisponível, Br Câncer de mama, Ov Câncer de ovário, NHL Linfoma não-Hodgkin, Ut Câncer de útero, MBr Câncer de mama.

Em 2004, Juliano Lourenço e Miguel Moreira conduziram estudos com 47 pacientes selecionados pelo grupo de aconselhamento genético em câncer de mama do Instituto Nacional do Câncer. Esses estudos revelaram sete mutações em *BRCA1*, localizadas nos éxons 20 e 11, entre os pacientes analisados. Notavelmente, foi identificada uma mutação no íntron 17 que afetou o processamento de RNA, resultando em um *splicing* alternativo (De Paula *et al.*, 2010).

Um dos pacientes não apresentou mutações em *BRCA1*, mas uma mutação em *BRCA2* foi detectada. Este gene está relacionado com casos de carcinomas mamários tanto em homens quanto em mulheres. A importância dessas descobertas genéticas reside na necessidade de identificar peculiaridades destas mutações na população brasileira para orientação genética e prevenção (De Paula *et al.*, 2010).

É sugerida uma interação conjunta entre as proteínas BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, RAD53, RAD51 e p53 no processo de reparo do DNA. Através do estudo de ligação e análise de mutações em 237 famílias, constatou-se que 52% dos casos de herança do câncer de mama estão associados ao *BRCA1*, 32% ao *BRCA2* e 16% a outros genes (De Paula *et al.*, 2010).

Contudo, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* não são os únicos fatores responsáveis pelo câncer de mama. Estudos demonstraram que a proteína BRCA1, quando associada à CTIP, sofre hiperfosforilação e se dissocia de BRCA1 em resposta à radiação ionizante. A fosforilação requer a presença da proteína ATM. A ATM, ao fosforilar a CTIP

em certos sítios sob radiação ionizante, pode modular a regulação da resposta a danos no DNA mediada por BRCA1, possivelmente estabelecendo uma ligação entre mutações na ATM e o câncer de mama (De Paula *et al.*, 2010).

Esses achados reforçam a importância de oferecer testes genéticos para as mutações mais comuns às pacientes brasileiras com câncer de mama abaixo dos 50 anos e com histórico familiar de câncer de mama ou ovário em parente de primeiro grau. Considerando a incidência de novos casos diagnosticados no Brasil, aproximadamente 1.000 dos 50.000 casos anuais de câncer de mama podem estar relacionados à mutação do BRCA, incluindo cerca de 500 casos da mutação 5382insC isoladamente. É essencial que a testagem genética se torne economicamente acessível para esse grande número de mulheres brasileiras com diagnóstico de câncer de mama (Gomes *et al.*, 2011).

4.2.1. Identificação de pacientes com alto risco de desenvolver câncer de mama hereditário

A capacidade de identificar indivíduos e familiares com um risco elevado de desenvolver câncer possibilita a aplicação de abordagens preventivas e detecção precoce da doença. Além disso, identificar um indivíduo sem alterações genéticas em uma família de alto risco oferece tranquilidade e evita gastos e complicações associados a intervenções preventivas desnecessárias (Michelli *et al.*, 2013).

O perfil das pacientes de alto risco é caracterizado por uma alta incidência de câncer de mama, bem como neoplasias que se desenvolvem precocemente e apresentam maior agressividade. Isso demanda abordagens específicas para o rastreamento dessas pacientes (Michelli *et al.*, 2013).

Diferentes grupos estabeleceram critérios para classificar os pacientes em categorias de risco. Os critérios para risco elevado incluem a presença de câncer de ovário, parentes de primeiro grau ou parentes de primeiro e segundo graus afetados por câncer, entre outros fatores. De maneira geral, todos esses critérios incluem a presença de mutações genéticas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* na paciente ou em parentes de primeiro grau. As principais definições de risco são fornecidas pela Sociedade Americana de Cancerologia, Sociedade Alemã de Câncer Familiar de Mama e Ovário e Grupo de Estudo de Modena, conforme detalhado a seguir (Michelli *et al.*, 2013):

1. Sociedade Americana de Cancerologia

- Risco de desenvolvimento de câncer de mama de 20 a 25%:
 - Quando possui mutação genética no *BRCA1* e *BRCA2*;
 - Parente de primeiro grau de paciente com mutação *BRCA1* e *BRCA2*;
 - Radioterapia torácica entre 10 e 30 anos;
 - Síndromes Li-Fraumeni, Cowden e Banna-yan-Riley-Ruvalcaba.
 - Risco de desenvolvimento de câncer de mama de 15 a 20%:
 - Carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia lobular atípica;
 - Hiperplasia ductal atípica;
 - História pessoal de câncer de mama, inclusive carcinoma ductal *in situ*.
2. Sociedade Alemã de Câncer Familiar de Mama e Ovário
- Alto risco:
 - História pessoal de câncer de mama e ovário.
 - Duas parentes com câncer de mama com instalação precoce (<50 anos);
 - Três parentes de primeiro ou segundo grau com câncer;
 - Risco moderado:
 - Duas mulheres com câncer de mama e/ou de ovário antes dos 50 anos.
 - Uma mulher com câncer de mama antes dos 35 anos e/ou de ovário antes dos 40 anos;
 - Um homem com câncer de mama;
 - Uma mulher com câncer de mama bilateral.
3. Grupo de Estudo de Moderna
- Alto risco:
 - Pelo menos 3 parentes com câncer de mama ou câncer de ovário em duas gerações diferentes;
 - Um caso de câncer de mama ou ovário em parente de primeiro grau;
 - Um caso de câncer de mama diagnosticado com menos de 40 anos ou câncer de mama bilateral;
 - Câncer de mama na paciente, independentemente da história familiar, com apresentação antes dos 35 anos, ou câncer de mama e ovário.
 - Risco intermediário:
 - Câncer de mama masculina, independentemente da história familiar.
 - Risco levemente aumentado:

- Câncer de mama ou ovário, sem os outros critérios descritos anteriormente.

No estudo realizado pela Moderna, foram investigados os riscos associados ao desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida. Os resultados indicaram que a incidência desse tipo de câncer variou de acordo com diferentes fatores de risco (Michelli *et al.*, 2013).

Especificamente, os seguintes números de incidência foram observados:

- Pacientes portadoras de mutação genética conhecida: 50–80%
- Pacientes de alto risco: 30–50%
- Pacientes com risco intermediário: 18–30%
- Pacientes com risco levemente aumentado: 6–18%

Além disso, existem métodos utilizados para calcular o risco individual de desenvolver câncer de mama. Os mais conhecidos incluem o modelo de Gail, o modelo de Claus e o cálculo do risco pelo *Breast Cancer Risk Assessment* (BCRA). Esses métodos consideram variáveis como idade, idade da menarca, resultados de biópsias anteriores, idade do primeiro filho e histórico familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau (Gail) ou de primeiro e segundo graus (Claus) (Michelli *et al.*, 2013).

Indivíduos considerados de alto risco são aconselhados a passar por aconselhamento genético (AG). Durante o AG, é possível confirmar a suspeita diagnóstica e fornecer informações relevantes sobre a doença, sua hereditariedade, estratégias para redução de risco e chances de recorrência para outros familiares. É fundamental obter uma história familiar consistente, abrangendo pelo menos três gerações, para construir um heredograma que possa ajudar a identificar padrões hereditários (Michelli *et al.*, 2013).

Além da análise do heredograma, características moleculares e morfológicas do tumor também podem ser usadas para identificar pacientes com maior probabilidade de possuir mutações genéticas predisponentes. Por exemplo, em relação aos genes *BRCA1/2*, tumores associados a essas mutações frequentemente apresentam negatividade para receptores de estrogênio, progesterona e HER-2, além de maior positividade para o gene *p53*, em comparação com tumores de pacientes sem essas mutações germinativas. Essas informações são valiosas para uma avaliação abrangente do risco de câncer de mama e para orientar as estratégias de prevenção e tratamento adequadas para cada paciente (Michelli *et al.*, 2013).

4.3. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama hereditário

4.3.1. Aconselhamento Genético

O histórico familiar e a predisposição genética, juntamente com testes moleculares, oferecem uma compreensão precisa dos riscos de câncer de mama, visando reduzir esses riscos. Os testes moleculares detectam cedo alterações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, permitindo diagnóstico e tratamento precoces com melhores chances de cura. O aconselhamento genético (AG) comunica síndromes genéticas aos pacientes e famílias, fornecendo informações sobre origem, hereditariedade e implicações, auxiliando em decisões médicas e pessoais e reduzindo ansiedade e depressão (Vaz; Correia 2022).

O histórico familiar identifica pessoas em risco, direcionando-as para aconselhamento e/ou testes genéticos. Pacientes de alto risco são encaminhados ao AG, recebendo informações sobre doença, herança e apoio ao rastreamento precoce. O aconselhamento genético inicia com a identificação de riscos e estimativas de câncer, visando informar diagnóstico, prognóstico e orientações a indivíduos em risco (Vaz; Correia 2022).

O AG oncológico é um processo de avaliação que se concentra em identificar riscos, prevenir e diagnosticar precocemente neoplasias. Ele utiliza heredogramas para traçar padrões familiares de neoplasias, considerando etnia, tipos de tumores, localizações e idades de diagnóstico. Com base nesses dados, são recomendados testes genéticos para compreender bases genéticas, estimar riscos pessoais/familiares e explorar as implicações desses testes (Lopes; Braga, 2018).

Para o câncer de mama, métodos de rastreamento incluem autoexame (AEM), exame clínico (ECM) e mamografia (MMG). Testes genéticos baseados em DNA, como sequenciamento e MLPA (Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação), identificam mutações nos genes, principalmente *BRCA1* e *BRCA2*. Esses testes auxiliam na diferenciação de portadoras e não portadoras de mutações, fornecendo informações prognósticas como acometimento de linfonodos, tamanho do tumor, receptores hormonais, entre outros (Lopes; Braga, 2018).

Técnicas de biologia molecular detectam mutações cedo em famílias com histórico genético, guiando aconselhamento a portadores. A confirmação genética é crucial para famílias com mutações conhecidas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, distinguindo portadoras de não portadoras. Mulheres com testes negativos têm riscos semelhantes a quem não tem histórico familiar. Para famílias sem informações genéticas, os testes visam identificar

mutações. No diagnóstico de câncer de mama, fatores prognósticos, como acometimento linfonodal, subtipo histológico, tamanho do tumor, grau histológico, receptores hormonais e índice proliferativo, impactam a sobrevida. Exames de rotina, como coloração hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica, avaliam materiais patológicos (Lopes; Braga, 2018).

4.3.2. Mapeamento genético

O Mapeamento Genético (MG) sequencia e analisa todo o genoma humano, abrangendo diversas pesquisas, como hereditariedade e origens do câncer. Isso fornece informações cruciais para diagnóstico, tratamento e prognóstico, personalizando abordagens terapêuticas (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

Um estudo de Lorente e colaboradores (2020) demonstra a utilidade do MG na compreensão de polimorfismos genéticos, incluindo Covid-19 e terapias para câncer de pulmão, guiadas por expressão e mutações, como RRM1 na resposta à gencitabina (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

A medicina personalizada via sequenciamento genético expande-se para prevenir e tratar doenças hereditárias, oncológicas e infecciosas. Identificar os genes associados a essas doenças permite avaliar polimorfismos, evolução clínica e resposta ao tratamento. Ensaios genéticos avaliam predisposição a cânceres variados, como mama, cólon, pulmão, leucemia e linfomas. No câncer de cólon, avaliações genéticas orientam risco e terapia, considerando fatores hereditários (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

No câncer de mama, uma doença com mutações celulares, o MG é crucial para detecção de riscos. Genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* desempenham papel vital na manutenção celular. Mutações nesses genes aumentam o risco de câncer de mama precoce, destacando a importância do rastreamento precoce para reduzir custos e prevenir complicações futuras (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

O Mapeamento Genético (MG) é de extrema importância para a investigação da oncogênese, incluindo a análise dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e possíveis alterações nos receptores HER2. Mutações nesses genes podem afetar os receptores, levando à proliferação excessiva de células mamárias. O MG desempenha um papel crucial no prognóstico e tratamento, melhorando a gestão da saúde da paciente ao longo do processo terapêutico. Na

aplicação clínica do MG, a atenção recai sobre a identificação de polimorfismos genéticos que, quando frequentes, podem alterar o funcionamento de receptores ou o mecanismo de ação de hormônios, como o estrogênio, potencialmente aumentando o risco de câncer de mama em determinadas populações (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

4.3.3. Rastreamento do câncer de mama em pacientes através da Ressonância Magnética

Nas mulheres com um aumento de risco de cerca de 15 a 20% de desenvolver câncer de mama, ainda não se definiu completamente o uso da Ressonância Magnética (RM) como método. Essas são mulheres que tiveram biópsias prévias com lesões de comportamento biológico intermediário, como cicatriz radial, carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia ductal atípica (Michelli *et al.*, 2013).

A Sociedade Americana de Câncer determinou o uso da RM como método de rastreamento para mulheres com um aumento cumulativo de risco vital de 20 a 25% de desenvolver câncer de mama. Isso se aplica a mulheres com mutações genéticas comprovadas, história familiar de primeiro grau com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, e aquelas que receberam radioterapia no tórax entre os 10 e 30 anos ou nos últimos 8 anos. O uso da RM nesse grupo é justificado pela sua capacidade de detectar pequenas lesões (maiores que 0,1 cm), com alta sensibilidade e um baixo risco de resultados falsos negativos para o câncer invasivo. Além disso, a RM não é afetada pela densidade mamária e não envolve radiação ionizante (Michelli *et al.*, 2013).

Incorporar a RM juntamente com a mamografia no rastreamento de mulheres de alto risco aumenta a detecção de câncer entre os intervalos de exames regulares. Adicionar a RM à mamografia aumenta em 15% a taxa de detecção de tumores entre os exames regulares, com a maioria sendo encontrada no primeiro rastreamento. A combinação da RM com a metodologia convencional (exame clínico, mamografia e ultrassonografia mamária) também aumenta a taxa de detecção de tumores entre os intervalos de exames e está associada a um aumento na detecção de tumores em estágios iniciais. Essa abordagem combinada pode melhorar a sobrevida em cinco anos de 75% para 90%, especialmente para tumores no estágio I (Michelli *et al.*, 2013).

Quanto à realização do rastreamento com ressonância magnética, a recomendação atual é avaliar a RM juntamente com a mamografia. Alguns sugerem realizar esses exames em momentos separados, com um intervalo de seis meses, para aumentar a identificação de tumores entre os intervalos. Outra sugestão é realizar uma ultrassonografia após a RM, facilitando a análise de lesões específicas. A RM e a mamografia se complementam, sendo a combinação mais eficaz para reduzir o risco em mulheres com mutações BRCA (Michelli *et al.*, 2013).

Para mulheres de alto risco, iniciar o rastreamento com RM e MG aos 25 anos pode ter resultados semelhantes à mastectomia profilática. No entanto, ainda existe incerteza sobre quando suspender o rastreamento com RM, já que a densidade mamária diminui com a idade e a sensibilidade da mamografia melhora, enquanto a sensibilidade da RM permanece superior, independentemente da idade da paciente (Michelli *et al.*, 2013).

O câncer de mama hereditário possui características distintas devido ao seu perfil biológico. Isso leva a uma alta taxa de câncer que aparece entre os exames regulares, com tumores de grande tamanho e propagação para as axilas. Essas características também afetam os resultados dos exames de imagem, diferenciando-se do câncer esporádico. Esses tumores tendem a ter bordas bem definidas, o que pode levar a confusão com lesões benignas em mamografias e ultrassonografias. Isso pode ser explicado pela maior presença de tipos específicos de câncer, como o medular atípico, que é rápido no crescimento e não possui características típicas de reação do tecido circundante (Michelli *et al.*, 2013).

A mutação no gene *BRCA1* também está associada a menos microcalcificações, o que pode diminuir a detecção pelo método de mamografia. Nesses casos, a ressonância magnética (RM) é útil, pois fornece informações detalhadas sobre a morfologia e o suprimento sanguíneo das lesões. Características suspeitas, como o padrão de impregnação periférica e intensa impregnação precoce, podem ser identificadas na RM (Michelli *et al.*, 2013).

A apresentação do câncer hereditário também difere do câncer esporádico em termos de forma e localização do tumor. A RM pode ajudar a identificar lesões que não foram vistas em exames anteriores, mas devido ao risco de resultados falsos positivos, é necessária uma biópsia para confirmação (Michelli *et al.*, 2013).

Devido à disponibilidade limitada e ao custo elevado de biópsias guiadas por RM, uma abordagem sugerida é revisar exames anteriores, como mamografias e ultrassonografias, para identificar retrospectivamente qualquer lesão. Se a lesão não for visível nos exames anteriores, uma ultrassonografia direcionada à área identificada pela RM pode ser realizada.

Se a lesão suspeita ou altamente suspeita for encontrada exclusivamente na RM, é recomendável realizar uma biópsia orientada por RM para análise patológica (Michelli *et al.*, 2013).

4.3.4. Testes Genéticos

O consenso global reconhece amplamente que mulheres portadoras de variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* enfrentam um aumento significativo no risco de desenvolver câncer de mama. Diante dessa realidade, a utilização de triagens para detectar essas mutações e doenças se revela altamente vantajosa. No entanto, para dar início a esse processo de pesquisa e triagem é fundamental avaliar se as mulheres são candidatas à investigação genética mais aprofundada, considerando especialmente sua história familiar como base para determinar o risco de câncer hereditário. Nesse sentido, alguns critérios podem ser empregados para definir o que denominamos como risco genético (Marques; De Matos, 2023). O Quadro 4 descreve os principais critérios para indicar a avaliação genética.

Quadro 4. Critérios para avaliação de risco genético.

Indivíduo com carcinoma de ovário, trompa de falópio e/ou primário de peritônio;
- Indivíduo com câncer de mama (incluindo carcinoma ductal <i>in situ</i>) com pelo menos um dos seguintes critérios: - Mutação patogênica conhecida na família; - Câncer de mama diagnosticado ≤ 50 anos; - Câncer de mama triplo negativo ≤ 60 anos; 2 tumores de mama primários em um mesmo indivíduo; - Câncer de mama em qualquer idade com: ≥ 1 parente* com câncer de mama ≤ 50 anos, ou ≥ 1 parente* com câncer de ovário, ou ≥ 2 parentes* com câncer de mama e/ou pâncreas, ou - câncer de pâncreas em qualquer idade, ou - população com risco aumentado para mutação fundadora. - Câncer de mama em homem
Indivíduo descendente de judeu <i>Ashkenazi</i> com câncer de mama, ovário ou pâncreas em qualquer idade;
Indivíduo com história pessoal e/ou familiar de 3 ou mais: câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de SNC, leucemia, câncer gástrico difuso, câncer de cólon, câncer de tireóide, câncer de endométrio, câncer de rim, manifestações dermatológicas (Síndrome de Cowden) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal (Peutz-Jeghers);
- Indivíduo sem história pessoal de câncer mas com: - Parente* com mutação genética conhecida ou ≥ 2 cânceres de mama primários em um mesmo indivíduo ou ≥ 2 indivíduos com câncer de mama no mesmo lado da família com 1 caso diagnosticado ≤ 50 anos ou câncer

de ovário ou câncer de mama em homem.

2. Parente de 1º e de 2º grau com câncer de mama ≤ 45 anos.

3. História familiar de 3 ou mais: câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de SNC, leucemia, câncer gástrico difuso, câncer de cólon, câncer de tireoide, câncer de endométrio, câncer de rim, manifestações dermatológicas (Síndrome de Cowden) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal Peutz-Jeghers);

Fonte: Marques; De Mattos (2023) *apud* Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí, 2017

*parente de 1º, 2º ou 3º grau

Será conduzida uma avaliação do risco genético, com base nela determinando se o indivíduo atende aos critérios para a realização dos testes genéticos. A recomendação para realizar o teste genético é dirigida aos familiares que possuem histórico de câncer, sendo considerada em indivíduos sem diagnóstico de câncer somente em circunstâncias nas quais os candidatos mais adequados não podem ser submetidos ao teste. Existem diversas abordagens para identificar essas mutações, e a seleção do método apropriado levará em consideração os recursos laboratoriais disponíveis, bem como a história familiar e a etnia da paciente. As principais técnicas de investigação são apresentadas na tabela 3 abaixo, o qual também destaca suas principais limitações (Marques; De Mattos, 2023).

Tabela 3. Método de investigação das mutações e suas vantagens e desvantagens.

Método	Vantagem	Desvantagem
Teste da proteína truncada (PTT)	Grandes fragmentos de DNA Muito seguro	Trabalhoso Não detecta mutações de sentido errôneo
Single Strand Conformations Polymorphism (SSCP)	Seguro e simples	Trabalhoso
PCR alelo específico (AS)	Seguro e simples	Detecta apenas mutações conhecidas
Sequenciamento	Detecta e identifica a mutação	Trabalhoso e caro

Fonte: Dufloth, 2004.

Ao realizar um rastreamento genético adequado, é essencial encaminhar a paciente ao grupo de rastreio correspondente. Se a presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* for confirmada, seja a partir de histórico familiar ou identificação pessoal, a portadora deve receber orientações detalhadas sobre os riscos associados, bem como as opções disponíveis

para prevenção e tratamento. Isso garantirá que a paciente esteja devidamente informada sobre suas condições e as medidas que podem ser oferecidas para seu cuidado (Marques; De Mattos, 2023).

4.3.4.1. Interpretação dos testes genéticos

A interpretação dos testes genéticos não é uma tarefa simples e requer cuidado e cautela. Ao receber um resultado negativo em um paciente já previamente diagnosticado com câncer, é importante reconhecer que esse teste pode fornecer informações limitadas e que a causa do câncer ainda não foi estabelecida. A negatividade do teste pode estar relacionada ao método utilizado ou a fatores não hereditários. Por outro lado, quando um resultado negativo é obtido em familiares não afetados, isso indica que esses indivíduos não herdaram uma mutação específica daquela família. No entanto, é essencial comunicar à família que um resultado negativo não exclui totalmente a possibilidade de um componente hereditário (Marques; De Mattos, 2023).

Por outro lado, temos os resultados positivos. Quando um resultado positivo é obtido em alguém já diagnosticado com câncer, confirma-se a ligação entre o câncer e a origem genética. Se o resultado for positivo em parentes não afetados, isso indica um aumento do risco de cânceres relacionados aos genes *BRCA1* e *2*, o que ressalta a importância de oferecer medidas de tratamento e prevenção a esses indivíduos. Portanto, a interpretação dos resultados dos testes genéticos exige análise criteriosa, com a compreensão de que eles fornecem pistas valiosas, mas devem ser interpretados considerando o quadro clínico completo de cada paciente e de sua família (Marques; De Mattos, 2023).

4.3.5. Trastuzumabe

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal utilizado na terapia anti-HER2, que direciona células cancerígenas HER2+ ao se ligar à proteína HER2, inibindo seu crescimento. Embora seja uma escolha principal para o câncer de mama HER2 positivo, apenas 25-30% dos tumores respondem a ele, mesmo quando usado como monoterapia após falha na quimioterapia. A expressão gênica de bromodomínios (BRD) específica para HER2 positivo

pode identificar genes relacionados à agressividade desses tumores, mas a eficácia do trastuzumabe não parece ser afetada por essas alterações (De Lima Pantoja *et al.*, 2022).

4.3.6. Mastectomia profilática na prevenção do câncer de mama em mulheres com mutação no gene *BRCA1*

A mastectomia profilática envolve a remoção cirúrgica parcial ou total da mama, frequentemente seguida por reconstrução. No entanto, mesmo com reconstrução, essa cirurgia pode causar traumas emocionais, desconforto físico e impacto na autoestima e qualidade de vida da paciente. A mastectomia redutora de risco como medida preventiva é controversa, oferecendo redução do risco de câncer, mas com desvantagens, incluindo procedimento invasivo e morbidade. Enquanto o tratamento do câncer de mama visa preservar a mama, a prevenção propõe sua remoção, mesmo que não elimine totalmente o risco e possa acarretar morbidades e efeitos na qualidade de vida. A falta de testes precisos para prever o desenvolvimento da doença pode levar a mastectomias desnecessárias para algumas pacientes (Lopes *et al.*, 2022).

Algumas mulheres com mutações no gene *BRCA1* optam pela cirurgia preventiva de mama devido ao risco aumentado de desenvolver um segundo câncer primário. Isso ocorre porque a mastectomia bilateral e contralateral é vista como uma maneira de reduzir significativamente o risco de câncer de mama contralateral, evitando cirurgias adicionais e radioterapia. Em um estudo feito em 2012, com 158 mulheres, incluindo 105 com mutação no gene *BRCA1*, 14 escolheram a mastectomia profilática como estratégia preventiva. Dentre elas, 10 tinham histórico familiar de câncer de mama. Em contrapartida, 14 mulheres da mesma amostra que optaram por não realizar a mastectomia profilática desenvolveram câncer de mama (Lopes *et al.*, 2022).

Pesquisas revelam um aumento nos procedimentos de mastectomia redutora de risco nos Estados Unidos e Austrália ao longo dos anos, indicando uma crescente aceitação desse procedimento. No entanto, a vigilância contínua e a detecção precoce ainda são consideradas estratégias cruciais. Pesquisadores destacam a relação entre a cirurgia redutora de risco e a diminuição dos riscos de câncer de mama em portadoras da mutação *BRCA1*, enquanto a vigilância com exames de ressonância magnética, mamografia e exames clínicos permanece essencial (Lopes *et al.*, 2022).

Exames clínicos das mamas são parte da vigilância, variando em idade de início e frequência em diferentes locais. A mamografia e a ressonância magnética também são usadas

para triagem e vigilância, adaptadas de acordo com a idade e histórico do paciente. Em um estudo feito em 2013, 59% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama e visando a redução de risco optaram pela cirurgia redutora de risco, das quais 21,6% tinham a mutação genética (Lopes et al., 2022).

Devido à escassez de estudos atualizados sobre a eficácia da mastectomia como prevenção do câncer de mama em portadores de mutação no gene *BRCA1*, a evidência de seus benefícios é limitada. Esse procedimento cirúrgico, com riscos e impactos emocionais, requer uma decisão ponderada, considerando também alternativas como exames clínicos, mamografias e ressonância magnética para detecção precoce da doença. A escolha pela mastectomia deve ser embasada em informações detalhadas sobre riscos, benefícios e impactos na qualidade de vida e imagem corporal da paciente, sendo uma decisão conjunta entre médico e paciente (Lopes *et al.*, 2022).

4.4. Manejo clínico de pacientes portadoras de mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Uma vez identificada a mutação nos genes *BRCA* em mulheres sem sintomas, elas têm à disposição três medidas para reduzir os riscos de desenvolver ou detectar precocemente a doença: acompanhamento regular, cirurgia profilática e quimioprevenção. O acompanhamento envolve o treinamento para autoexame mensal a partir dos 18 anos e exame clínico bianual a partir dos 25 anos. Ressonância magnética com contraste pode ser realizada anualmente, embora haja debates devido à exposição à radiação. Entre 30 e 75 anos, é recomendada ressonância magnética com contraste e mamografia anualmente (Marques; De Mattos, 2023).

A mastectomia profilática reduz significativamente os riscos (85-100%) de câncer de mama em portadores das mutações *BRCA*. Indicada até os 35 anos para mutações *BRCA1* e até os 40 anos para *BRCA2*, oferece três opções cirúrgicas, sendo a *nipple-sparing mastectomy* a mais comum. O uso do tamoxifeno como quimioprevenção é adotado, mas a duração dos efeitos e impacto na mortalidade ainda necessitam de mais estudos (Marques; De Mattos, 2023).

Em pacientes já diagnosticadas com câncer e mutações *BRCA1/2*, a mastectomia radical modificada (remoção da mama e linfonodos axilares) é comum. Tratamentos complementares incluem radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Mulheres com

câncer unilateral e mutações BRCA enfrentam risco considerável de desenvolver câncer contralateral, sendo aconselhável a mastectomia bilateral em vez de procedimentos conservadores ou unilaterais (Marques; De Mattos, 2023).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao concluir esta pesquisa sobre a hereditariedade do câncer de mama, torna-se evidente que a busca por informações precisas e acessíveis é um desafio persistente, especialmente em regiões como Águas Lindas de Goiás e em todo o estado de Goiás. A falta de acesso à informação de qualidade prejudica a capacidade das pessoas de entender e gerenciar os riscos associados a essa condição de saúde crítica. Diante desse panorama, emerge a necessidade de produzir um trabalho que utilize uma linguagem técnica mais simples e acessível, a fim de proporcionar educação e conscientização para um público mais amplo.

A hereditariedade do câncer de mama revela a interconexão complexa entre genética e saúde, e a compreensão desse fenômeno é fundamental para a prevenção e o manejo da doença. No entanto, a dificuldade de acesso à informação de qualidade é agravada pela escassez de recursos e divulgação em Goiás. A escolha de realizar uma revisão bibliográfica sobre a hereditariedade do câncer de mama no Brasil, e a ausência de artigos públicos sobre o tema em Goiás, enfatizam a urgência de enfrentar esse problema.

O foco em uma linguagem técnica mais simples e acessível não apenas democratiza o acesso à informação, mas também amplia o impacto do conhecimento sobre a hereditariedade do câncer de mama. Ao adotar uma abordagem comunicativa que seja compreensível para um público diversificado em termos de formação e educação, estamos pavimentando um caminho para que a informação alcance aqueles que mais precisam dela. Isso não só beneficia indivíduos, mas também comunidades e até mesmo sistemas de saúde.

A ausência de literatura científica disponível sobre a hereditariedade do câncer de mama em Goiás é um lembrete poderoso da necessidade de priorizar a pesquisa e a divulgação regional. A geração e a disseminação de conhecimento nesse contexto podem ser catalisadoras de mudanças substanciais no acesso à informação de qualidade. Ao construir uma base de dados confiável e acessível, podemos capacitar profissionais de saúde, pacientes e suas famílias a tomar decisões informadas e a buscar os cuidados adequados.

Portanto, concluímos que a produção de um trabalho de linguagem técnica simplificada e acessível é vital para combater a falta de informações sobre a hereditariedade do câncer de mama em Goiás. Essa abordagem tem o potencial de quebrar as barreiras informativas, capacitar a população e, em última análise, contribuir para uma melhor gestão dessa condição de saúde. À medida que avançamos em direção a um futuro de conscientização e informação equitativa, é essencial que sejamos os agentes dessa mudança transformadora em prol de uma sociedade mais saudável e informada.

6. REFERÊNCIAS

ALBERTS, Bruce et al. Fundamentos da Biologia Celular. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017

ALMEIDA, Vera, et. al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n.1, p.118-129. Disponível: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>>. Acesso em: 25 Jun 2023

Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

CASTRALLI, Heloísa; BAYER, Valéria. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 2215-2224, 2019.

Com receio de câncer, Angelina Jolie faz cirurgia para retirar os seios. G1, São Paulo.

Disponível

em:<<https://g1.globo.com/pop-arte/cinema/noticia/2013/05/com-receio-de-cancer-angelina-jolie-retira-os-seios.html>>. Acesso em: 1 ago. 2023.

COOPER, George. The Eukaryotic Cell Cycle. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9876/>>. Acesso em: 15 ago. 2023.

CROCE, Carlo M. Oncogenes and cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 5, p. 502-511, 2008.

DANTAS, Élida et. al., Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, nº 55, p. 263-269, 200, 2008

DE LIMA PANTOJA, Rebeca et al. A aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento da terapia alvo. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, p. e450111032762-e450111032762, 2022.

DE PAULA, Leonardo Barcelos et al. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas relações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 37, n. 6, 2010.

DUFLOTH, Rozany. Carcinoma de mama hereditário em mulheres brasileiras: mutações dos genes de BRCA1 e BRCA2, polimorfismos dos genes de reparo do DNA e caracterização imunoistoquímica pela técnica de Tissue Microarray. **Universidade Estadual de Campinas**. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

EMBOAVA, Marialice. A escolha de Jolie e a representação midiática do câncer de mama hereditário1. **Estudos em Jornalismo e Mídia**, v. 12, n. 2, 2015.

FARIA, Ágata. Câncer: Mutação somática x germinativa - Blog Mendelics. Disponível em: <<https://blog.mendelics.com.br/mutacao-somatica-e-mutacao-germinativa/>>. Acesso em: 1 ago. 2023.

FRAGOSO, Lourdes; BALTASAR, Efrén; ESPARZA, Jorge. El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. **Biotecnología aplicada**, v. 21, n. 2, p. 60-69, 2004.

GOMES, Magda et al. Prevalência da mutação BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 27, 2011.

HAMMOND, Scott. MicroRNAs as oncogenes. **Current opinion in genetics & development**, v. 16, n. 1, p. 4-9, 2006.

Instituto Nacional de Câncer - INCA. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br>>. Acesso em: 14 dez. 2022.

INUMARU, Livia; SILVEIRA, Érika; NAVES, Maria. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

JANSSON, Martinho; LUND, Anders. MicroRNA and cancer. **Science Direct**, v. 6, n. 6, p. 590–610, 9 out. 2012.

Khan Academy. Disponível em:
<<https://pt.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cancer>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

KONTOMANOLIS, Emmanuel et. al. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. **Pub Med**, v. 40, n. 11, p. 6009–6015, 27 out. 2020.

KONZEN, Daniele et al. Testes genéticos em síndromes de câncer hereditário: como proceder?. Acta méd.(Porto Alegre), p. [5]-[5], 2013. Disponível em:
<<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881094/testes-geneticos-em-sindromes-de-cancer-hereditario-como-proceder.pdf>>.

LOPES, Laiane et al. Mastectomia profilática na prevenção do câncer de mama em mulheres com mutação no gene BRCA1: revisão integrativa. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 3, p. e331215-e331215, 2022.

LOPES, Lislane; BRAGA, Jacqueline. Utilização dos marcadores moleculares BRCA1 e BRCA2 no prognóstico de câncer de mama hereditário. **Revista Eletrônica Atualiza Saúde**, v.8, n.8, p. 06-16, jul/dez, 2018.

MARAFON, Cleidemar. Genética do câncer de mama hereditário. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 6, n. 1, p. 86-90, 2007.

MARCONI, Marina; LAKATOS, Eva. Fundamentos de metodologia científica. 5. ed. São Paulo: Atlas S.a, 2003.

MARGARIT, Sonia. Câncer de Mama Hereditário. **Revista Chilena de Radiologia**, Chile, vol. 14, n° 13, p. 135-141, 2008.

MARQUES, Claudia; DE MATTOS, Carolina. Mutações em BRCA 1 e 2 e sua relação com o câncer de mama. **Seven Editora**, p. 507-517, 2023.

MARTINEZ, Antônio et al. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 405–419, 1 out. 2006.

MICHELLI, Rodrigo et al. . Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 23, n. 2, p. 52-58, 2013.

Ministério da Saúde. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf>.

NUSSBAUM, Robert L, MCINNES, Roderick, WILLARD, Huntington. Thompson & Thompson: Genética Médica. 6 edição. Guanabara Koogan, 2002.

PEREIRA, Ashley et al. Mutações genéticas ligadas ao câncer de mama hereditário. **Anais de Iniciação Científica**, v. 20, n. 20, 2023.

PEREIRA, Thatiana et al. Mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 e os riscos para câncer de mama. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, 2019.

PROLLA, Carmen et al. Conhecimento sobre câncer de mama e câncer de mama hereditário entre enfermeiros em um hospital público. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 23, p. 90-97, 2015.

QUAIS SÃO AS DOENÇAS MAIS COMUNS NO BRASIL. National Geographic Brasil, 2023. Disponível em: <<https://www.google.com/amp/s/www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2023/02/quais-sao-as-doencas-mais-comuns-no-brasil/amp>>. Acesso em 30 maio 2023

SARTORI, Ana Clara; BASSO, Caroline . Câncer de mama: uma breve revisão de literatura¹. **Perspectiva, Erechim**, v. 43, n. 161, p. 07-13, 2019.

STRATTON, Michael; CAMPBELL, Peter; FUTREAL, Andrew. The cancer genome. **Nature**, v. 458, n. 7239, p. 719-724, 2009.

VAZ, Aline Caroline; CORREIA, Neandder. Oncogenética: Diagnóstico de câncer de mama por sequenciamento genético. 2022.

VIEIRA, Sabas Carlos. Câncer de mama : Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí – Teresina: EDUFPI, 2017.

VIEIRA, Sabas Carlos. Oncologia Básica para Profissionais de Saúde. 1 edição. Teresina: Edufpi, 2016

ZEITUNE, Mônica Marin et al. Relações genéticas e medidas socioeducativas para a prevenção dos carcinomas mamários. **Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 2, 2013.