



AMANDA DE OLIVEIRA FERREIRA  
CRISTIANO DA SILVA  
GABRIEL REINA PASINI  
GABRIELE MONTEIRO DA SILVA  
SHELSEA SCHIAVO SCHIMIDT

**MUTAÇÕES DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 E  
SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA**

MARÍLIA  
2016

AMANDA DE OLIVEIRA FERREIRA  
CRISTIANO DA SILVA  
GABRIEL REINA PASINI  
GABRIELE MONTEIRO DA SILVA  
SHELSEA SCHIAVO SCHIMIDT

MUTAÇÕES DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 E  
SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade de Marília como requisito para a obtenção do título de Biomédico, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Cezar Novais.

MARÍLIA  
2016

Autores: AMANDA DE OLIVEIRA FERREIRA, CRISTIANO DA SILVA, GABRIEL REINA PASINI, GABRIELE MONTEIRO DA SILVA e SHELSEA SCHIAVO SCHIMIDT.

Título: MUTAÇÕES DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade de Marília como requisito para a obtenção do título de Biomédico.

Aprovado pela banca examinadora em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Profº Dr. Paulo Cezar Novais

Orientador

---

Prof

---

Prof

## **MUTAÇÕES DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA**

**Resumo:** No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres. É uma doença que pode evoluir de forma lenta ou rápida, progressiva, dependendo do tempo de duplicação celular e outras características biológicas de progressão. Estima-se que 20% dos casos de câncer de mama estão associados a genes de predisposição e suscetibilidade hereditária para câncer de mama e ovário. O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama é o BRCA1 que foi mapeado e caracterizado no braço longo do cromossomo 17, a partir de análises de ligação envolvendo famílias com numerosos casos de câncer de mama. O segundo gene de suscetibilidade ao câncer de mama é o BRCA2, mapeado e caracterizado no braço curto do cromossomo 13. Diversos trabalhos já realizados demonstram o mecanismo de ação destes genes com funções estabelecidas na manutenção da integridade do genoma e no controle da recombinação homóloga. O presente estudo tem como objetivo geral aprofundar o conhecimento no câncer de mama, a neoplasia maligna mais comum nas mulheres. Como objetivo específico aborda a mutação dos genes BRCA1 e o BRCA2 e como esse processo contribui para a formação do câncer de mama. O método utilizado foi a pesquisa bibliográfica

**Palavras-chaves:** Câncer de mama. Gene BRCA. Mutação.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenvolvimento embrionário da mama. Estádios da formação do tecido glandular e do sistema de canais lactíferos a partir da ectoderme: 1) saliência ectodérmica (papila mamária futura); 2) mesoderme. A: espessamento ectodérmico primitivo B: o espessamento ectodérmico envia para a mesoderme cordões celulares na semana 12. C: os cordões canalizam para formar os canais lactíferos, estando nesta fase a papila futura escavada.....	14
Figura 2: Constituição anatômica da mama .....	19
Figura 3: Prolongamentos das glândulas mamarias .....	20
Figura 4: Vascularização arterial da mama .....	21
Figura 5: Circulação linfática da mama. Vias de drenagens principais (setas).....	23
Figura 6: Circulação linfática da mama. Vias de drenagens acessórias (setas).....	24
Figura 7: Grupos ganglionares de drenagem linfática da mama .....	24
Figura 8: Quadrantes Mamários .....	30
Figura 9: Genes BRCA1 e BRCA2 .....	35

## LISTA DE TABELA

Tabela 1: Interpretação dos Resultados de Exame para os genes BRCA 1 e BRCA2 .....	38
--	----

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>1 ANATOMIA DA MAMA FEMININA</b> .....	<b>14</b>
1.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO DA MAMA .....	14
1.2 LOCALIZAÇÃO .....	15
1.3 TAMANHO DAS MAMAS .....	15
1.4 QUANTO A FORMA DA MAMA .....	16
1.5 VOLUME DAS MAMAS .....	17
1.6 ACOMODAÇÃO EXTERIOR DA MAMA .....	17
1.7 CONSTITUIÇÃO ANATÔMICA QUANTO A ESTRUTURA DA MAMA .....	19
1.7.1 Tecido Glandular .....	19
1.7.2 Tecido Celuloadiposo .....	20
1.7.3 Tecido Conjuntivo Fibroso .....	21
1.8 VASCULARIZAÇÃO ARTERIAL .....	21
1.9 DRENAGEM VENOSA .....	22
1.10 DRENAGEM LINFÁTICA .....	22
1.11 INERVAÇÃO DAS MAMAS .....	25
<b>2 CÂNCER DE MAMA</b> .....	<b>26</b>
2.1 BREVES CONSIDERAÇÕES SOBRE A PATOLOGIA .....	26
2.2 CÂNCER DE MAMA .....	27
2.3 ETIOLOGIA .....	28
2.3.1 Classificações .....	30
2.4 TRATAMENTO .....	32
<b>3 RELAÇÃO DAS MUTAÇÕES DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 COM CÂNCER DE MAMA</b> .....	<b>35</b>
3.1 BRCA1 e BRCA2.....	35
3.2 O RISCO DE CÂNCER RELACIONADO AOS GENES BRCA1 E BRCA2 .....	36
3.3 O CÂNCER DE MAMA E O BRCA1 E BRCA2 .....	37
3.4 A INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 .....	38
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>40</b>

## INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres. Os fatores de risco para esse diagnóstico são fatores internos e externos. Referem-se a os internos aqueles que apresentam predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal. Os fatores externos são constituídos de fatores ambientais, tais como agentes físico, químico e biológico, que são capazes de causar danos ao genoma, tanto os relacionados com o estilo de vida, à vida reprodutiva ou a outros fatores que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma.

A herança de mutações genéticas, é responsável por 5 e 10% de todos os casos de câncer de mama, apresentando como característica principal a instalação da doença em mulheres jovens (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Em um mesmo grupamento familiar, algumas dessas características sugerem a existência de um componente genético hereditário que predispõe à doença (KERR, 2001; ROSENTHAL, 1999 *apud* AMENDOLA & VIEIRA, 2005). O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama é o BRCA1 e o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama é o BRCA2.

Segundo Amendola e Vieira (2005), aproximadamente 20% dos casos de câncer de mama familiar estão associados a um dos genes de suscetibilidade hereditária para câncer de mama e ovário, BRCA1 e BRCA2.

Neste sentido, muitos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de demonstrar o mecanismo de ação destes genes com funções estabelecidas na manutenção da integridade do genoma e no controle da recombinação homóloga.

Visto que, a história familiar, a bilateralidade, o acometimento precoce e achado histopatológicos específico são fatores sugestivos da presença de mutações nestes genes (AMENDOLA & VIEIRA, 2005), a presente pesquisa é de suma importância, pois busca conhecer e analisar tais aspectos, no contexto atual das funções destes genes.

O estudo tem como objetivo geral aprofundar o conhecimento no câncer de mama, a neoplasia maligna mais comum nas mulheres. Como objetivo específico aborda a mutação dos genes BRCA1 e o BRCA2 e como esse processo contribui para a formação do câncer de mama.



O método utilizado foi a pesquisa bibliográfica com desenvolvimento nas seguintes bases de dados: PubMed/Medline, *Lilacs*, *Scielo* e Google Acadêmico; em livros e teses disponibilizados na Internet e na Biblioteca da Universidade de Marília – UNIMAR.

A estratégia de busca teve os seguintes descritores: neoplasia, câncer de mama, mulher, genes BRCA1 e BRCA2, processo de mutação. A pesquisa foi realizada em língua portuguesa e suas respectivas traduções para a língua inglesa.

Foram incluídos na pesquisa os ensaios clínicos, série de casos e estudos de caso, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, que abordem as mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2 e sua relação com o câncer de mama, sem determinação do período de publicação, pesquisados até janeiro de 2016.

## 1 ANATOMIA DA MAMA FEMININA

Visto que a temática desse estudo tem como finalidade aprofundar o conhecimento nas mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2 e sua relação com o câncer de mama, surge a necessidade de abordar primeiramente a anatomia da mama feminina.

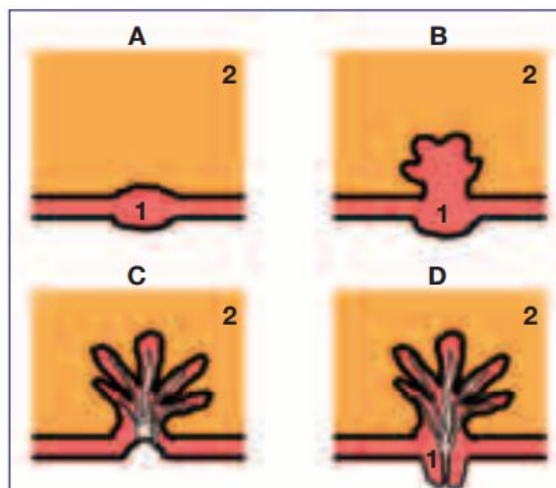
De acordo com Antônio Bernardes (2011, p. 167): “As mamas femininas são estruturas glandulares pares situadas na parede anterior e superior do tórax, que derivam de glândulas sudoríparas modificadas (sem cápsula nem bainha especial)”.

Neste sentido, passa a discorrer os aspectos e características da mama feminina

### 1.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO DA MAMA

A mama origina-se das cristas mamárias primitivas, que são dois espessamentos salientes longitudinais da ectoderme da parede torácica anterior.

A partir da ectoderme, a formação do tecido glandular e do sistema de canais lactíferos, o desenvolvimento embrionário da mama passa pela fase da saliência ectodérmica e da mesoderme (Figura 1):



**Figura 1:** Desenvolvimento embrionário da mama. Estádios da formação do tecido glandular e do sistema de canais lactíferos a partir da ectoderme: 1) saliência ectodérmica (papila mamária futura); 2) mesoderme. A: espessamento ectodérmico primitivo B: o espessamento ectodérmico envia para a mesoderme cordões celulares na semana 12. C: os cordões canalizam para formar os canais lactíferos, estando nesta fase a papila futura escavada.

Fonte: Bernardo (2011, p.167).

A partir da sétima e oitava semanas do desenvolvimento embrionário, as cristas mamárias podem ser vistas, estendendo-se obliquamente para baixo e para dentro, da axila até à região inguinal (ou raramente até à raiz da coxa) homolateral. Elas regridem com exceção ao nível do tórax, onde persistem duas saliências ectodérmicas localizadas, as papilas mamárias futuras, ou como eram chamadas mamilos.

Durante a décima segunda semana, estes espessamentos mandam para a profundidade da mesoderme cordões celulares sólidos, que no oitavo mês, canalizam para formar os canais lactíferos (*ductus lactiferi*), que tem a finalidade de abrir a superfície numa depressão epitelial, que só se elevará em papila após o nascimento. Moore e Dalley (2007) explicam que é por esse motivo que a papila invertida não uma condição patológica e sim uma paragem do desenvolvimento embrionário.

Com a extrema profundidade dos cordões surgem os ácinos. A incompleta regressão das cristas mamárias pode continuar sob a forma de papilas supranumerárias (politelia) ou de glândulas supranumerárias (polimastia) (BERNARDO, 2011).

## 1.2 LOCALIZAÇÃO

Segundo Agur (1994) e Pina (2004), as mamas estão localizadas na espessura do tecido celular subcutâneo, à frente dos músculos grandes peitorais e serratus anterior, no intervalo compreendido entre a terceira e sétima costelas.

Complementando Bernardo (2011) menciona que as mamas situam-se entre o bordo do esterno e a linha axilar média, com limites superficiais (exteriores) por cima com pouca nitidez, sendo que por baixo é possível identificar o sulco submamário, côncavo, que é diferente do bordo inferior do músculo grande peitoral. As mamas estão separadas pelo sulco intermamário.

## 1.3 TAMANHO DAS MAMAS

As mamas e/ou as papilas e aréolas, geralmente são pares e simétricas, podendo apresentar redução ou aumento de número.

Embora a ocorrência da amastia, ou seja, a redução do número de mamas inclusive com a falta da papila e aréola, seja rara, ela pode acontecer uni ou bilateral. No caso da bilateral, é uma situação excepcional e está relacionada com anormalidades incompatíveis com a vida. Quando existe ausência da mama com a presença apenas da papila, chama-se amazia e na inexistência da papila com a presença da mama, denomina-se atelia. Vale destacar que nesses casos os canais lactíferos abrem-se no centro da aréola, geralmente no fundo de uma cavidade (BERNARDO, 2011).

Polimastia é o nome que se dá para o aumento do número de mamas com ou sem papilas e aréolas, e politelia é quando existe o aumento do número apenas de papilas e aréolas, que é muito comum em ambos os sexos. A região que atinge com o aumento das mamas, abrange desde a axila até à região inguinal homolateral que coincidente com a crista mamária primitiva (BERNARDO, 2011).

O indivíduo pode ter mamas supranumerárias (*mamma accessoria*), únicas ou mesmo múltiplas, com dimensão rudimentar ou ser relativamente volumosas. Durante o aleitamento é comum o aumento de volume, inclusive podem segregar leite, como as mamas principais.

Bernardo (2011, p. 168) ressalta que: “O tecido mamário supranumerário deve merecer avaliação clínica idêntica à das mamas normais porque pode sofrer todo o tipo de patologia que ocorre nestas, inclusivamente tumoral”.

#### 1.4 QUANTO A FORMA DA MAMA

A forma da mama é diferente de um indivíduo para outro, sendo comum apresentar-se semiesférica. O formato das mamas também pode ser influenciado pelas diversas fases da vida, como a gravidez, aleitamentos anteriores, estados de nutrição, etc.

De acordo com Bernardo (2011, p. 168), as mamas podem ter a forma cônica, cilíndrica e pediculada.

a) forma cônica (ou piriforme): o diâmetro anteroposterior aumenta, ou pode ser achatada ou discóide se o diâmetro anteroposterior for reduzido;

b) forma cilíndrica: comum em indivíduos obesos ou em algumas multíparas em que a mama, em vez de terminar mais afilada, mantém um diâmetro quase invariável até à extremidade livre;

c) forma pediculada: o menor diâmetro se localiza na base, sendo que no centro da face convexa, anterior, apresenta uma saliência, a papila (*papilla mammaria*) que é rodeada por uma área pigmentada circular, a aréola.

## 1.5 VOLUME DAS MAMAS

O volume das mamas também apresenta variáveis de um indivíduo para outro, que é influenciada durante as fases da vida.

Segundo Pina (2004), em média as mamas podem ter de 12 à 13 cm de largura, 10 à 11 cm de altura e 5 à 6 cm de espessura.

Nas mamas não lactantes, o volume e o contorno arredondado são determinados pela quantidade de tecido adiposo que circunda o tecido glandular.

Bernardo (2011) explica que as mamas da mesma mulher possuem dimensões diferentes uma da outra, normalmente sendo a menor da esquerda e maior a direita.

Na infância seu tamanho é embrionário, mas com desenvolvimento glandular durante a puberdade e principalmente pelo aumento dos depósitos de gordura, as mamas aumentam.

No momento da fecundação, elas crescem um pouco, estabilizando-se no quarto ou quinto mês de gravidez, mas é no final da gestação que aumentam mais. Nos dois ou três dias após o parto, as mamas podem atingir o dobro ou o triplo do volume que tinham antes da gravidez (BERNARDO, 2011).

As mamas começam a diminuir, com a atrofia que sofrem após a menopausa.

## 1.6 ACOMODAÇÃO EXTERIOR DA MAMA

Netter (2006) menciona que a face profunda, ou seja, posterior ou base, tem formato circular e na maioria das vezes (2/3) é ligada com a fáscia do músculo grande peitoral, cujo bordo lateral a mama ultrapassa para fora. Quanto a parte restante da face, isto é 1/3, é relacionada com o músculo serratus anterior, e somente uma pequena parte tem elo com a aponevrose do músculo oblíquo externo.

Esta face da mama, de acordo com Agur (1994) e Pina (2004), é separada da fáscia do músculo grande peitoral por uma fina camada de tecido conjuntivo laxo com tecido adiposo, a chamada bolsa serosa ou espaço retromamário. Segundo os autores, é essa camada que permite a mama ter mobilidade sobre a fáscia peitoral.

Já a face superficial da mama, ou seja, a face anterior, ela apresenta-se convexa, revestida por uma pele lisa, uniforme, delgada, aderente à camada subjacente, possuindo na parte média e mais saliente a aréola e a papila mamárias (AGUR, 1994; PINA, 2004).

Bernardo (2011) explica que normalmente a aréola é discóide, com 15-25 mm de diâmetro, com coloração mais escura do que a pele vizinha, é rosada na jovem e na mulher que não teve filhos, adquire uma cor mais escura, o amarelo-acastanhado após a fecundação, sendo que durante a gravidez aumenta de dimensão e assume a cor castanho-escura e após o aleitamento a cor fica mais clara.

Segundo Netter (2006), a aréola possui saliências pequenas, em número de 12 a 20, os chamados tubérculos areolares (*tubercula areolae*).

Os tubérculos areolares são glândulas sebáceas que possuem características muito peculiares, sendo reconhecidas como estruturas intermédias entre glândulas mamárias e glândulas sebáceas vulgares. Em toda a gestação, os tubérculos areolares ou como são chamadas pelos obstetras, glândulas areolares de Montgomery, aumentam de volume. No período de aleitamento, essas glândulas expele uma substância oleosa que lubrifica e protege a aréola e a papila. Ao serem comprimidos lateralmente, segregam um líquido parecido com ao colostro. Muitos especialistas consideram nesse caso específico, que a segregação do colostro ocorre glândulas mamárias rudimentares (BERNANDO, 2011).

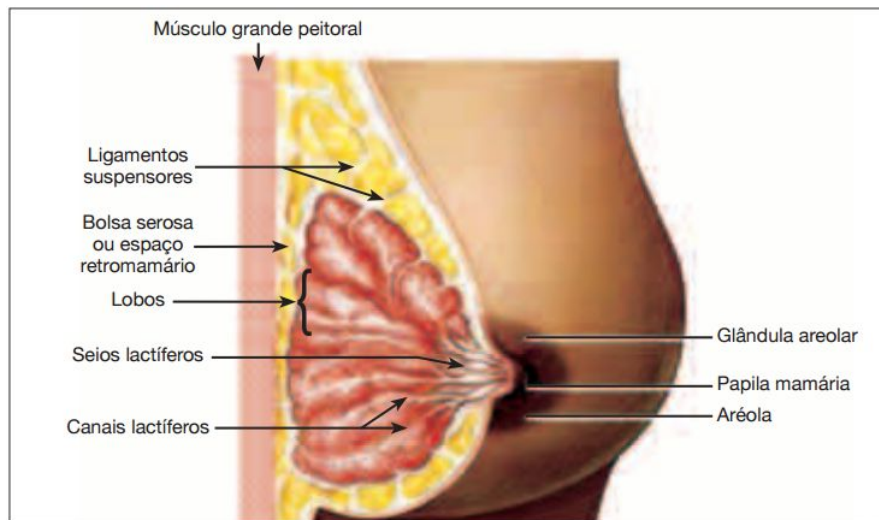
Quanto a face posterior, ou seja, a face profunda da aréola, Bernardo (2011) menciona que é formada de fibras musculares lisas que agregadas constituem o músculo subareolar ou músculo da aréola, mais desenvolvido na base da papila. Possuem três tipos de glândulas, as glândulas sebáceas, as glândulas sudoríparas e as glândulas mamárias acessórias. As glândulas mamárias acessórias são localizadas por trás do músculo areolar entre os lobos da glândula mamária principal. Em média são quatro por mama, e com a mesma estrutura que a glândula mamária.

No que refere a papila, é uma saliência cônica ou cilíndrica localizada na parte central da aréola, com formato irregular, redonda e rugosa na extremidade livre em razão a muitos sulcos. Possui de 12 à 20 orifícios que correspondem à terminação de outros tantos canais lactíferos. São variadas as forma e dimensões, podendo ser semiesférica, achatada ou discóide, pediculada, escavada (papila retraída ou umbilicada). As fibras musculares são lisas circulares e por comprimir os

ductos lactíferos durante a lactação, em resposta a sucção, provocam ereção da papila (BERNANDO, 2011).

## 1.7 CONSTITUIÇÃO ANATÔMICA QUANTO A ESTRUTURA DA MAMA

De acordo com Gray (2005) a constituição da mama é formada pelo tecido glandular epitelial, ou seja, a glândula propriamente dita, ou parênquima, do tecido celuloadiposo e pelo tecido fibroso (estroma) que atravessa e rodeia o tecido glandular.



**Figura 2:** Constituição anatômica da mama.  
Fonte: Bernardo (2011, p.169)

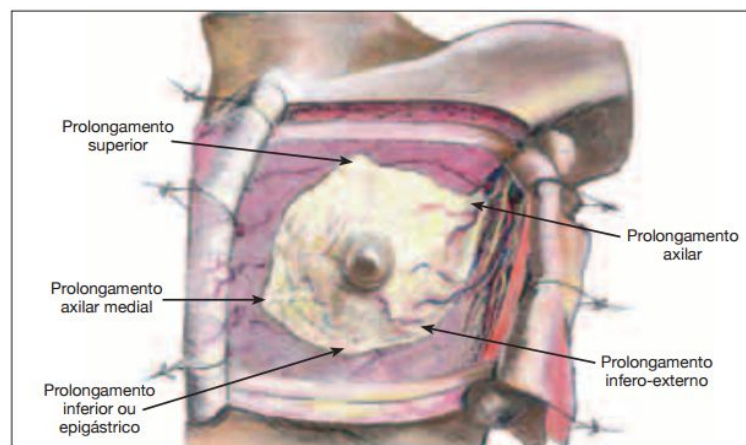
### 1.7.1 Tecido Glandular

Bernardo (2011, p. 170) discorre que o tecido glandular é de tipo tubuloalveolar, formado com 12 à 20 lobos, constituído de lóbulos que por sua vez por ácinos.

Cada lobo é drenado por um canal excretor próprio, o canal lactífero, que é sinuoso e independente, conduz todos para a base da papila. Contudo, antes de atingir a base da papila, o canal lactífero apresenta uma dilatação fusiforme, que é conhecido como seio lactífero (*sinus lactiferi*) com 12 à 15 mm de comprimento e 6 à 8 mm de altura. Depois da dilatação, os canais lactíferos direcionam-se para a papila de modo retilíneo, e independentemente se abrem no seu vértice por orifícios arredondados, formando uma área chamada de área crivosa (BERNANDO, 2011).

A base de implantação da glândula, geralmente possui um contorno circunferencial irregular, devido aos prolongamentos mamários que são saliências mais ou menos limitadas.

Conforme a direção que é conduzida e a situação, os prolongamentos podem apresentar-se como prolongamento súpero-externo ou axilar, superior ou clavicular, inferior ou epigástrico, infero-externo ou hipocôndrico direito e medial ou esternal.



**Figura 3:** Prolongamentos das glândulas mamárias  
Fonte: Bernardo (2011, p.170)

Sendo o mais importante como o mais constante, o prolongamento súpero-externo ou axilar (*processus axillaris*), contorna o bordo lateral do grande peitoral e alcança o fundo da axila em maior ou menor extensão (ROUVIÈRE; DELMAS, 2005).

Para Bernardo (2011, p. 170-171) o prolongamento mais frequente e melhor desenvolvido é o axilar, quanto aos outros “são raros e pouco importantes”.

### 1.7.2 Tecido Celuloadiposo

A glândula mamária é revestida completamente pelo tecido celuloadiposo subcutâneo na anterior e superficial como na parte posterior ou profunda.

Na parte anterior e superficial, o tecido celuloadiposo localiza-se entre a glândula e a pele. De acordo com Bernardo (2011) é o local da partida para a



profundidade dos prolongamentos de tecido adiposo que completam os espaços ou sulcos que dividem os lobos à superfície, para fora do plano areolar.

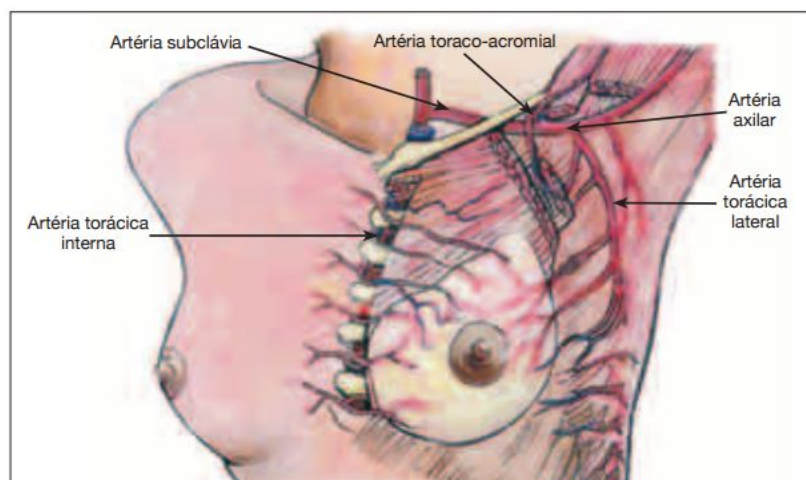
Já na parte posterior ou profunda, também chamada de bolsa serosa ou espaço retromamário (fina camada de tecido conjuntivo laxo com tecido adiposo), o tecido celuloadiposo subcutâneo está situado entre a base da glândula e a aponevrose do grande peitoral. Por ser fina e delicada, acaba facilitando o deslizamento da mama sobre o músculo. Segundo Bernardo (2011, p. 171): “Esta mobilidade desaparece quando um tumor maligno invade a aponevrose”.

### 1.7.3 Tecido Conjuntivo Fibroso

Putz (2001) explica que o tecido conjuntivo fibroso abrange desde a bolsa serosa retromamária até à derme, por entre os lobos e os canais lactíferos. Como a parte superior da mama é bem desenvolvida, acaba auxiliando a sustentação dos seus lobos, ou seja, o ligamento suspensor da mama.

## 1.8 VASCULARIZAÇÃO ARTERIAL

A vascularização arterial das mamas ocorre com a atividade das artérias torácica superior, torácica lateral, toraco-acromial, torácica interna e intercostais posteriores (Figura 4).



**Figura 4:** Vascularização arterial da mama  
Fonte: Bernardo (2011, p.171)

As artérias torácica superior, torácica lateral e toraco-acromial são ramificações da artéria axilar. A torácica superior e o ramo torácico da toracoacromial aproximam-se da mama através do bordo superior. Segundo Pina (2007) a artéria torácica lateral declina ao longo do bordo lateral do músculo pequeno peitoral, entre esse musculo e o serratus anterior, criando ramos mamários laterais que atingem a mama pelo seu bordo lateral. No ramo colateral da subclávia, desce a artéria torácica interna em busca das cartilagens costais, emitindo em seu trajeto ramos perfurantes que cortam de trás para a frente os segundo, terceiro e quarto espaços intercostais e o grande peitoral, criando artérias mamárias mediais que alcançam a glândula pelo bordo medial (SCHUNKE et al., 2007).

Schunke et al. (2007) entendem que as artérias intercostais posteriores têm pouca importância. Elas lançam ramos cutâneos laterais, que por sua vez originam artérias mamárias laterais que alcançam o bordo lateral da glândula.

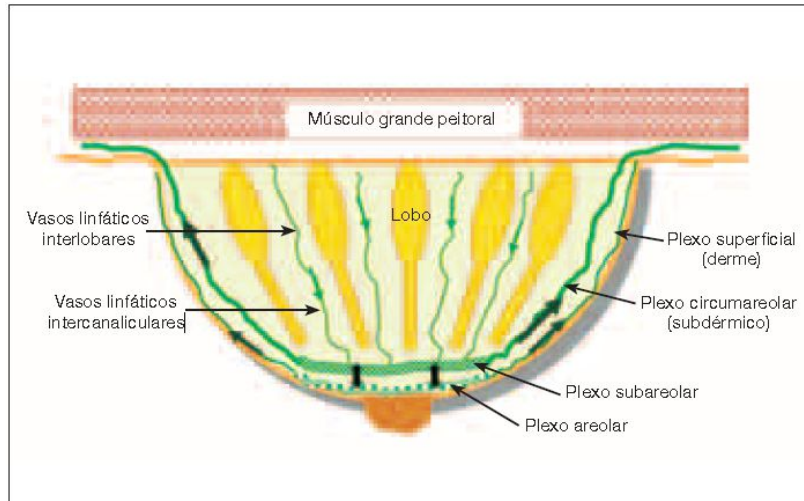
### 1.9 DRENAGEM VENOSA

Moore e Dalley (2007) explicam que a drenagem venosa percorre quase o mesmo caminho que as artérias fazem em direção às veias axilar, torácica interna, cefálica e superficial do abdômen. Existem outras veias, porém de menor importância, que partem da face profunda da mama, atravessando o músculo grande peitoral e drenando para veias intercostais.

### 1.10 DRENAGEM LINFÁTICA

De acordo com Moore e Dalley (2007), a linfa que origina-se dos lobos, inicialmente percorre da profundidade para a superfície por canais interlobares localizados entre eles. Esse por sua vez continua pelos canais intercanaliculares ou interductais, que são situados entre os canais lactíferos dirigindo-se para o plexo subareolar, que fica no plano subdérmico retroareolar. O plexo subareolar possui duas formas de se comunicar com as redes linfáticas, uma pelo plexo areolar que é mais superficial e central, e outra pelo plexo circumareolar, que esta situado no plano subdérmico da mama restante mais periférica.

Assim, uma injeção a nível da papila completa as redes linfáticas interlobares, ou seja, os abscessos mamários após infecções cutâneas (MOORE; DALLEY, 2007)



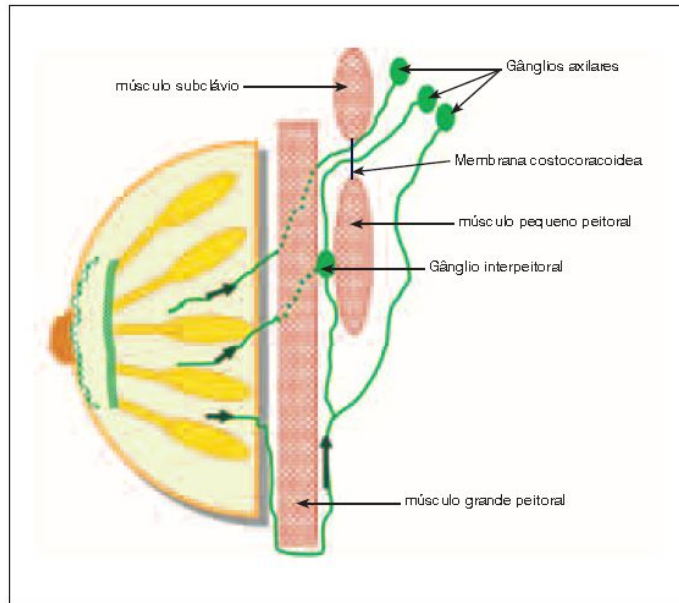
**Figura 5:** Circulação linfática da mama. Vias de drenagem principais (setas).  
Fonte: Bernardo (2011, p.172)

A circulação linfática da mama acaba ganhando algumas características específicas.

À respeito, Bernardo (2011, p. 172) explica que a circulação linfática é predominantemente centrípeta, da profundidade para a superfície e do centro para a periferia, trazendo acúmulo de linfa a nível do plexo subareolar, facilitando a comunicação com o plexo areolar e vice-versa.

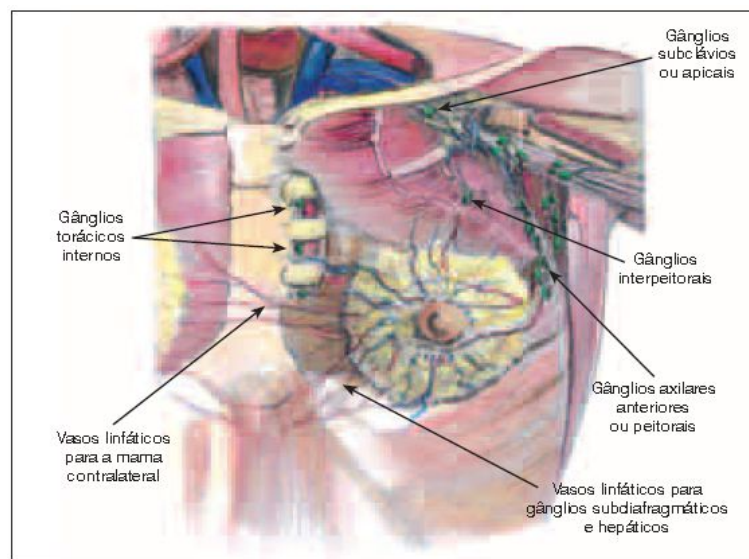
Quanto os linfáticos do parênquima, também possuem facilidade na comunicação com os linfáticos cutâneos a nível da área subareolar. Ainda possui a possibilidade de drenar uma quantidade menor de linfa para trás, através de vasos transmuralis e retro ou subpeitorais, sendo que os primeiros atravessam da frente para trás o músculo grande peitoral, passando entre ele e o pequeno peitoral, atravessando a membrana costocoracoideia, entre os músculos subclávio e pequeno peitoral, e por fim, drenando para gânglios axilares.

No que tange aos vasos retro ou subpeitorais, Netter (2006) discorre que eles contornam o bordo inferior do grande peitoral e atingem os gânglios interpeitorais ou os axilares. A linfa que acaba abandonando a mama por vasos principais e acessórios, a grande maioria dela, principalmente dos quadrantes laterais, correspondente cerca de 80%, drena inicialmente para gânglios axilares o grupo peitoral ou anterior. Contudo, ela pode drenar para qualquer outro grupo auxiliares, como os deltopeitorais ou interpeitorais, diretamente.



**Figura 6:** Circulação linfática da mama. Vias de drenagem acessórias (setas).  
Fonte: Bernardo (2011, p.173)

Já as vias acessórias conduzem uma quantidade menor de linfa menor e de acordo com Bernardo (2011), elas drenam: o quadrante superomedial para gânglios supraclaviculares; a metade medial da mama para gânglios torácicos internos e/ou para a mama contralateral; a metade inferior para gânglios frênicos inferiores (subdiafragmáticos) e para gânglios hepáticos; e a metade profunda e superior para gânglios interpeitorais ou axilares apicais.



**Figura 7:** Grupos ganglionares de drenagem linfática da mama  
Fonte: Bernardo (2011, p.174)

### 1.11 INERVAÇÃO DAS MAMAS

De acordo com Pina (2004) a inervação das mamas origina-se dos nervos simpáticos que chegam à glândula com as artérias que a vascularizam; dos ramos cutâneos e laterais do terceiro ao sexto nervos intercostais. Moore e Dalley (2007) acrescentam ainda os ramos supraclaviculares do plexo cervical e os ramos torácicos do plexo braquial.

## 2 CANCÊR DE MAMA

Antes de discorrer sobre o câncer de mama e abordar sobre sua etiologia, destacando para sua classificação e tratamento, é preciso, mesmo que de forma sucinta apresentar alguns aspectos do processo patológico.

### 2.1 BREVES CONSIDERAÇÕES SOBRE A PATOLOGIA

O câncer é um processo patológico que se inicia no momento que uma célula anormal sofre uma mutação genética do DNA celular, e se transforma, formando um clone e se multiplicando de maneira anormal, não obedecendo aos padrões de mecanismos que regulam seu crescimento no ambiente que está em sua volta (SMELTZER; BARE, 2005).

Com essa transformação, as células adquirem características invasivas, que atingem os tecidos vizinhos e permitindo que tenham acesso aos vasos linfáticos e sanguíneos, que as conduzem para outras partes do corpo, caracterizando assim a metástase (SMELTZER; BARE, 2005).

O câncer não é resultado de uma única causa, mas é um conjunto de várias doenças, com causas, manifestações, tratamentos e prognósticos diferentes.

Segundo Pollock et al. (2006), a maior parte da doença é consequência da exposição a agentes ou fatores ambientais, tais como, o fumo, a alimentação, o comportamento cultural ou sexual, a ocupação, a exposição à radiação, tanto natural como médica, bem como, da exposição a agentes ou substâncias presentes no mar, solo e água e de causa genética e hormonal.

A predisposição familiar é apontada como 5 a 10% dos cânceres da fase adulta e da infância, incluindo o câncer de mama na fase da pré-menopausa (POLLOCK et al. 2006).

Smeltzer e Bare (2005) discorrem que o gene BRCA-1 relacionado à síndrome do câncer de mama e ovário e o gene BRCA-2 que também está associado ao câncer de mama de início precoce, foram identificados em 1994. Os distúrbios hormonais em razão da própria produção de hormônios ou mesmo pela administração de hormônios exógenos, são aspectos que colaboram para o crescimento tumoral. O uso contínuo de contraceptivos orais, bem como uma prolongada terapia de reposição de estrogênio, embora diminuam o risco de

cânceres de ovário e endométrio, contribuem para o aumento da incidência de cânceres hepatocelular, endometrial e de mama.

Vale destacar, que além dos tumores considerados malignos, existem os benignos com o crescimento mais lento e por não sofrerem mutação para uma célula cancerígena, não apresentam tanta agressividade (SMELTZER; BARE, 2005).

## 2.2 CÂNCER DE MAMA

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2008), possivelmente o câncer de mama, é o mais temido pelas mulheres, visto que, apresenta sua frequência é maior, e a ideia da mutilação pelo tratamento, traz efeitos psicológicos que afetam a sexualidade e a imagem pessoal, provocando um estado depressivo, inclusive podendo até causar a morte. Embora seja raro o aparecimento antes dos 35 anos de idade, pode ocorrer, mas, é acima dessa idade que a incidência é maior.

É o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, sendo o primeiro entre as mulheres (SMELTZER & BARE, 2005).

Almeida (2007) discorre que o câncer de mama, além de agredir a saúde física, atinge o psicológico da mulher, desestruturando toda sua forma de convivência social, gerando incerteza da vida e descreditando no sucesso do tratamento. Durante todas as etapas da doença, em razão aos sentimentos negativos, a mulher busca atribuir algum significado ao que está acontecendo, culpando a si mesma.

Segundo dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 foram registrados um crescimento de câncer 10 vezes maior que nas décadas anteriores na base populacional de diversos continentes, sendo a própria OMS ressaltou a importância de adotar medidas preventivas e de controle, de forma a evitar o aumento na incidência do câncer em 100% nos próximos vinte anos (INCA, 2008).

Gonçalves et al. (2007, p. 17) revelam que em 2002, “o câncer de mama foi considerado o mais prevalente em todo o mundo, sendo também a principal causa de morte por câncer e o tipo mais frequente entre as mulheres”.

No Brasil, em 2007, os maiores incidência de câncer de mama, se deu em São Paulo que registrou 6.170 casos, o Rio de Janeiro 1.230 casos e Porto Alegre 1.170. Quadros e Gebrim (2007) explicam que o elevado numero que essas capitais

apresentaram é devido a prevalência de fatores de risco, como ao estadiamento de pacientes advindas de cidades do interior como também alguns estados do Norte e Nordeste.

De acordo com Segatto (2003) e o INCA (2008), em 2008 o Brasil registrou 49.400 novos casos de câncer, ou seja, uma média de 51 casos novos para cada 100 mil mulheres. O sudeste foi a região que mais incidência teve, com cerca de 80% dos tumores de mama são diagnosticados em estágios avançados. Portanto, nota-se que mesmo tendo um tratamento precoce e um bom prognóstico, a taxa de mortalidade de mulheres pelo câncer de mama ainda é muito alta.

Araújo (2000) e Urban et. Al (2001), comentam que em razão dos avanços tecnológicos e de diagnóstico precoce, mesmo com o aumento na incidência do câncer de mama nos países desenvolvidos, percebe uma redução da mortalidade por essa doença.

### 2.3 ETIOLOGIA

Pollock et al. (2006) explica que a etiologia do câncer de mama é multifatorial, e deve ser entendida por partes em razão da evolução genética dos precursores malignos para a doença.

Incluem como fatores de risco: a duração de exposição ininterrupta a estrógeno; a nuliparidade; a idade avançada à época do primeiro parto; anormalidades histológicas anteriores da mama; a predisposição genética; e fatores ambientais (POLLOCK et al, 2006).

De acordo com Smeltzer e Bare (2005), não há como determinar as causas do câncer de mama com certeza, porém, entendem-se que os fatores de risco mais significativos são o sexo feminino, a questão da hereditariedade, a idade, a menopausa precoce ou tardia, a gravidez com idade avançada, o vício do tabagismo e a obesidade.

Para Kelsey (2007), além de ser complexa a gênese do câncer de mama é também pouco conhecida. Contudo, há uma evidência que ao aumentar a atividade mitótica, os hormônios ovarianos se tornam fatores na patogênese. Embora impulse sozinho alguma divisão celular, durante a fase lútea do ciclo menstrual, o estrogênio quando associado a progesterona tem a divisão celular aumentada, elevando os riscos de um maior desenvolvimento do câncer mamário.



Quanto a questão da hereditariedade, Boundy et al. (2004) reporta a descoberta do gene BRCA-1 do câncer de mama que confirma a tese de que essa doença pode ser transmitida pela mãe ou pelo pai .

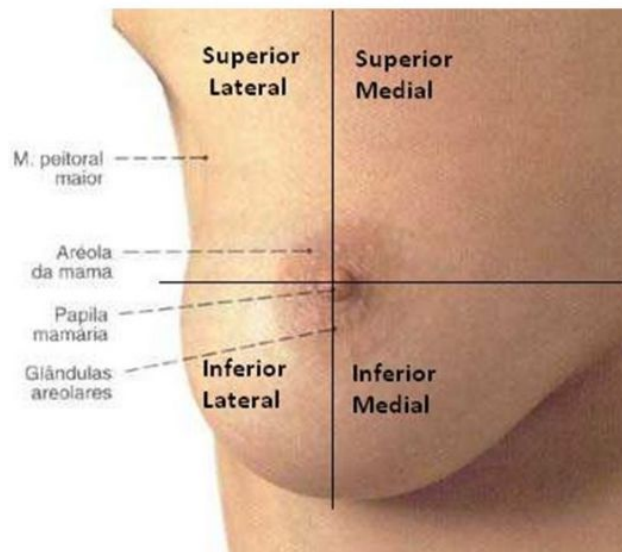
Acentuando essa tese, Pollock et al. (2006) comentam que aumenta o risco da mulher em duas vezes ter câncer de mama quando ela tiver parente de primeiro grau com a mesma patologia, e mais, quando tiver dois parentes de primeiro grau, mãe e irmã. Os autores afirmam que o câncer associado a algumas síndromes genéticas hereditárias aumenta o aparecimento da doença em idade mais jovem quando comparado com a população geral com câncer de mama, sendo os tumores geralmente bilaterais.

Ademais, as mutações genéticas podem causar a perda de um gene supressor de tumor ou na ativação de um gene promotor de tumor, inclusive ter uma penetrância variável. É a partir das mutações genéticas que 5 a 10% dos cânceres de mama surgem (POLLOCK et al., 2006).

Pollock et al. (2006) ressaltam, que maioria dos cânceres de mama e ovário são causados pelos genes de câncer de mama 1 (BRCA 1) e câncer de mama 2 (BRCA 2), sendo que ainda são desconhecidas suas funções.

Entretanto, já é de conhecimento que os dois genes são supressores de tumor, sendo que o BRCA 1 incide em 30 a 40% dos casos de câncer de mama em famílias com alta incidência de câncer precoce de mama e ovário, e o BRCA 2 é responsável por 35% das famílias com câncer de mama precoce (POLLOCK et al., 2006).

Boundy et al. (2004) comentam que os cânceres da mama podem ocorrer em qualquer lugar na mama, mas na grande maioria desenvolve-se primeiramente no quadrante superior externo, região onde há mais tecido glandular, depois no mamilo onde convergem todos os ductos mamários, após no quadrante superior interno, seguido do quadrante inferior externo, e por ultimo no quadrante interno.



**Figura 8:** Quadrante Mamários  
 Fonte: Bandeira e Menezes (2015)

De acordo com Smeltzer e Bare (2005) afirmam que em geral, as lesões são indolores, fixas e duras, com bordas irregulares, e que a dor acentuada pode estar relacionada com o câncer de mama em estágio mais avançado.

À respeito dos sintomas do câncer de mama, podem ser percebidos no autoexame, quando no toque palpável percebe-se o nódulo ou tumor no seio, acompanhado ou não da dor mamária. Os nódulos palpáveis podem também serem notados nas axilas. As alterações na pele que reveste a mama, podem apresentar abaulamentos ou retrações ou um aspecto semelhante a casca de uma laranja (INCA, 2008).

Truffelli et al. (2008) salienta que o câncer de mama pode ser detectado pelo autoexame das mamas e/ou pela realização de mamografia e/ou ultrassonografia, devendo ser confirmado por meio da biópsia da lesão.

### 2.3.1 Classificações

A classificação do câncer é feita conforme seu aspecto histológico e a localização.

Boundy et al. (2004) apresentam da seguinte forma:

a) adenocarcinoma (ductal) de origem epitelial;

b) intraductal que se desenvolve dentro dos ductos, neste é incluído a doença de Paget; infiltrante que se desenvolve no parênquima mamário, inflamatório, raro e de crescimento rápido, neste a pele sobrejacente fica edemaciada e endurecida, além de inflamada;

c) carcinoma lobular “in situ” que envolve os lobos do tecido glandular;

d) câncer medular ou circunscrito que possui rápida taxa de crescimento. O câncer também é classificado segundo o seu estadiamento, que se baseia na extensão anatômica aparente da neoplasia maligna. Ela ajuda a definir o plano terapêutico e o diagnóstico em cada cliente.

Quando a avaliação dos estágios do câncer de mama, Otto (2002) explica ue é adotado o sistema de TNM, ou seja:

T - tamanho do tumor;

N - comprometimento de linfonodos regionais; e

M - disseminação à distância da doença ou metástase.

Segundo Telles (2007), a classificação tem por finalidade auxiliar o plano terapêutico, como proporcionar subsídios para o prognóstico, permitir avaliação dos resultados do tratamento, e oferecer o intercâmbio de informações e elementos para a continuidade das pesquisas clínicas ligadas ao câncer, entre vários centros médicos e de pesquisas.

Smeltzer & Bare (2005) relacionam os principais achados mamários anormais, a saber: sinais de retração; massa cancerosa mamária (tumor maligno); cisto mamário (massa benigna de doença fibrocística); fibroadenoma (nodosidade mamária benigna); proeminência venosa aumentada; casca de laranja (edema); inversão de mamilo; mastite aguda (inflamação das mamas) e doença de Paget (malignidade dos ductos mamários).

Boundy et al. (2004) afirmam que com o avanço da doença e as metástases do câncer de mama, a localização do tumor sofre complicações específicas da localização do tumor.

De acordo com Otto (2002), as localizações mais frequentes de metástases são os ossos, pulmões, pleura, fígado e supra-renais e os locais menos frequentes incluem cérebro, tireóide, leptomeninge, olho, pericárdio e ovário.

Teoricamente a média de vida após o aparecimento de uma metástase, é de dois a três anos e meio, embora uma minoria sobreviva por mais de dez anos.

Contudo, com diagnóstico precoce e tratamento eficazes, aumentam os anos de vida dos portadores de câncer de mama (BOUNDY et al. 2004).

O Ministério da Saúde (2004) entende que para detectar precocemente o câncer de mama é preciso realizar anualmente em todas as mulheres a partir de 40 anos de idade, um exame clínico de rastreamento da mama, sendo que esse procedimento é oferecido como parte do atendimento integral à saúde da mulher, devendo ser realizado em todas as consultas clínicas, independente da faixa etária. Para as mulheres com idade entre 50 a 69 anos, o rastreamento deve ser feito por mamografia, de dois em dois anos. A partir dos 35 anos, as mulheres pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer de mama, deve realizar anualmente exame clínico da mama e mamografia. Por fim, todas as mulheres com alterações nos exames realizados, devem ter a garantia de acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento.

## 2.4 TRATAMENTO

Para o bem estar geral da paciente, uma equipe multidisciplinar deve realizar e acompanhar o tratamento do câncer de mama (BARROS et al., 2002), podendo ser no local, ou seja, na radioterapia, cirúrgico ou ainda sistêmico que inclui quimioterapia e hormonioterapia (UEZ, 2006).

De acordo com Inca (2008) a radioterapia, que é um tratamento local, aplicando um feixe de radiações ionizantes destrói células tumorais. Com doses pré-definidas de radiação por um tempo estipulado é aplicada a radiação sobre o tecido que envolve o tumor, com a finalidade de causar o mínimo dano as células boas vizinhas ao erradicar as células tumorais, visto que, são as células normais que farão a regeneração da área irradiada.

Sendo um método de tratamento local e/ ou regional, a radioterapia pode ser indicada de forma exclusiva ou associada aos outros métodos terapêuticos. Segundo Inca (2008) quando associada com a cirurgia a radioterapia pode ser pré-, per - ou pós-operatória, e indicada também antes, durante ou logo após a quimioterapia.

Barros et al. (2002) explica que o tratamento local também pode ser realizado de duas formas:

1º Cirurgia conservadora: Procedimento da tumorectomia com retirada do tumor sem margens e a ressecção segmentar ou setorectomia com retirado do tumor com margens ou não

2º Cirurgia não conservadora: Procedimento da mastectomia. Intervenção extremamente invasiva e mutiladora com diversos prejuízos na imagem corporal da mulher.

Barros et al. (2002) explica que o procedimento de mastectomia pode ter a seguinte classificação de cirurgias:

a) mastectomia radical ou Halsted que consiste na retirada da glândula mamária, associada à dos músculos peitorais e a linfadenectomia axilar;

b) mastectomia radical modificada que é a retirada da glândula mamária com preservação de um ou ambos os músculos peitorais;

c) mastectomia total ou simples na qual é retirada a glândula mamária, incluindo o complexo areolar e aponeurose do músculo peitoral, sendo os linfonodos axilares preservados.

Segundo Uez (2006) ressalta que quando o procedimento cirúrgico da mastectomia é realizado para o câncer de mama, provoca danos emocionais sérios, pois além da doença em si, a paciente sente-se incapaz pela privação do órgão, visto que os seios tem simbolismo de extrema importância na vida de uma mulher.

Quanto ao tratamento sistêmico, este é realizado com quimioterapia onde se aplica medicações para danificar ou matar as células cancerosas. De acordo com Smelter e Bare (2005) e Inca (2008) a aplicação da quimioterapia irá depender de alguns fatores, dentre eles os tipos de células cancerosas, o avanço da e o tamanho do tumor em relação à mama.

Mohallem e Rodrigues (2007, p. 61) explicam que a medicação utilizada na quimioterapia são drogas, isoladamente ou associadas, que tem o único objetivo de destruir as células neoplásicas. Entretanto, em geral, não possuem uma ação específica para o local das células doentes, e acabam atingindo também células normais, incidindo sobre o ciclo celular, que por sua vez consiste em uma conjunto de eventos resultando na divisão celular.

Complementando os fatores prejudiciais que a quimioterapia traz a paciente Smeltzer e Bare (2005) discorrem que ela afeta negativamente a autoestima, sexualidade e sensação de bem-estar e quando associadas ao estresse de um diagnóstico com risco de vida potencial, podem ser avassaladoras para a muher.

À respeito, observa-se a importância no acompanhamento da enfermagem juntamente com toda a equipe multidisciplinar, para diminuir o sofrimento emocional e angústia que muitas mulheres sentem durante o tratamento, por estarem afastadas do trabalho, preocupadas com a situação financeira, e principalmente por estarem longe da família, o suporte de enfermagem e o ensino reduzem o sofrimento emocional no decorrer do tratamento.

Abrão (1995) explica que o uso do Tamoxifeno na hormonioterapia são para casos onde as pacientes apresentam câncer de mama metastático e receptor estrogênico ou receptores desconhecidos, e a doença evolui clinicamente de forma lenta, com longo intervalo livre. Segundo o autor, os receptores de estrogênio estão concentrados de forma variada, podendo inclusive serem ausentes em algumas células do câncer de mama, razão porque a apresentação do receptor estrogênico pode prever a resposta à hormonioterapia.

O uso de hormônios via oral, intramuscular ou subcutânea, após a quimioterapia ou radioterapia, tem a finalidade de impedir o crescimento das células tumorais, podendo ser ministrada por períodos de até cinco anos (GUIMARÃES, 2006). Contudo, como adverte Facina et al. (2003), é preciso mais estudos sobre os efeitos desses hormônios sobre a glândula mamária humana normal, visto que não estão plenamente estabelecidos.

Atualmente, nota-se que as cirurgias radicais tem sido substituídas por tratamentos conservadores, e vários são os estudos com foco na cirúrgica para a avaliação do envolvimento de linfonodos axilares, pois há um entendimento que o envolvimento dos linfonodos ocorre continuamente, um a um, da periferia para a região medial da axila, apontando que os métodos de predição de acometimento axilar através de procedimentos pouco invasivos, como a avaliação do LS evitam a linfadenectomia axilar, preservam a mama e seus efeitos colaterais em pacientes com axila negativa (TIEZZI et al. 2006; UEZ, 2006)

### 3 RELAÇÃO DAS MUTAÇÕES DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2 COM O CÂNCER DE MAMA

#### 3.1 BRCA1 e BRCA2

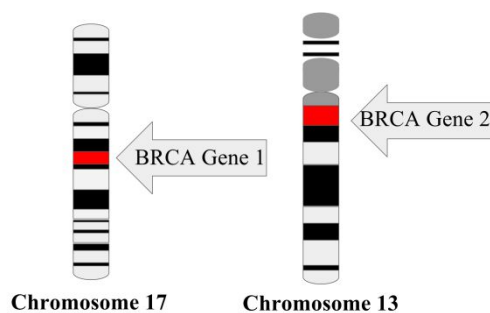
Pinheiro (2016) explica que para combater as diversas agressões que o DNA celular sofre diariamente, o organismo humano possui alguns mecanismos de defesa, dentre eles o anti-oncogenes.

Algumas dessas agressões são relacionadas a fatores como a exposição à radiação solar, à toxinas no ar ou nos alimentos, contato com vírus, consumo de drogas (lícitas ou ilícitas), etc. Caso não houvesse mecanismos para reparar as lesões do DNA, organismo humano estaria mais sujeito a cânceres precoces (PINHEIRO, 2016).

Os anti-oncogenes, são genes supressores de tumor que codificam as proteínas, inibindo assim a divisão celular. Sua principal função é prevenir a multiplicação descontrolada das células no momento que as células sofrem mutações.

A família dos anti-oncogenes possui vários genes, dentre eles o BRCA1 e BRCA2, que são responsáveis em impedir o aparecimento de tumores através da reparação de moléculas de DNA danificadas. Portanto, esses genes protegem e combatem o aparecimento de cânceres.

Quanto a localização genes nos cromossomos, o BRCA1 situa-se na citogenética 17q21 ou no braço q do cromossomo 17 na posição 21 e o BRCA 2 tem a 13q12.3 localização citogenética ou no braço q do cromossomo 13 na posição 12.3 (Figura 9).



**Figura 9:** Genes BRCA1 e BRCA2  
Fonte: Wikipédia (2015)

Quando o BRCA1 ou o BRCA2 sofre uma mutação, acabam perdendo sua função, deixando o organismo mais exposto ao surgimento de tumores malignos, no caso o câncer de mama, câncer de ovário e câncer de próstata.

Dantas et al. (2009, p. 264) afirmam que as “mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por cânceres de mama e ovário hereditários e estão associados ao câncer de mama masculino”.

Segundo Pinheiro (2016), ainda não há um posicionamento sobre o que leva as mutações no BRCA1 e BRCA2 a predispor o desenvolvimento de cânceres da mama e do ovário, visto que, existem outros tumores, que embora estejam relacionados a esses genes apresentam menores proporções.

A história familiar, a bilateralidade, o acometimento precoce e achado histopatológicos específico são fatores sugestivos da presença de mutações nestes genes (AMENDOLA; VIEIRA, 2005),

Pinheiro (2016) discorre que o genes BRCA1 ou BRCA2 mutante pode ser passado de uma geração para outra, o que justifica o histórico de câncer de mama ou ovário em vários membros da família. À respeito, Dantas et al. (2009, p. 265) revela que as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por 90% dos cânceres em mulheres com histórias de câncer ovariano familiar.

De modo a prevenir essas mutações, atualmente existem exames que podem identificar a presença de mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, no qual apontam precocemente as mulheres mais susceptíveis aos cânceres de mama e ovário (PINHEIRO, 2016).

### 3.2 O RISCO DE CÂNCER RELACIONADO AOS GENES BRCA1 E BRCA2

Como já abordado no capítulo anterior, o câncer é uma doença que surge com a mutação de uma célula de um órgão ou tecido fazendo com que perca suas características básicas e passando a se multiplicar de forma descontrolada, espalhando-se pelo organismo. Geralmente, o câncer surge com a lesão no DNA da célula.

Segundo Dantas et al. (2009, p. 264), mulheres com mutações do BRCA1, localizado no locus 17q21, apresentam 87% de chance de desenvolver carcinoma de mama, 40% a 60% com 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. Quanto a mutação em BRCA2 que está localizado em 13q12-13, as mulheres apresentam cerca de 85% de chance de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida.

Portanto, é elevado o índice das mulheres com mutações BRCA1 e BRCA2 em terem câncer de mama ou de ovário, sendo que o risco de câncer de mama é de 50 a 85% e o de câncer de ovário entre 15 a 45%, e quanto mais tempo for a vida dessa mulher, maior também será o risco de ter câncer (PINHEIRO, 2016).

À respeito dos homens, portadores dos genes mutantes BRCA1 ou BRCA2, embora seja menor quando comparado às mulheres, eles também tem o risco de câncer de mama aumentado, em média de 10%. Entretanto, para os homens que apresentam duas vezes maior as mutações no gene BRCA2, do que as mutações do gene BRCA1, eleva o risco de câncer de próstata em até 5 vezes (PINHEIRO, 2016).

Vale ressaltar, que não e só os canceres de mama e de ovário que são relacionados aos genes mutantes BRCA1 ou BRCA2, mas existem outros que ocorrem com frequência bem menor, como é o caso dos cânceres de pâncreas, cólon, colo do útero, trompas, vias biliares e melanoma.

### 3.3 O CANCER DE MAMA E O BRCA1 E BRCA2

Pinheiro (2016) afirma que o câncer de mama, dentre todos os outros tumores relacionados às mutações dos genes BRCA1 ou BRCA2, é o que está comprometido com esta incidência.

Contudo, como apenas em 0,1% da população apresenta a mutação do BRCA1 ou BRCA2, grande parte dos casos de câncer de mama ocorre em mulheres sem mutações destes genes. De acordo com Pinheiro (2016), em todos os casos de câncer de mama, cerca de 5 a 10% das mulheres apresentaram mutações dos genes BRCA1 ou BRCA2.

Vale registrar, que em média, apenas 12 em cada 100 mulheres na população estarão predispostas ao câncer de mama durante sua vida, enquanto que mulheres que apresentam mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, a taxa é de 60 para cada 100 mulheres (PINHEIRO, 2016).

Neste contexto, nota-se que a maioria das mulheres com diagnostico de câncer de mama não tem mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, enquanto que as

que apresentam mutação dos genes BRCA1 ou BRCA2 terão grandes chances em qualquer fase da vida em manifestar o câncer de mama.

### 3.4 A INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DOS GENES BRCA 1 E BRCA 2

De acordo com Pinheiro (2016), não é uma tarefa fácil a interpretação dos resultados dos testes genéticos para BRCA 1 ou BRCA 2, devendo ser analisada cuidadosamente cada implicação apontada;

Neste sentido, Pinheiro (2016) apresenta algumas considerações (quadro 1):

Tabela 1: Interpretação dos Resultados de Exame para os genes BRCA 1 e BRCA 2.

<b>Resultado</b>	<b>Interpretação</b>
Positivo para os genes BRCA1 ou BRCA2	Identificado na paciente uma mutação que é conhecida por estar associada com um aumento do risco para o câncer de mama ou ovário
Provável negativo	A mutação do BRCA1 ou BRCA2 não foi conhecida. Todavia o resultado não exclui a possibilidade da paciente ter um risco hereditário de câncer.
Negativo real	Uma mutação do BRCA1 ou BRCA2 sabidamente existente em um dos seus familiares foi descartada na paciente.
Positivo para a mutação genética de significado desconhecido	Existe uma mutação genética, mas não se sabe ainda se esta mutação específica aumenta o risco de câncer de mama ou câncer de ovário.

Fonte: Pinheiro (2016)

Pinheiro (2016) ressalta ainda que o resultado negativo, não quer dizer que será desenvolvido um câncer, ou seja, não é um resultado taxativo e obrigatório para desenvolver o câncer. Quando o resultado for positivo, estima-se que entre 50 e 85% das mulheres em algum momento da vida irão desenvolver câncer de mama, sendo que no caso do câncer de ovário, esta taxa é de 15 a 45% (mais alta no BRCA1 que no BRCA2).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O BRCA1 e BRCA2, são genes que pertencem a família dos anti-oncogenes, que são responsáveis em impedir o aparecimento de tumores através da reparação de moléculas de DNA danificadas, ou seja, protegem e combatem o aparecimento de cânceres.

Contudo, quando o BRCA1 ou o BRCA2 sofrem uma mutação, eles perdem sua função, deixando o organismo mais exposto ao surgimento de tumores malignos, com maior incidência nos caso de câncer de mama e de ovário.

Alguns fatores são apontados para a mutação desses genes, dentre eles o histórico familiar, a bilateralidade, o acometimento precoce e achado histopatológicos específicos.

Ressalta-se que os genes BRCA1 ou BRCA2 mutantes, podem ser passados de uma geração para outra, o que justifica o histórico de câncer de mama ou ovário em vários membros da família.

De modo a prevenir essas mutações, atualmente existem exames que podem identificar a presença de mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, no qual apontam precocemente as mulheres mais susceptíveis aos cânceres de mama e ovário.

## REFERÊNCIAS

- ABRÃO, Fauser Simão. **Tratado de Oncologia genital e Mamária**. São Paulo: Roca LTDA.
- AGUR, AMR. **Gran atlas de anatomía**. 9 ed. Buenos Aires: Panamericana, 1994.
- AMENDOLA, Luís Cláudio Belo; VIEIRA, Roberto. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2005; 51(4): 325-330. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v04/pdf/revisao3.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf)>. Acesso em: 20 abr 2016.
- ARAUJO. S. D. T. Mortalidade por câncer de mama de mulheres com idade igual e superior a 50 anos. Estado de São Paulo, 1979 a 1997. 2000. 91 f. **Tese** (Saúde Materno Infantil). Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6136/tde-27062002-125940/>>. Acesso em: 25 set. 2016.
- BANDEIRA, Camila; MENEZES. **Ultrassonografia da mama**. Disponível em: <<http://slideplayer.com.br/slide/9141528/>>. Acesso em: 13 set. 2016.
- BARROS, A. C. S. D. et al. **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama**. In: Projeto diretrizes. Brasília: Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina; 2002. v. 2. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/include/diretrizes/100\\_diretrizes/Cancer\\_Mama.pdf](http://www.portalmedico.org.br/include/diretrizes/100_diretrizes/Cancer_Mama.pdf)> Acesso em: 30 set. 2016.
- BERNARDES, Antônio. Anatomia da mama feminina. In. OLIVEIRA, Carlos Freire de. (Coord). **Manual da Ginecologia**. Capítulo 33. Lisboa: Editora Permanyer, 2011, p. 167-174. Vol. II.
- BOUNDY, Janice et al. **Enfermagem Médico – Cirúrgica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Reichamann e Affonso, 2004.
- DANTAS, Élida Livia Rafael. Et al. Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2009; 55(3): 263-269. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_55/v03/pdf/67\\_revisao\\_literatura1.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/67_revisao_literatura1.pdf)>. Acesso em: 28 set. 2016.
- FACINA, Gil et al. Efeitos de diferentes doses de tamoxifeno sobre a proliferação celular do epitélio mamário. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032003000300007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032003000300007&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 5 out. 2016.
- GONÇALVES, Andrea T. Cadaval et al. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n.8, 2007. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2007000800005&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000800005&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 3 out. 2016.

GRAY, H. **Gray's anatomy**. 39 ed. Edinburgh: Elsevier, 2005.

GUIMARÃES, Greyce Godim. Atenção precoce do câncer de mama: Um olhar sobre o cotidiano institucional de uma unidade de saúde de Natal. 2006. 111 f. **Dissertação** (Mestrado em Psicologia). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. Disponível em: <[http://bdtd.bczm.ufrn.br/tesesimplificado//tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=670](http://bdtd.bczm.ufrn.br/tesesimplificado//tde_busca/arquivo.php?codArquivo=670)>. Acesso em: 20 set. 2016.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer**. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/idex.asp>>. Acesso em: 28 set. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Controle do câncer de mama**. Documento de Consenso, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 10 set. 2016.

MOHALLEN, Andréia G. C.; RODRIGUES, Andréa B. **Enfermagem Oncológica**. São Paulo: Manole, 2007.

MOORE KL; DALLEY AF. **Anatomia orientada para a clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

NETTER, FH. **Atlas of human anatomy**. 4 ed. Philadelphia: Saunders, 2006.

OTTO, Shirley E. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Reichman e Affonso, 2002.

PINA, JAE. **Anatomia humana dos órgãos**. Lisboa: Lidel, 2004.

PINHEIRO, Pedro. **Câncer de Mama**: Genes BRCA1 e BRCA2. MdSaúde, jul, 2016. Disponível em: <<http://www.mdsaude.com/2013/05/cancer-de-mama-brca1-brca2.html>>. Acesso em: 30 set. 2016.

POLLOCK, E. et al. **Manual de Oncologia Clínica da U.I.C.C.** 8 ed. São Paulo: Rhafael, 2006.

QUADROS, Luis Gerk de Azevedo; GEBRIM, Luiz Henrique. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. **Rev.Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032007000300008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000300008&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 29 set. 2016.

ROUVIÈRE, H; DELMAS, A. **Anatomia humana descritiva, topográfica e funcional**. 11. ed. Barcelona: Masson, 2005.

SCHUNKE, M; SCHULTE, E; SCHUMACHER, U; VOLL, M; WESKER, K. **Prometheus: atlas de anatomia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

SEGATTO, C. Diagnóstico Tardio. **Época, São Paulo**, v. 1, n. 5, p.115, 2003. Disponível em: <<http://revistaepoca.globo.com/Revista/Epoca/0,EDG57646-6014,00-DIAGNOSTICO+TARDIO>>. Acesso em: 2 out. 2016.

SMELTZER, Suzanne C.; BARE, Brenda G. Brunner e Suddarth. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. Vol. 3. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

TIEZZI, Daniel Guimarães et al. Linfonodo-sentinela no câncer de mama acessória: relato de caso. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032006000100009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032006000100009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 3 out. 2016.

UEZ, Maria Elisa. Câncer de mama: imagem corporal e envelhecimento feminino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032006000900013&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032006000900013&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 1 out. 2016.

URBAN, Cícero de Andrade et al . Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912001000300011&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912001000300011&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 15 set. 2016.