

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-041>

Claudia Cristina Dias Granito Marques

Doutora em Educação Superior pela Universidad de Palermo

Professora dos cursos de Graduação Enfermagem e Medicina - Teresópolis – Rio de Janeiro

Carolina Ruiz de Mattos

Médica - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: Este estudo aborda o câncer de mama a partir da sua alta taxa de mortalidade, fato motivador para comunidade científica no intuito da descoberta de novas medidas e manejos que possam prevenir tal neoplasia. A partir disso, surgiram os testes genéticos e as medidas de prevenção. **Objetivo:** Analisar 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. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de

dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Foram incluídos artigos que propuseram a relação do câncer de mama com as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, seu processo fisiopatológico, prevalência, os testes genéticos e as medidas de prevenção pertinentes a cada paciente. Foram selecionados 21 artigos, sendo eles da língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2016 até o momento. **Resultados:** O câncer de mama pode ser dividido em: esporádico ou hereditário. Os testes genéticos conseguem demonstrar as mutações nos genes BRCA e 2, com isso é possível sensibilizar as mulheres acerca de medidas preventivas e o início do tratamento precoce, minimizando o número de desfechos desfavoráveis. **Conclusão:** Quando ocorre uma mutação nos genes BRCA e 2, eles se tornam pouco eficazes, predispondo o aparecimento da neoplasia. Os testes genéticos vieram para identificar esse grupo de risco e promover uma prevenção às pacientes afetadas.

Palavras-Chave: Neoplasia da mama, Genes BRCA1, Genes BRCA2.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma doença maligna, comum entre as mulheres de todo mundo. Estima-se que 1,15 milhões de novos casos são diagnosticados a cada ano, número que representa 23% dos diagnósticos dos diversos tipos de cânceres em mulheres, demonstrando que uma a cada oito mulheres desenvolverá um tipo de câncer de mama durante a vida. ¹

De grande complexidade, possui apresentações familiares e esporádicas, assim como a maioria dos cânceres. Sua prevalência, acomete um número tão expressivo de mulheres, que muito se estuda para definir estratégias intervenientes, como, prevenção para redução das taxas de morbimortalidade associada a essa doença. ¹

A partir das pesquisas científicas, houve descoberta dos genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2, um grande avanço para a elucidação diagnóstica e para traçar métodos capazes de atingir o objetivo inicial de redução de morbimortalidade e de incidência. Mulheres que carregam mutações BRCA1 possuem uma probabilidade de aproximadamente 80% para desenvolver o câncer de mama, enquanto as que carregam mutações BRCA2 tem uma probabilidade de 85%. Esses genes estão

relacionados com o metabolismo celular, o que propicia o reparo de danos ao DNA, controle do ciclo celular e regulação da expressão gênica. ^{1, 2}

O BRCA1 se trata de um gene supressor, a saber de um tumor mapeado para a posição q21 do cromossomo 17. Este é composto por mais de 80 kb, distribuído em 22 *exons*, codificando uma proteína de 1.863 aminoácidos. O BRCA2 é um outro gene supressor de tumor que mapeia para o *locus* 13q12.3, que compreende o 10,4 kb e se organiza em 27 *exons*, codificam proteína de 3.418 aminoácidos. Mutações no BRCA1 e BRCA2 estão espalhadas por todo o gene. ^{3, 4, 5}

A hipótese que melhor justifica o efeito cancerígeno derivado dessas mutações é a de *Knudson*, que sugere que os genes BRCA1 e BRCA2 perdem sua função nos dois alelos, o que gera uma mutação na linhagem germinativa, herdada, seguida de uma mutação somática, resultando do silenciamento do gene. Desta forma, o efeito carcinogênico advém da não funcionalidade desses genes especificamente, por não interromperem o ciclo celular e a não estimulação do sistema de reparo e apoptose. ⁴

Por conseguinte, a partir dessas descobertas, resulta na necessidade de testes genéticos que possam ser realizados na população de risco, como forma de triagem de mutações que fornecem benefícios significativos a saúde, haja vista, que uma vez evidenciadas as alterações nesses genes, os médicos podem oferecer aos pacientes não oncológicos opções de redução de risco, como o tamoxifeno profilático, a mastectomia profilática ou uma vigilância mais rigorosa. ^{3, 6}

2 JUSTIFICATIVA

Frente a alta incidência desse tipo de câncer, na população do sexo feminino, o estudo visa analisar as mutações genéticas em BRCA1 e BRCA2, que culminam em efeitos cancerígenos, para assim sensibilizar a comunidade acadêmica sobre novas estratégias capazes oportunizar às portadoras de tais mutações uma chance de se prevenir, em relação ao câncer de mama hereditário.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Compreender a relação das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 com o desenvolvimento do câncer de mama.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar as funções principais que os genes BRCA1 e BRCA2 desenvolvem no âmbito genético.

Estudar a fisiopatologia envolvida no processo neoplásico do câncer de mama.

Descrever os testes genéticos que identifiquem as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2.

Conhecer as estratégias preventivas frente ao resultado positivo dos testes genéticos.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Tendo a realização de consulta feita com os termos de descritores utilizados: “neoplasia da mama”, “genes BRCA1”, “genes BRCA2” e seus respectivos correspondentes em inglês “*breast neoplasm*”, “*BCRA1 genes*”, “*BRCA2 genes*”.

Para elaboração do estudo foram percorridas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e, análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem nos estudos e artigos que se dispuseram a propor a relação do câncer de mama com as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, explicando como ocorre o processo fisiopatológico e a prevalência delas na população. Bem como, a inclusão de artigos que discutissem a necessidade da mastectomia profilática e os testes genéticos de triagem que podem ser feitos para verificar a relevância desse procedimento, estabelecendo o risco benéfico.

Foram selecionados ao todo 21 artigos, sendo eles da língua portuguesa, inglesa e espanhola, e que foram publicados entre os anos de 2016 até o presente ano.

Os critérios de exclusão foram os que diziam respeito de outros tipos de cânceres que não os de mama e sobre mutações que não as de BRCA. Cabe ressaltar que os artigos selecionados foram lidos de forma minuciosa e integral.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de mama (CM) é o principal câncer que acomete mulheres no mundo e no Brasil.^{4, 7} Nacionalmente, apesar da alta incidência em todas as regiões, as taxas mais elevadas se encontram no Sul e Sudeste. Para o ano de 2021, foram estimados 66.260 casos novos. Esse dado representa que a cada 100.000 mulheres, 43,7 irão desenvolver esse tipo de câncer.⁸

Assim como a maioria dos cânceres, se trata de uma doença multifatorial e que possui fatores de risco que aumentam a sua probabilidade, sejam eles internos, como a predisposição genética ou a constituição hormonal, ou externos, que implicam em fatores ambientes, agentes químicos, físicos e biológicos, bem como estilo de vida.⁴ O CM pode ser hereditário, em cerca de 5 a 10% dos casos, ou esporádico, em aproximadamente 80% dos casos.⁷

5.1 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

A elevada incidência de CM em mulheres em todo o mundo levou a necessidade de estudos para estabelecer os fatores de risco etiológicos e modificáveis que culminassem no desenvolvimento dessa neoplasia, no intuito de possibilitar a implementação de uma estratégia de prevenção eficaz.⁹

Foram evidenciados fatores intrínsecos, que incluem desde a predisposição hereditária até a constituição hormonal; e fatores extrínsecos, que são aqueles de origem ambiental/externa, que englobam os agentes físicos, químicos e biológicos.⁹

Os principais fatores relacionados foram:

- 1) história familiar, onde se conclui que o risco de desenvolver câncer de mama aumenta concomitantemente ao número de familiares de primeiro grau afetados;
- 2) idade, no qual foi visto que a relação entre a idade e o aumento da doença não é linear, uma vez que há um pico de incidência em mulheres jovens, seguida de uma redução durante e logo após a menopausa, evoluindo com um novo aumento após alguns anos da menopausa;
- 3) etnia, que foi observado um aumento na prevalência em caucasianos e afro-americanos, principalmente;
- 4) idade da menarca, sendo evidenciado que mulheres com menarca antes dos 11 anos e com menopausa tardia (após 54 anos) também são considerados fatores de risco;
- 5) nuliparidade;
- 6) consumo de álcool, que apesar de não ter uma relação bem estabelecida com o câncer de mama, sabe-se que está linearmente e diretamente relacionada;
- 7) hormônios exógenos, onde temos a relação da terapia de reposição hormonal e contracepção oral sendo amplamente discutida nos últimos anos; e
- 8) obesidade, de forma que o alto consumo de gorduras saturadas relaciona-se com o aumento de CM.⁹

5.2 CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO E A PENETRÂNCIA DOS GENES ENVOLVIDOS

Como anteriormente citado, cerca de 5 a 10% dos cânceres de mama possuem origem hereditária. Dessa forma, fez-se necessário o estudo dos genes que envolvem esse processo. Concluiu-se, portanto, que os principais genes envolvidos são BRCA1 (20%), BRCA 2 (20%), CHEK2 (5%) e TP 53 (1%). Porém, mais de 50% dos casos os genes associados são desconhecidos.³

Esses genes podem ser classificados quanto a sua penetrância em três grupos: alta, intermediária e baixa.¹⁰ A penetração de um gene de predisposição ao câncer define o risco relativo de causar um tipo específico de câncer. Os genes de alta penetrância estão relacionados a um risco

relativo de câncer superior a 5, enquanto os de baixa exibem um risco de 1,5. Os de intermediária possuem um risco entre os 1,5 e 5.^{1-2, 10}

O gene CHEK2 possui penetrância intermediária, enquanto TP53, BRCA1 e BRCA2 possuem alta penetrância.^{2, 10} Em decorrência da sua penetração e relevância epidemiológica para o desenvolvimento do câncer de mama hereditário, os genes BRCA são os mais frequentemente estudados e considerados os mais importantes.¹⁰

5.3 ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2

Os genes BRCA são complexos, e estão organizados ao longo de segmentos genômicos. O BRCA1 está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e é composto por 24 exons, dentre os quais 22 codificam uma proteína com 1.863 aminoácidos. O gene BRCA2 se encontra no braço longo do cromossomo 13q12 e sua composição se dá por 27 exons, dos quais 26 são codificantes da proteína que apresenta 3.418 aminoácidos.^{2, 3, 4, 11}

Os genes BRCA são classificados como supressores de tumor. Eles se assemelham ao “*gatetaker*” p53, que induz a morte celular programada, porém, são classificados como “*caretakers*”, em decorrência da sua funcionalidade que intercepta a proliferação neoplásica de modo indireto, gerando a codificação de proteínas que se responsabilizam por: diferenciação, transcrição, crescimento e reparo de eventuais rupturas de DNA dupla-fita durante recombinações homólogas, processos esses que estão ligados a esses genes por uma forte interação bioquímica de BRCA1 e BRCA2 com proteínas envolvidas.^{11, 12}

Além disso, recentemente foi demonstrado que o gene BRCA1 está estritamente ligado aos receptores de estrogênio, que demonstra uma habilidade de regulação da resposta celular a essa classe hormonal. Sendo assim, o BRCA1 potencialmente possui a função protetora do tecido mamário à instabilidade genética gerada pelo estrogênio.¹¹

5.4 MECANISMO ONCOGÊNICO RELACIONADO ÀS MUTAÇÕES DE BRCA 1 E 2

A carcinogênese é um processo no qual as células se tornam malignas após uma série progressiva e cumulativas de mutações. O processo carcinogênico, independentemente do tipo de câncer envolvido, ocorre por qualquer alteração nos mecanismos que regulam a proliferação e diferenciação celular. Quando modificados, impactam na fisiologia da célula normal, e podem, eventualmente, levar ao desenvolvimento de um tumor.¹¹

As mutações manifestam-se a partir de lesões provocadas pela interação de agentes físicos, químicos e biológicos com o material genético. Apesar das células disporem de mecanismos de reparo que removem, eficientemente, grande parte das lesões que aparecem em seu DNA, uma pequena

parcela delas não é reparada, ou é reparada de forma incorreta, e como resultado temos as mutações. O processo de transformação neoplásica se inicia quando estas mutações alteram a função de genes que regulam direta ou indiretamente a proliferação ou a sobrevivência das células, como genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2. ¹¹

Os genes BRCA1 e 2 são os responsáveis por suprimir indiretamente o crescimento neoplásico através da codificação de proteínas que atuam na manutenção da integridade do genoma. ¹⁴ Quando ocorre uma inativação de um alelo por eventos somáticos, a carcinogênese acontece, uma vez que, por se tratar de uma mutação hereditária, o gene torna-se composto de um alelo mutante herdado e outro inativado, culminando na perda de função de ambos os alelos. Por esse motivo, indivíduos com mutações nos genes BRCA possuem altas taxas para o desenvolvimento de câncer de mama. ^{6, 15}

5.5 TESTE GENÉTICO

É aceito de forma universal o fato de que mulheres que possuem variantes patogênicas nos genes BRCA 1 e 2 possuem risco aumentado ao desenvolvimento do câncer de mama. Sendo assim, o uso de triagem para o rastreamento dessas mutações e dessas doenças se torna extremamente vantajoso. ^{9, 16}

Para iniciar essa pesquisa e triagem, devemos julgar se as mulheres são candidatas a uma avaliação genética mais detalhada, levando em conta, principalmente, a sua história familiar para pautar se há risco de câncer hereditário. Para isso, podemos usar alguns critérios para o que chamamos de risco genético. ¹⁶

Tabela 1: Critérios para Classificação de Risco Genético

<ul style="list-style-type: none">• Indivíduo com carcinoma de ovário, trompa de falópio e/ou primário de peritônio;• Indivíduo com câncer de mama (incluindo carcinoma <i>ductal in situ</i>) com pelo menos um dos seguintes critérios:<ol style="list-style-type: none">1. Mutação patogênica conhecida na família;2. Câncer de mama diagnosticado ≤ 50 anos;3. Câncer de mama triplo negativo ≤ 60 anos;4. 2 tumores de mama primários em um mesmo indivíduo;5. Câncer de mama em qualquer idade com:<ol style="list-style-type: none">a. ≥ 1 parente* com câncer de mama ≤ 50 anos, oub. ≥ 1 parente* com câncer de ovário, ouc. ≥ 2 parentes* com câncer de mama e/ou pâncreas, oud. câncer de pâncreas em qualquer idade, oue. população com risco aumentado para mutação fundadora.f. 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 (<i>Gleason score</i> ≥ 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 <i>Cowden</i>) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal (<i>Peutz-Jeghers</i>);• Indivíduo sem história pessoal de câncer, mas com:<ol style="list-style-type: none">1. 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*)

* parente de 1º, 2º ou 3º grau

FONTE: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí, 2017. ¹⁶

Será avaliado o risco genético, e através dele é definido se o indivíduo preenche os critérios para realização dos testes genéticos. O teste genético é recomendado para familiares que já tiveram câncer, podendo ser realizado em um indivíduo sem diagnóstico de câncer apenas em casos em que as pessoas mais apropriadas não podem ser testadas. ¹⁶

Existem diversos métodos para identificação dessas mutações, e a escolha dele irá depender dos recursos do laboratório, assim como a história familiar e a etnia da paciente. O quadro abaixo informa sobre os principais métodos de investigação, demonstrando também suas maiores limitações.

17, 18

Tabela 2: Métodos 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. ¹⁷

Ao realizar o correto rastreio genético, é necessário encaminhar a paciente ao grupo de rastreio correto. Caso seja confirmada mutações em BRCA 1 e 2 familiar ou pessoal, a portadora deve ser instruída sobre seus riscos e sobre as medidas de prevenção e tratamento que poderá lhe ser ofertado.

18

5.6 INTERPRETAÇÃO DOS TESTES GENÉTICOS

Não é uma tarefa fácil a interpretação dos testes genéticos, devendo ser vistos com cuidado e cautela. Ao receber um resultado negativo em um paciente sabidamente com câncer, podemos concluir que o teste fornece informações limitadas e a causa do câncer ainda não foi estabelecida, podendo sua negatividade estar relacionada ao método utilizado ou proveniente de fatores não hereditários. Em contrapartida, quando obtemos um resultado negativo em parentes não afetados, confirmamos que o

indivíduo não herdou uma mutação específica dessa família. Em ambos os casos, devemos ter a atenção de informar a família que o resultado negativo não descarta totalmente a possibilidade de um fator hereditário.^{18, 19}

De outro lado, temos o resultado positivo. Quando tal resultado for obtido em uma pessoa acometida pelo câncer, podemos confirmar a associação do câncer com origem genética. Já o resultado positivo em parentes não afetados, confere a esses um risco aumentado de cânceres associados aos genes BRCA 1 e 2, devendo oferecer a eles as medidas de tratamento e prevenção.^{18, 19}

5.7 MANEJO CLÍNICO DAS PORTADORAS DE MUTAÇÕES NOS GENES BRCA 1 E 2

Uma vez constatado a mutação dos genes BRCA em mulheres assintomáticas, ela poderá, junto de sua equipe médica, proceder através de três medidas que irão reduzir os riscos de desenvolver a doença e/ou descobri-la em estágios iniciais. São elas: acompanhamento regular/rastreamento, cirurgia profilática e quimioprevenção.²⁰

A começar pelo acompanhamento regular, esse grupo de pacientes devem ser instruídas e treinadas a realizarem o autoexame mensal a partir dos 18 anos, e o exame clínico bimanual a partir dos 25 anos. Pode ser indicada a ressonância magnética das mamas com contraste anual, porém, há controvérsias a essa medida, uma vez que existem estudos que sugerem que o risco do desenvolvimento do câncer aumenta quando exposição precoce de radiação. Já na faixa etária entre os 30 e 75 anos, as portadoras deverão ser acompanhadas com a ressonância magnética das mamas com contraste e mamografia anualmente.¹⁶

Sabemos que a mastectomia profilática reduz de 85% a 100% dos riscos de se desenvolver o câncer de mama nas portadoras da mutação nos genes BRCA. Sendo assim, é um procedimento recomendado para mulheres de até 35 anos com mutações em BRCA 1 e até 40 anos com mutações em BRCA 2.²¹ Há, atualmente, três opções cirúrgicas possíveis, e são elas a mastectomia total, a *skin-sparing mastectomy* e *nipple-sparing mastectomy*, sendo a última a mais comumente realizada.²⁰

A profilaxia com terapia quimiopreventiva usando o tamoxifeno também é uma medida utilizada, porém a durabilidade dos efeitos desse procedimento e a redução da mortalidade proporcionada ainda são questionáveis, e necessitam de mais estudos para serem confirmadas.²⁰

Quando citamos as pacientes já portadoras do câncer que tenham a mutação dos genes BRCA 1 e 2, a intervenção mais frequentemente realizada é a mastectomia radical modificada, onde é removida toda a mama em conjunto com os linfonodos axilares. Além dessa medida intervencionista, também deve ser associado tratamentos complementares, que incluem radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia.²¹

Além disso, devemos considerar que, aquelas pacientes que foram diagnosticadas com câncer unilateral, e que possuem a presença das mutações em BRCA 1 e 2, têm um risco considerável no desenvolvimento do CM contralateral. Portanto, é aconselhável que esse grupo de pacientes realize a mastectomia bilateral, e não a conservadora ou unilateral.²⁰

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi evidenciado que os genes BRCA 1 e 2 são designados ao reparo de eventos não programados, exercendo o papel de “controle de danos”, impedindo a proliferação neoplásica. Quando há uma mutação nesses genes, ocorre uma perda da sua aplicabilidade, e esses não mais são capazes de exercer seu papel de supressão tumoral de forma eficaz, predispondo ao câncer, principalmente quando associado a fatores de risco.

Para tentar prevenir os cânceres de mama e o desfecho fatal surgiram os testes genéticos, que demonstraram uma significativa importância ao prevenir os grupos de maior risco. Eles incluem o Teste da Proteína Truncada (PTT), *Single Strand Conformations Polymorphism* (SSCP), PCR alelo específico (AS) e Sequenciamento. Cada um deles possui suas vantagens e limitações, mas todos tem o mesmo objetivo final. Frente a isso, foi possível estabelecer medidas profiláticas e diagnóstico e tratamento precoce, que incluem três pilares: acompanhamento regular/rastreamento, cirurgia profilática e quimioprevenção.

Concluimos, através do presente trabalho, que as mutações nos genes BRCA 1 e 2 estão intimamente ligados ao desenvolvimento do câncer de mama, uma vez que eles são responsáveis por reparo de danos e, ao sofrerem o processo de mutação, tornam-se incapazes de efetivar sua função plena.

Sendo assim, após evidências da relação entre o câncer de mama e as mutações genéticas em BRCA 1 e 2, podemos afirmar que o estudo de métodos de prevenção e diagnóstico precoce fazem-se extremamente necessários, refletindo em uma redução da alta mortalidade que acompanha essa neoplasia e em um desfecho mais favorável a população feminina.

REFERÊNCIAS

Jara l, morales s, de mayo t, gonzalez-hormazabal p, carrasco v, godoy r. Mutations in brca1, brca2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in central and south american populations. *Biological research* [internet]. 6 out 2017 [citado 17 nov 2021];50(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0139-2>

Fernández tá, reigosa ya. *Cancer de mama hereditário. Comunidad y salud*. 2016.

Pereira t, lima e, cardoso p, destro l, mattos g, esteves ap. Mutações nos genes brca 1 e 2 e os riscos para câncer de mama. *Revista caderno de medicina*. 2019;2(2):63-70.

Coelho as, santos ma, caetano ri, piovesan cf, fiuza la, machado rl, furini aa. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the brca1 and brca2 genes: literature review. *Revista brasileira de análises clínicas* [internet]. 2018 [citado 17 nov 2021];50(1). Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800615>

Ferreira cc, cândido sl, soares lm, stocco mb, martini ad, gomes lg, nakazato l, souza rl. Presence of brca1 gene mutation in bitches with malignant mammary tumors. *Acta scientiae veterinariae* [internet]. 1 jan 2021 [citado 12 jun 2022];49. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.116617>

Ewald ip, cossio sl, palmero ei, pinheiro m, nascimento il, machado tm, sandes ka, toralles b, garicochea b, izetti p, pereira ml, bock h, vargas fr, moreira mâ, peixoto a, teixeira mr, ashton-prolla p. Brca1 and brca2 rearrangements in brazilian individuals with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Genetics and molecular biology* [internet]. Jun 2016 [citado 17 nov 2021];39(2):223-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2014-0350>

Branco c, paredes j. Inibidores da parp: do mecanismo de ação à prática clínica. *Acta médica portuguesa* [internet]. 1 fev 2022 [citado 12 jun 2022];35(2):135. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.13870>

Instituto nacional de câncer (inca) - josé alencar gomes da silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no brasil. Rio de janeiro: inca; 2019a. [acesso em 2022 jan 06]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero>

Aleamar b. Síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário: análises genômicas, epidemiologia molecular e caracterização clínica. *Biblioteca digital de teses e dissertações da ufrgs*; 2017 [citado 12 jun 2022]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/180783>

Fairoosa p, witharana c. Gene mutations in hereditary breast cancer- a review. *European journal of medical and health sciences* [internet]. 30 maio 2020 [citado 12 jun 2022];2(3). Disponível em: <https://doi.org/10.24018/ejmed.2020.2.3.286>

Campos fa, gonçalves ac, zilly a. Câncer de mama e os genes brca na saúde da mulher: uma revisão integrativa. *V seminário internacional de pesquisa e estudos qualitativos*. 2018.

Castralli ha, limberger bvm. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em brca1 e brca2: uma síntese da literatura. *Brazilian journal of health review*. 2019;2(3):2215-24.

Nussbaum rl, mcinnes rr, willard hf. (2008) thompson & thompson - genética médica. Sétima edição. Editora guanabara koogan s.a., rio de janeiro, rj, 525 pp.

Special protein molecules computational identification, 2018 [citado 12 jun 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/books978-3-03897-044-6>

Castralli ha, limberger bvm. Câncer de mama por herança de mutação em brca: uma revisão na literatura. 2018.

Consenso da sociedade de brasileira de mastologia - regional piauí. Câncer de mama. Teresina: biblioteca comunitária jornalista carlos castello branco, 2017. 328 p.

Santos jp. Prevalência de critérios para avaliação genética em pacientes com câncer de mama atendidos no hospital universitário de santa maria. Biblioteca digital de teses e dissertações da ufrgs; 2016 [citado 12 jun 2022]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/143202>

Ferreira fa, silva c, pasini rg, silva mg, schmidt ss. Mutações dos genes brca 1 e brca 2 e sua relação com o câncer de mama. 2016.

González mjd, gaitán mmd, molina cm, arrechavala sjr. Mutaciones genéticas asociadas a cáncer de mama hereditario en mujeres nicaragüenses. Revista torreón universitario [internet]. 1 nov 2021 [citado 12 jun 2022];10(29):107-19. Disponível em: <https://doi.org/10.5377/rtu.v10i29.12735>

Cançado ac, miranda aa, cassino gnl, tadeu aj. Mastectomia profilática bilateral em mulheres com mutação de brca. Revista científica de saúde do centro universitário de belo horizonte. 2019;12(2):42-6.

Bernardes nb, sá ac, facioli ld, ferreira ml, sá or, costa rd. Câncer de mama x diagnóstico / breast cancer x diagnosis. Revista de psicologia. 27 fev 2019 [citado 12 jun 2022];13(44):877-85. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/online.v13i44.1636>