

CÂNCER DE MAMA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO ASSOCIADO A UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

Kevin Ferreira Leppaus

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Júlia de Oliveira Machado

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Livia Valle dos Santos Silveira

Lucas Sathler Alves Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: 3 a 5% dos cânceres de mama estão associados a mutações em genes do metabolismo celular e de supressão tumoral. Discute-se o quadro de uma paciente com carcinoma lobular *in situ* para entender o processo decorrente dessa enfermidade. **RELATO DE CASO:** Mulher, 57 anos. Relatou Carcinoma Lobular *in situ* na mama esquerda há 1 ano e apresenta hiperplasia ductal atípica e mamas extremamente densas. **RESULTADOS:** A paciente apresentada dispõe de uma probabilidade de 31,79% de possuir *BRCA2* variante, que, se confirmada, confere-a um risco de carcinogênese superior a não-portadores. **DISCUSSÃO:** No caso relatado, consultas anuais e condutas redutoras de risco são as principais indicações. Além do teste e aconselhamento genéticos. **CONCLUSÃO:** O manejo do câncer de mama é multifacetado e deve ser explorado efetivamente para garantir o melhor cuidado do indivíduo, incluindo a oncogenética e o aconselhamento genético como fatores determinantes.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. Câncer de Mama 2. Carcinoma Lobular *in situ* (LCIS) 3. Gene *BRCA1* 4. Gene *BRCA2* 5. Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário 6.

BREAST CANCER AND GENETIC COUNSELING ASSOCIATED WITH A CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: 3 to 5% of breast cancers are associated with mutations in cell metabolism and tumor suppressor genes. The condition of a patient with lobular carcinoma *in situ* is discussed in order to understand the process resulting from this disease.

CASE REPORT: Female, 57 years old. She reported Lobular Carcinoma *in situ* in the breast for 1 year and has atypical ductal hyperplasia and extremely dense breasts. **RESULTS:** The presented patient has a 31.79% probability of having a *BRCA2* variant, which, if confirmed, gives her a higher risk of carcinogenesis than non-carcinogens. **DISCUSSION:** In the case reported, annual consultations and risk-reducing procedures are the main indications. In addition to genetic testing and counseling. **CONCLUSION:** The management of breast cancer is multifaceted and must be explored effectively to ensure the best care for the individual, including oncogenetics and genetic counseling as determining factors.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. Lobular Carcinoma *in situ*, LCIS 3. *BRCA1* Gene 4. *BRCA2* Gene 5. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome 6.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma importante enfermidade que compõe o mosaico epidemiológico do Brasil, sendo o principal tipo de câncer responsável por óbitos em mulheres.¹ Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que se concretizam em uma multiplicidade de variantes patogênicas, fazem parte de um grupo de mutações gênicas com padrão de herança autossômica dominante, com penetrância alta, as quais aumentam as chances de desenvolvimento de um tumor ao longo da vida em cerca de quatro a sete vezes, comparando-as com as chances impostas a pacientes com câncer de mama que não portam essas mutações.^{2,3}

Nesse sentido, é mister diferenciar padrões de câncer em pacientes com herança de tais alelos patogênicos e pacientes com tumores de natureza esporádica. No primeiro caso, o ateste de um robusto histórico familiar com câncer de mama, ovário, trompas, pâncreas e/ou próstata, além de idade precoce de instalação do câncer (antes dos 50 anos de idade), ocorrência de tumores bilaterais com múltiplos focos nas mamas, e segundos tumores independentes dos que se instalaram anteriormente a eles. Em contrapartida, casos de câncer de mama esporádicos geralmente são unilaterais e com foco único na mama. Assim, há uma questão que une o câncer hereditário ao esporádico: ambos são fruto de influências exógenas, *exempli gratia* idade, funcionamento do sistema endócrino, história reprodutiva, hábitos de vida e intempéries ambientais. Conclui-se, portanto, que o desenvolvimento de tumores é a convergência e a concatenação de uma série de fatores, aos quais pode-

se atribuir pesos diferentes, sendo que, assim como supracitado, a herança de variantes genéticas patogênicas aumentam consideravelmente as chances de instalação do câncer.⁴

Epidemiologicamente, todos os casos de câncer de mama no Brasil se expressam com uma incidência de 43,74 novos casos a cada grupo de 100 mil pacientes do sexo feminino para o ano de 2022, que se instalam mais frequentemente a partir dos 40 anos de idade, com a maioria dos casos concentrados na população de mulheres com 50 anos ou mais.⁵ A taxa de incidência de câncer de pele que não melanoma é a única maior que a do câncer de mama dentro da população feminina. Quanto a pacientes do sexo masculino, observa-se são de 1% de todos os casos no país. A taxa de mortalidade para mulheres no Brasil, já ajustada pela população mundial, foi estimada a 11,84 óbitos a cada grupo de 100.000 pacientes, com maior concentração de óbitos nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente. Calculando-se a taxa de mortalidade proporcional, a proporção entre óbitos causados por câncer de mama especificamente e todos os óbitos de mulheres por câncer no período entre 2016 a 2020, vê-se que é o mais mortal no Brasil, com 16,3%.¹

Com os dados supracitados, é explícita a necessidade de ajustar os serviços de saúde, tanto do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto da saúde suplementar. Com o avanço dos estudos acerca da oncogenética, que buscam o entendimento de genes e suas variantes patogênicas que aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer, a análise que especifica e individualiza o paciente a fim de se estabelecer um prognóstico condizente e de acurácia aceitável, propor tratamentos com maiores chances de sucesso e, não menos importante, contribuir para a melhor abordagem possível no escopo do Aconselhamento Genético, que extrapola a organicidade do paciente e procura fazer-se à disposição de sua família, também portadora e suscetível ao desfecho do desenvolvimento de câncer.³

Discutindo-se especificamente e brevemente sobre o Câncer de Mama Hereditário em relação a mutações patogênicas dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, é observado o desenvolvimento de tumores principalmente nas mamas, mas não restritamente a elas, podendo afetar também frequentemente ovários, além das trompas uterinas, pâncreas e próstata. Ambos são genes supressores de tumor (TSGs, do inglês *tumor suppressing genes*), muito importantes tanto para o processo de recombinação de cromossomos homólogos quanto para o reparo de fitas de ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*) quando essas são lesadas. Disfunção de *BRCA1* e *BRCA2* aumentam as chances de erros de replicação ou de material genético comprometido serem mantidos em uma linhagem de células, que pode fenotipicamente expressar características malignas, como evasão à apoptose e metástase, sendo favorecidas por fatores externos - que culminam em um microambiente tumoral de fomento ao desenvolvimento do câncer. Com o estabelecimento de um tumor primário, sua tendência a crescer e metastatizar se torna evidente e sua taxa de crescimento, que pode ser medida pelo VDT (*volume doubling time*), varia de paciente a paciente.⁶

Com diagnóstico precoce - que depende da biópsia, geralmente incisional do tumor - e tratamento adequado, que pode incluir excisão do tumor, quimioterapia, radioterapia

e imunoterapia, o prognóstico pode ser satisfatório, tempo de sobrevida prolongado e qualidade de vida melhorada. A seguir, trata-se-á o caso de uma paciente com câncer de mama investigado como hereditário, a fim de compreender os aspectos que cercam o diagnóstico em um panorama tanto biológico quanto psicossocial.⁶

RELATO DE CASO

R.F, sexo feminino, 57 anos, branca, medindo 1,62 metros de altura e pesando 72 kg. Paciente relata menarca aos 18 anos, primeira paridade aos 19 anos. Relata menopausa aos 48 anos e amenorréia desde então. Relata terapia de reposição hormonal (combinada) durante 5 anos, mas parou há cerca de 7 anos. Relata diagnóstico de Carcinoma Lobular *in situ* na mama esquerda há 1 ano. Apresenta hiperplasia ductal atípica e mamas extremamente densas. Paciente relata que sua mãe de 79 anos descobriu diagnóstico de câncer de mama bilateral aos 56 anos devido a variante *BRCA2*. Irmã de 55 anos com câncer de mama bilateral devido a mutação de *BRCA2* descoberto aos 54 anos e avó paterna com 97 anos diagnosticada com câncer de ovário aos 71 anos.

RESULTADOS

Com o intuito de analisar a situação em que se encontra a paciente retratada no caso, foram utilizadas ferramentas para entender as informações relacionadas a ela e avaliar seus riscos de ser portadora de alguma variante oncogênica. Inicialmente, através da ferramenta “*IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*”⁷ foi obtido um compilado de dados e a avaliação de risco da paciente (Figura 1), a qual demonstrou um risco para desenvolvimento de câncer de mama maior que a população em geral, o que também foi representado graficamente (Figura 2). Além disso, apontou uma probabilidade considerável de possuir mutação no gene *BRCA2*. Ainda, foi possível perceber, por meio de um heredograma (Figura 3), um histórico familiar sugestivo para Câncer de Mama Hereditário.⁷

Avaliação de Risco IBIS, v8

11 de maio de 2022

ID: R.F
A idade é de 57 anos.
Idade na menarca 18 anos.
Idade ao primeiro parto 19 anos.
Idade na menopausa 48 anos.
A altura é 1,62 m.
Pesa 72kg.
HRT usado há mais de 5 anos.
BI-RADS® densidade d (extrem. densa)

O risco após 10 anos é de 42,8%.
O risco populacional em 10 anos é de 3,4%.
O risco vitalício é de 80,7%.
O risco da população ao longo da vida é de 9,8%.
A probabilidade de um gene *BRCA1* é de 0,04%.
A probabilidade de um gene *BRCA2* é de 31,79%.
LCIS diagnosticado.

Figura 1: Dados e avaliações de risco da paciente R.F. A avaliação de risco IBIS analisa dados do indivíduo e de sua história para calcular o risco relacionado ao desenvolvimento de câncer de mama e a probabilidade de variante patológica dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Os dados da paciente incluem 57 anos de vida, primeiro parto aos 19 anos, menopausa aos 48 anos, altura de 1,62m, peso de 72kg, terapia de reposição hormonal e outros. Feita a análise, a paciente possui um risco de desenvolvimento de câncer após 10 anos de 42,8% e vitalício de 80,7%, enquanto o risco populacional é de 3,4% e 9,8%, respectivamente. Ademais, a probabilidade de mutação em *BRCA1* é de 0,04% e em *BRCA2* é de 31,79%.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.⁷

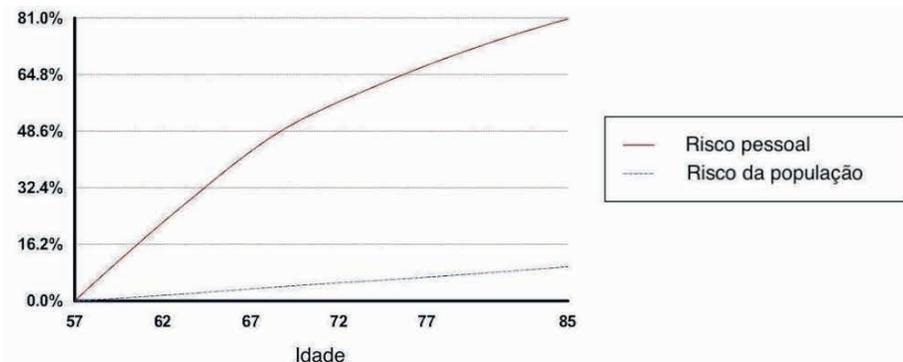


Figura 2: Gráfico comparativo do risco individual da paciente com relação ao risco geral da população. Tanto o risco individual da paciente quanto o risco populacional aumentam progressivamente a partir dos 57 anos, sendo que a taxa de crescimento do risco individual da paciente é excepcionalmente maior que a taxa de crescimento do risco populacional. Aos 85 anos, o risco pessoal da paciente é de 81%, cerca de 8 vezes maior que o risco geral da população.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.⁷

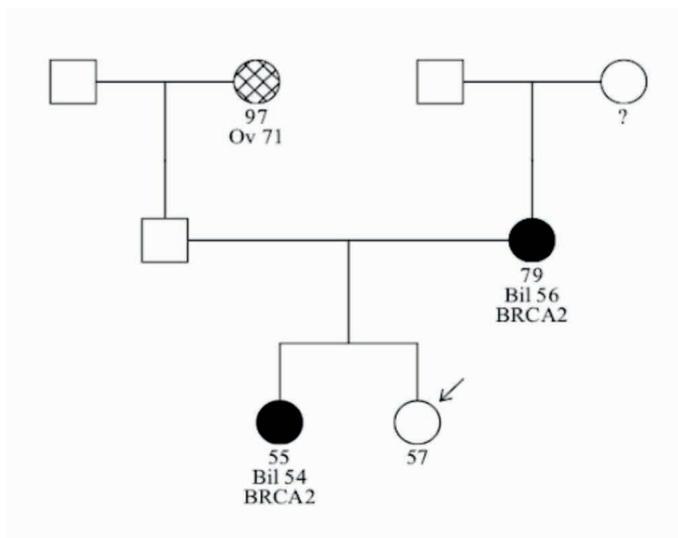


Figura 3: Heredograma da paciente R.F. Análise do heredograma exibindo história familiar relevante para câncer de mama, no qual irmã e mãe apresentam câncer de mama bilateral com variante *BRCA2*, descobertos aos 54 e 56 anos, respectivamente, e avó paterna acometida por câncer de ovário aos 71 anos.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.⁷

Ademais, utilizando a ferramenta *Ask2Me*, foi possível calcular o risco, caso a paciente apresente mutação de *BRCA2*, para o desenvolvimento de câncer de mama contralateral (Figura 4), câncer pancreático (Figura 5) e câncer ovariano (Figura 6).⁸

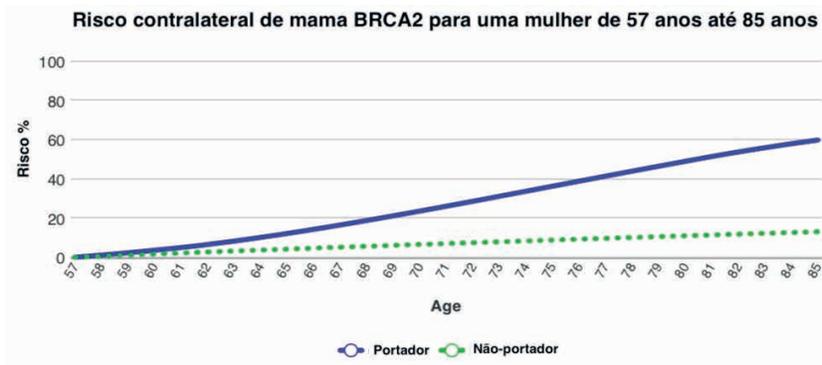


Figura 4: Comparação de risco contralateral de mama *BRCA2* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco se eleva progressivamente a partir da sexta década de vida para as portadoras - com 6,5% de risco aos 60 anos -, atingindo os 59,75% aos 85 anos. Para não-portadoras, o risco também progride com a idade, contudo, não ultrapassa de 13,01%.

Fonte: Ask2Me.⁸

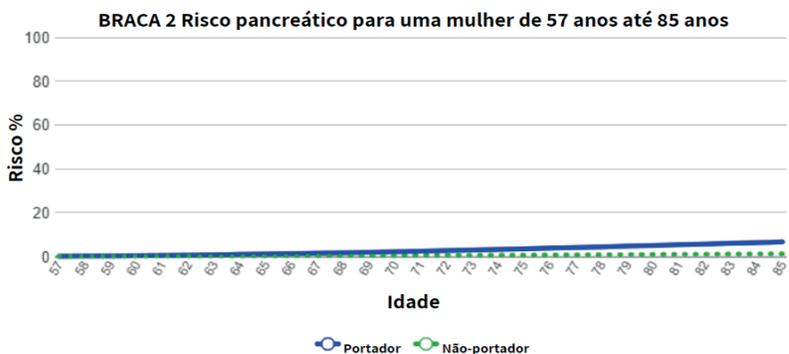


Figura 5: Comparação de risco pancreático *BRCA2* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco é ligeiramente maior para as portadoras, sendo que cresce de maneira mais evidente a partir da sétima década de vida, igualando-se a 2,56% aos 70 anos e 6,53% aos 85 anos de idade.

Fonte: Ask2Me.⁸



Figura 6: Comparação de risco ovariano *BRCA2* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco para as portadoras cresce progressivamente a partir dos 57 anos, aproximando-se de 30% a partir da segunda metade da sétima década de vida, chegando a um pico de 34,06% aos 85 anos; por outro lado, o risco para não-portadoras não ultrapassa 1% durante todo o período analisado, chegando a até 0,88%.

Fonte: Ask2Me.⁸

Ainda, da mesma forma, obteve-se o risco, caso a paciente apresente mutação de *BRCA1*, para o desenvolvimento de câncer de mama contralateral (Figura 7), câncer pancreático (Figura 8) e câncer ovariano (Figura 9).⁸

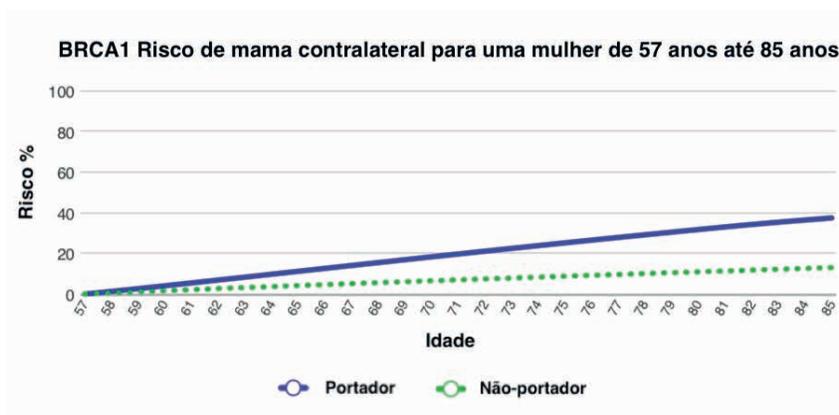


Figura 7: Comparação de risco contralateral de mama *BRCA1* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco para as portadoras apresenta crescimento progressivo a partir dos 57 anos, sendo que, aos 85 anos, é superior ao dobro do risco relativo de não-portadoras, igualando-se respectivamente a 37,43% e 13,01%.

Fonte: Ask2Me.⁸



Figura 8: Comparação de risco pancreático *BRCA1* para uma mulher de 57 anos até 85 entre portadoras e não-portadoras, mostrando limites superior e inferior do intervalo de confiança (95%). O risco é ligeiramente maior para as portadoras, sendo que cresce de maneira mais evidente a partir da sétima década de vida, chegando a 3,97% no início da oitava década de vida.

Fonte: Ask2Me.⁸

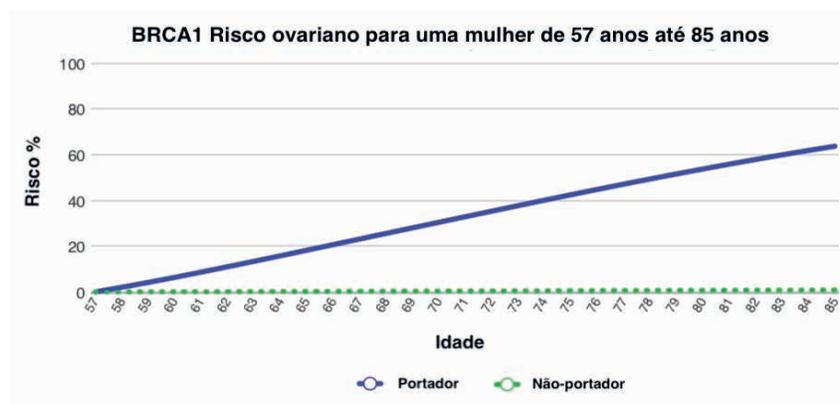


Figura 9: Comparação de risco ovariano com variante *BRCA1* para uma mulher de 57 anos até 85 anos entre portadoras e não-portadoras. O risco para as portadoras cresce progressivamente a partir dos 57 anos, chegando a 63,65% aos 85 anos de vida; por outro lado, o risco para não-portadoras não ultrapassa 1% durante todo o período analisado, tendo seu valor máximo de 0,88% aos 85 anos de idade.

Fonte: Ask2Me.⁸

Por fim, além dos resultados apresentados, é possível perceber a alta probabilidade de que R.F. possua alguma variante patogênica do genes *BRCA1* ou *BRCA2* e que tais variantes implicam em um aumento considerável do risco para o desenvolvimento de câncer. Isto é, tal risco é factualmente maior do que aquele apresentado pela população geral, tanto para câncer de mama, quanto para ovariano e pancreático. Além do mais, a história da paciente e de sua família, exclusivamente, já são responsáveis por um aumento do risco desse desenvolvimento.^{7,8}

DISCUSSÃO

Suspeitando-se de fato que a probanda do caso apresentado, R.F., tenha herdado alguma variante patogênica dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, o aprofundamento no que concerne a esse padrão de herança, e suas particularidades e individualidades associadas, será o cerne da discussão apresentada neste capítulo. Os Cânceres de Mama e Ovário Hereditários, com enfoque nos tumores mamários que são contextualizados no caso de R.F., têm herança autossômica de alelos causadores dos genes supracitados, cuja penetrância é alta, sendo possível, em uma família com muitos representantes em cada geração, atestar isso com clareza, enquanto em um *pedigree* com poucos componentes, esse padrão não necessariamente é bem explicitado - isso será abordado nos parágrafos que seguem. Ambos os genes fazem parte de um complexo, notadamente os *tumor suppressing genes*, cujas proteínas expressas são responsáveis pelo reparo ao dano do material genético nuclear da célula, além da recombinação de cromossomos homólogos. Intrinsecamente ligadas ao metabolismo das células - influenciando direta e indiretamente o ciclo celular -, quando disfuncionais resultam em uma instabilidade do genoma que, por sua vez, é alicerce fértil para o acúmulo de mutações e anormalidades fenotípicas características da malignidade.⁹

A herança desses alelos patogênicos, todavia, não é suficiente para o estabelecimento do tumor; hábitos de vida, características endócrinas, idade e história reprodutiva - todas características muito subjetivas - têm peso probabilístico no destino dos pacientes em relação ao câncer e têm *status* de fatores de risco. No caso de R.F., sua idade já avançada e sua situação de sobrepeso são questões a serem consideradas quando se trata de seu quadro. Por esses motivos, precisamente, os mecanismos de cálculo de risco para aparecimento de novos tumores consideram outras variáveis senão a herança definitiva das mutações patogênicas dos genes em questão.⁹

Com a possibilidade de sequenciar o genoma ou partes do genoma de células, o teste no caso de R.F. para checagem de mutações conhecidas em *BRCA1* e *BRCA2* que resultam em proteínas disfuncionais é recomendado. Entretanto, há razoável dificuldade de obterem-se tais testes devido à possível falta de disponibilidade técnica - acesso aos instrumentos adequados e esforço laboral. Dessa forma, recomenda-se como primeira instância realizar o teste de imunohistoquímica, considerando receptores de progesterona, estrogênio e HER-2 (*human growth factor receptor 2*). Com o resultado negativo para os três, as chances de diagnóstico para o Cânceres de Mama e Ovário Hereditários aumentam, especialmente para a mutação do gene *BRCA1*. Em segunda instância, realizam-se testes de pesquisa de mutações pontuais, que abordam o sequenciamento de éxons ou pesquisa por técnicas como *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP). Em terceira instância, usam-se técnicas que pesquisam rearranjos de genes de grandes tamanhos, com *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification* (MLPA®)⁹. Cerca de 10 a 20% dos resultados desses testes têm resultados inconclusivos ou negativos, portanto, há necessidade de uma interpretação contextualizada. O gene *BRCA1* tem seu *locus* no

cromossomo 17 e relaciona-se com o processo de apoptose e com mitoses estimuladas por hormônios. Paralelamente, o gene *BRCA2* se localiza no cromossomo 13, tendo função descrita relacionada ao reparo do material genético nuclear e iniciação do processo de transcrição.⁹

O estabelecimento de um tumor na mama fomentado por tais mutações pode ocorrer em diferentes *loci* e tecidos, sendo classificado por subtipo, como mostra a (Tabela 1) a seguir, na qual também é possível verificar algumas outras técnicas de diagnóstico senão por métodos moleculares:¹³

Tabela 1: Subtipos de câncer de mama, expressão gênica associada e testes diagnósticos para sua identificação. Fonte: Adaptada pelos autores a partir de “Medicina interna de Harrison”¹³

Subtipo	Expressão Gênica	Teste Diagnóstico
Luminal A	Os tumores luminais expressam as citoqueratinas 8 e 18, apresentam os mais altos níveis de expressão dos receptores de estrogênio, em geral são de baixo grau, apresentam maior probabilidade de responder à terapia endócrina e um prognóstico mais favorável, no entanto costumam responder menos à quimioterapia.	Imunohistoquímica
Luminal B	As células tumorais também se originam do epitélio luminal, porém apresentam um padrão de expressão gênica distinto do luminal A. Seu prognóstico é de certa forma pior do que o observado no luminal A.	Imunohistoquímica e hibridação <i>in situ</i> por fluorescência
Tipo mama normal	Estes tumores apresentam um perfil de expressão gênica semelhante ao epitélio da mama “normal” não maligna. O prognóstico é semelhante ao grupo luminal B. Há certa controvérsia em relação a esse subtipo e ele poderia representar uma contaminação de uma amostra de epitélio mamário normal.	
HER2 amplificado	Estes tumores apresentam uma amplificação no gene HER2 do cromossomo 17q e com frequência exibem uma coamplificação e superexpressão de outros genes adjacentes a HER2. Historicamente, o prognóstico clínico desses tumores é ruim. Entretanto, com o advento do trastuzumabe e de outras terapias direcionadas ao alvo, os desfechos clínicos de pacientes HER2-positivos melhorou de modo acentuado.	Hibridação <i>in situ</i> por fluorescência
Basal	Estes tumores receptores de estrogênio/ receptores de progesterona negativos e HER2-negativos (assim chamados triplo negativos) são caracterizados por marcadores de células basais/mioepiteliais. Eles em geral são de alto grau e expressam as citoqueratinas 5/6 e 17, bem como vimentina, p63, CD10, α actina do músculo liso e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de <i>epidermal growth factor receptor</i>). Pacientes com mutações em <i>BRCA</i> também se encaixam neste subtipo molecular. Eles também apresentam características de células progenitoras.	MLPA, imunohistoquímica e hibridação <i>in situ</i> por fluorescência

O desenvolvimento do câncer é conferido pelo estadiamento, seguindo os três fatores: tamanho do tumor por volume, acometimento de linfonodos, classificados como locais ou regionais, e presença de metástase que, caso tenha se estabelecido, pode ser classificada por sua distância em relação ao tumor primário. Além do estadiamento, há a classificação advinda dele em graus que variam de I a IV.⁵ A classificação do tumor é essencial não somente para determinação do tratamento, mas também para o estabelecimento de um prognóstico, importante para pacientes, familiares e médicos. O prognóstico e a perspectiva de tratamento são fatores importantes para serem avaliados e discutidos com os pacientes e seus familiares, visto que influenciam fortemente a vida de todos assim como seu contexto psicossocial.¹⁰

No âmbito das alterações psicológicas, estudos controlados mostram que o sofrimento global entre mulheres não afetadas com histórico familiar de câncer de mama é comparável a amostras pareadas de médicos generalistas e membros de um registro de gêmeos. Os dados também estão disponíveis para mostrar que as mulheres que frequentam clínicas de câncer familiar provavelmente são representativas de mulheres de alto risco em geral, em vez de representar aquelas mais vulneráveis que optaram voluntariamente pelo aconselhamento genético e pelos testes. No entanto, talvez não surpreendentemente, o sofrimento específico do câncer de mama é mais prevalente entre mulheres com histórico familiar de câncer de mama, em comparação com mulheres sem histórico familiar. Como as medidas de ansiedade do câncer são específicas para a fonte de angústia, elas podem ser indicadores mais sensíveis das experiências das mulheres e melhores preditores de comportamento.¹⁰

Ademais, dados empíricos apoiam a noção de que indivíduos de alto risco podem experimentar sofrimento significativo de várias fontes, incluindo um diagnóstico pessoal de câncer e diagnósticos entre familiares próximos. Um estudo que utilizou classificações de angústia associadas a diferentes aspectos do status de alto risco e testes genéticos mostrou que ser membro de uma família de alto risco era percebido como mais angustiante do que o recebimento hipotético de um resultado de teste genético. Em estudos que avaliaram a presença de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) usando questionários de autorrelato entre mulheres com história familiar de câncer de mama referenciando sua experiência de câncer de um membro da família, cerca de 4% endossam sintomas consistentes com um diagnóstico de TEPT e outros 7% relatam sintomas de TEPT subliminares.¹⁰

Quanto às implicações éticas, legais, sociais e discriminações no mercado de trabalho, os testes genéticos no local de trabalho estão ocorrendo agora, e seu uso pode aumentar muito no futuro próximo. Embora possa haver benefícios para a saúde do trabalhador com os testes genéticos, o risco de danos aos trabalhadores por seu uso indevido é real e significativo. As atuais respostas jurídicas e profissionais são inadequadas. É necessária uma legislação federal abrangente que ofereça proteções reais contra os

abusos de testes genéticos no local de trabalho, bem como em outros ambientes. Garantir que os profissionais tenham conhecimento suficiente sobre os testes genéticos e seus riscos e benefícios é fundamental para que possam prestar aconselhamento e informações adequadas. No mínimo, as diretrizes profissionais exigem que, para que os testes genéticos no local de trabalho sejam feitos adequadamente, devem ser feitos com o trabalhador totalmente informado (incluindo aconselhamento genético adequado) e totalmente livre para consentir (ou não), e que o acesso às informações resultantes e o controle de seu uso cabe ao indivíduo testado. Nessas circunstâncias, pode ser possível que os trabalhadores se submetam a testes de forma voluntária e usem as informações dos testes para tomar decisões sobre seu trabalho que possam ajudar a prevenir doenças sem sacrificar sua privacidade, autonomia e dignidade.¹¹

Outrossim, embora os avanços na pesquisa genética e na tecnologia prenunciem enormes benefícios para a humanidade na medicina e na ciência, proteções adequadas precisam estar em vigor para garantir que tal tecnologia não seja usada por razões erradas. O uso de testes genéticos e/ou informações genéticas para excluir indivíduos qualificados do local de trabalho deve ser ilegal. O *Americans with Disabilities Act* (Lei dos Americanos Portadores de Deficiência) oferece proteção contra discriminação no local de trabalho para indivíduos com deficiência e indivíduos considerados deficientes, incluindo pessoas com predisposições genéticas. E, no entanto, até o momento, nenhum tribunal se pronunciou sobre essa questão. Além disso, a informação genética é uma ferramenta muito poderosa que pode ser usada pelos empregadores para impedir que um indivíduo qualificado consiga ou mantenha um emprego.¹²

Em suma, uma ação de trabalho baseada em uma predisposição genética está enraizada nos medos, nos mitos e nos estereótipos de um empregador, e não na capacidade de um funcionário de fazer o trabalho e, portanto, constitui discriminação ilegal. Como a tecnologia em desenvolvimento é cada vez mais capaz de revelar a predisposição genética dos indivíduos para deficiências mentais e físicas e transtornos mentais, proteções adicionais serão necessárias para garantir que as informações genéticas não sejam mal utilizadas no local de trabalho. Na área da tecnologia genética, estamos percorrendo um caminho desconhecido. À medida que novas situações são colocadas pelo rápido desenvolvimento da tecnologia genética, uma abordagem flexível deve ser adotada para garantir que os direitos civis continuem a ser protegidos.¹²

Esse relato se trata de uma paciente que informa diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* (LCIS) na mama esquerda. LCIS é uma lesão não invasiva que surge dos lóbulos e dos ductos terminais da mama e quase sempre representa um achado acidental que é diagnosticado em uma biópsia realizada por algum outro motivo, como uma área de alteração fibrocística ou um fibroadenoma. Na maioria dos casos, LCIS não é identificado clinicamente, por mamografia ou por exame patológico macroscópico.¹⁴

Além disso, a paciente apresenta hiperplasia ductal atípica (HDA), definida histologicamente como uma proliferação ductal anormal, considerada a lesão mamária proliferativa de alto risco mais comum para o câncer de mama. A excisão cirúrgica é recomendada após o seu diagnóstico histopatológico mediante biópsia percutânea.¹⁴

Por fim, também apresenta mamas extremamente densas. A densidade mamográfica depende de muitos fatores, como número de filhos, peso corporal e idade, mas é independente dos níveis circulantes de hormônios sexuais na pós-menopausa. Uma alta densidade mamográfica é mais comumente vista em mulheres jovens, enquanto a densidade diminui com a idade e apresenta grande declínio na perimenopausa. Os resultados mostram que, comparadas com mulheres nas quais as áreas densas ocupam superfície menor que 10% da mamografia, as mulheres com 75% ou mais têm um aumento de risco de câncer de mama.¹⁵

Ao se tratar de fatores e redutores de risco uma questão relevante a ser destacada envolve a relação do estilo de vida com a predisposição ao câncer. Fatores como o consumo de álcool e drogas, nível de sedentarismo e peso corporal têm sido relacionados com alto risco. Assim, evitar o consumo de bebidas alcoólicas, praticar exercícios físicos regularmente e controle do índice de massa corporal (IMC - o qual deve se manter entre 20-25 kg/m²), são práticas que podem reduzir o risco de câncer.¹⁶

Ademais, existem alguns agentes redutores de risco que podem ser indicados, e a terapia endócrina pode ser utilizada. Ainda, a mastectomia é a opção cirúrgica mais usada para uma redução considerável do risco para câncer de mama. Tal procedimento é indicado para indivíduos com história familiar que indique um alto risco para câncer de mama, que tenham realizado radioterapia torácica com menos de 30 anos de idade, ou com mutação genética patogênica ou provavelmente patogênica que confere um alto risco para câncer de mama. Um exemplo de tal mutação é aquela que ocorre no gene *BRCA1* e *BRCA2*, a qual possui um peso considerável no caso em questão.¹⁶

Nesse sentido, tendo em vista o forte histórico familiar para câncer que R.F. possui (Figura 3), o teste genético é sugerido, e a mutação do gene *BRCA2* se destaca, devido à presença dessa mesma mutação na família da paciente (mãe e irmã) e da probabilidade de que ela possua essa mutação.¹⁶

Dessa forma, entender o manejo de pacientes com *BRCA* patogênico ou provavelmente patogênico é necessário nas buscas por um melhor entendimento acerca do câncer de mama. Para mulheres, deve-se instruir em relação autoexame, a necessidade de estar familiarizada com seus seios e relatar prontamente qualquer tipo de alteração percebida ao seu médico; realizar, a partir dos 25 anos, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses; efetuar o rastreio através de mamografia anual; por fim, discutir a opção de mastectomia para redução de risco. Já para homens, realizar o autoexame da mama, de exames clínicos da mama periodicamente e, em alguns casos, mamografia anual.¹⁶

A mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* também implica em aumento do risco para outros tipos de câncer, então, atentar-se aos seus rastreios também é imprescindível. Nesse sentido, ao se tratar especialmente do câncer uterino/de ovário a salpingo-ooforectomia de redução de risco é recomendada em certas situações, e, assim como a mastectomia redutora de risco, pode implicar em diversos impactos na vida e no contexto psicossocial da paciente.¹⁶

Além disso, nessa associação do contexto genético e psicossocial, o Aconselhamento Genético (AG) se caracteriza como um processo de auxiliar as pessoas a compreender e se adaptar às implicações médicas, psicológicas e familiares decorrentes da contribuição genética para uma determinada afecção. O AG pode ser definido como um processo de comunicação sobre os riscos de ocorrência ou recorrência familiar de anomalias genéticas. Este processo envolve um ou mais profissionais treinados para auxiliar indivíduos ou famílias a: (a) compreender amplamente as implicações relacionadas às doenças genéticas em discussão; (b) conhecer as opções que a medicina atual oferece para a terapêutica ou para a diminuição dos riscos de ocorrência ou recorrência da doença genética em questão, isto é, para sua profilaxia; e (c) fornecer eventual apoio psicoterápico.^{17, 18}

É fundamental que os profissionais da saúde conheçam os aspectos psicológicos desencadeados pela doença genética e como estes aspectos podem ser manejados, entendendo a perspectiva do doente em relação a toda essa situação e fornecendo esse apoio durante todo o processo de conduta. Nessa perspectiva, vale salientar o impacto que as cirurgias redutoras de risco possuem, especialmente a mastectomia. A perda da mama, parte do corpo fundamental para a identidade feminina, resulta na alteração negativa da imagem corporal. A retirada desse órgão representa uma limitação estética e funcional, que provoca uma imediata repercussão física e psíquica, constituindo um evento traumático para a maioria das mulheres, trazendo prejuízo em sua qualidade de vida, na satisfação sexual e recreativa. Além da cirurgia, o tratamento quimioterápico produz efeitos colaterais que são indicadores visíveis da doença, como alopecia ou perda do cabelo e ganho de peso. A mulher pode, então, se sentir estranha, manifestar sentimentos de vergonha, embaraço, ter dificuldade de se relacionar com o marido, se sentindo sexualmente repulsiva, passando a evitar contatos sexuais. Um medo muito frequente entre as mulheres mastectomizadas é o de não ser mais atraente sexualmente. Esses conflitos são resolvidos quando a mulher é capaz de reconhecer-se e aceitar-se em sua nova imagem. Para isso, é fundamental viver um processo de luto para elaborar essa perda.¹⁹

Se tratando do acompanhamento de pacientes como R.F., ele acontece através de condutas que incluem consultas médicas a cada 6-12 meses e mamografia anual. Entretanto, com a ressalva de que a presença de tecido mamário denso, relatada no caso, diminui a sensibilidade da mamografia para detectar pequenas lesões e pode obscurecer a visualização de um câncer subjacente. Além disso, o tecido mamário denso medido pela mamografia é cada vez mais reconhecido como um importante fator de risco para câncer

de mama. Cerca de metade de todas as mulheres em idade de rastreamento têm tecido mamário “denso” referido como “heterogeneamente denso” ou “extremamente denso” ” pelo *American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. A presença de tecido denso não é anormal e pode mudar com o tempo. Como recomendação têm-se o aconselhamento sobre os riscos e benefícios da triagem suplementar para mulheres com tecido mamário heterogeneamente denso e extremamente denso e, ademais, diferentes modalidades de imagem suplementar podem ser consideradas com base no risco e nos valores/preferências do paciente.¹⁶

Ainda, acerca desse acompanhamento, embora haja evidências crescentes de que a ultrassonografia de mama pode ser útil na detecção incremental do câncer de mama como adjuvante à mamografia de rastreamento na avaliação de mulheres com mamas densas, o uso rotineiro da ultrassonografia como triagem suplementar universal em mulheres com risco médio não é recomendado. A ultrassonografia é comumente usada para acompanhamento diagnóstico de uma anormalidade observada na mamografia de rastreamento onde há preocupações clínicas palpáveis.¹⁶

Testagem genética para parentes próximos do paciente

Quanto a testagem genética para parentes próximos do paciente, para a maioria dos pacientes (independentemente da idade) que atendem aos critérios da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para testes, oferecem-se testes de painel multigênico de próxima geração, inclusive para aqueles testados anteriormente sem um painel multigênico de próxima geração (normalmente aqueles testados antes de 2013). Embora variantes patogênicas nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama 1 e 2 (*BRCA1* e *BRCA2* [*BRCA1/2*]) sejam mais comumente implicadas em mulheres com sinais clássicos de câncer de mama/ovário hereditário, aproximadamente 4 a 7 por cento têm uma variante patogênica em outro gene com prováveis associações de câncer de mama e ovário. As mutações mais comuns são em genes de risco moderado, incluindo *checkpoint kinase 2 (CHEK2)*, parceiro e localizador de *BRCA2 (PALB2)*, e *ataxia-telangiectasia mutated (ATM)*. Além disso, o teste de painel multigênico identifica indivíduos que não atendem aos critérios para testar uma determinada síndrome, mas que, no entanto, carregam variantes patogênicas no gene associado. Algumas empresas comerciais de testes genéticos oferecem painéis multigênicos que se limitam apenas à análise de mutações genéticas de alto e moderado risco, enquanto outras oferecem várias opções de painel, incluindo aqueles que avaliam genes novos, raros e/ou de evidência preliminar.²⁰

Este teste pode ser realizado usando sangue, saliva ou mucosa bucal. Embora uma opção para pacientes que atendem aos critérios diagnósticos para uma síndrome de câncer hereditário específico (por exemplo, Li-Fraumeni ou Cowden) seja testar apenas o único gene associado, normalmente também solicitamos um painel multigênico para esses pacientes, a fim de cobrir outros diferenciais potenciais, particularmente porque a diferença de custo, se houver, pode ser insignificante.²⁰

Testes mais limitados podem ser uma opção apropriada em certos contextos, se disponíveis; por exemplo:

- Para pacientes que são candidatos a testes de painel multigênico, mas preferem minimizar a possibilidade de variantes de significância incerta - Os painéis multigene podem gerar dados para os quais o manejo clínico ideal ainda não foi determinado e, como tal, alguns pacientes podem optar por fazer o teste realizado com um painel menor de genes (por exemplo, apenas com genes de alto e moderado risco) para os quais os riscos de câncer são mais bem caracterizados.²⁰

- Para os descendentes de judeus Ashkenazi sem histórico pessoal ou familiar de câncer – Em um ambiente clínico, os pedidos de testes neste contexto têm sido raros; no entanto, com o aumento da atenção sobre a triagem populacional nesse grupo étnico, a demanda provavelmente aumentará. Nesses pacientes, oferece-se testes para variantes patogênicas nos genes *BRCA1/2*. Este teste inclui a avaliação de três mutações fundadoras, que ocorrem em até 1 em cada 40 judeus Ashkenazi não selecionados. Dependendo de qual laboratório é usado, em vez de análise de gene completo, o teste pode ser limitado às três mutações fundadoras *BRCA1/2* (185delAG [também conhecido como 187delAG ou c.68 69delAG] em *BRCA1*, 5382insC [também conhecido como 5385insc ou c.5266dupC] em *BRCA1* ou 6174delT [c.5946delT] em *BRCA2*). Testes de painel multigênico também podem ser oferecidos.²⁰

- No entanto, para pacientes judeus Ashkenazi com histórico pessoal ou familiar sugestivo de mutações *BRCA1/2*, oferece-se o mesmo teste de painel multigênico abrangente que oferecemos a pacientes não judeus, dado que mutações não fundadoras em *BRCA1/2* e variantes patogênicas em outras suscetibilidades genes foram observados em 4 a 5 por cento das pacientes judias com câncer de mama.²⁰

- Para pacientes pertencentes a uma família com uma variante patogênica conhecida, geralmente oferece-se testes para a variante única (ou, com base no laboratório, sequenciamento de todo o gene no qual a variante é identificada).²⁰

No entanto, deve-se notar que o teste de painel multigênico pode ser o teste padrão para alguns laboratórios (ou seja, que não oferecem testes de gene único/local) e pode custar o mesmo ou menos do que o teste para a variante/gene familiar único. Além disso, embora a probabilidade de encontrar uma variante patogênica em um gene diferente daquele implicado pelo cenário clínico seja baixa, os riscos podem ser difíceis de estimar em alguns casos, particularmente quando há um tamanho familiar pequeno, informações limitadas sobre o histórico familiar ou poucas mulheres da família. Quando apresentados a essas considerações, alguns pacientes podem optar por testes de painel multigênico, mesmo nos contextos descritos acima.²⁰

Oferecer aos parentes a opção de teste de painel multigênico não é recomendado pelas diretrizes nacionais; no entanto, nós a oferecemos em alguns contextos e discutimos os potenciais prós e contras dessa abordagem com o paciente. Fazemos uma forte recomendação para testes em painel nos casos em que o probando não recebeu o teste

em painel, ou o outro lado da família é sugestivo de câncer hereditário. Embora seja raro um indivíduo ser um duplo heterozigoto ou uma família segregar mais de uma variante patogênica, tais casos foram relatados.²⁰

CONCLUSÃO

Mediante esse relato, pode-se aferir que o manejo do câncer de mama possui diversas vertentes e todas precisam ser exploradas de forma efetiva para garantir o melhor cuidado ao indivíduo. Entre elas, os critérios de rastreio e de acompanhamento carecem de ser seguidos rigorosamente, devido à sua importância. Diante das análises, a paciente possui um risco de desenvolvimento de câncer após 10 anos de 42,8% e vitalício de 80,7%, enquanto o risco populacional é de 3,4% e 9,8%, respectivamente. Ademais, a probabilidade de um gene de *BRCA1* é de 0,04% e de *BRCA2* é de 31,79%. Nesse sentido, a conduta do caso inclui a realização do teste genético, tendo em vista o forte histórico familiar para câncer de mama e a presença de mutações na família, possuindo a mutação do gene *BRCA2* como destaque; acompanhamento através de consultas médicas a cada 6-12 meses e mamografia anual; medidas redutoras de risco comportamentais, como evitar o consumo de bebidas alcoólicas, praticar exercícios físicos regularmente e controle do índice de massa corporal, assim como considerar procedimentos profiláticos, como a mastectomia redutora de risco. Ademais, vale destacar que a mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* também implica em aumento do risco para outros tipos de câncer, então, atentar-se aos seus rastreios também é imprescindível, e a salpingo-ooforectomia de redução de risco deve ser considerada ao se tratar especialmente do câncer uterino/de ovário.

Por fim, a oncogenética e o aconselhamento genético apresentam-se como fatores determinantes na condução de casos como esse, no qual o teste genético é indicado e o aconselhamento necessário. Tais fatores são imprescindíveis para entender as bases genéticas que afetam os pacientes e para determinar uma boa conduta. Dessa forma, foi possível estudar e compreender as apresentações e as nuances do câncer de mama e a sua relação com a genética médica.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se que não há conflito de interesses envolvido na realização deste capítulo.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. base de dados. Disponível em: Atlas de Mortalidade por Câncer.
2. Claus EB, Schildkraut J, Iversen ES, Jr, Berry D, Parmigiani G. Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90:1824–1829
3. Mcinnes RR. Thompson & Thompson *Genética Médica*. (8ª edição). São Paulo: Grupo GEN; 2016.
4. ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (ed.). *Textbook of cancer epidemiology*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.
5. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>)
6. Förnvik D, Lång K, Andersson I, Dustler M, Borgquist S, Timberg P. ESTIMATES OF BREAST CANCER GROWTH RATE FROM MAMMOGRAMS AND ITS RELATION TO TUMOR CHARACTERISTICS. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016;169(1-4):151-157. doi:10.1093/rpd/ncv417
7. IBIS BreastCancerRiskEvaluation Tool [Internet]. [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>.
8. Ask2Me [Internet]. <https://ask2me.org/>. [cited 2022 Aug 3].
9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 229 p.: il. tab. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional, 2009.)
10. Bettina Meiser (2005). Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. , 14(12), 1060–1074. doi:10.1002/pon.933
11. Brandt-Rauf, Paul W.; Brandt-Rauf, Sherry I. (2004). Genetic Testing in the Workplace: Ethical, Legal, and Social Implications. *Annual Review of Public Health*, 25(1), 139–153. doi:10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123012
12. Paul Steven Miller (1998). Genetic Discrimination in the Workplace. , 26(3), 189–197. doi:10.1111/j.1748-720x.1998.tb01419.x
13. *Medicina interna de Harrison* [recurso eletrônico] / [Dennis L.] Kasper ... [et al.] ; tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al. ; [revisão técnica: Alessandro Finkelsztejn ... et al]. – 19. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2017. e-PUB.
14. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2022 Aug 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=hiperplasia%20ductal%20at%C3%ADpica&source=search_result&selectedTitle=1~20&usage_type=default&display_rank=1

15. Macchetti, Alexandre Henrique e Marana, Heitor Ricardo Cosisk. iDensidade mamográfica como fator de risco para o câncer de mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [online]. 2007, v. 29, n. 10 [Acessado 3 Agosto 2022] , pp. 493-496. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032007001000001>>. Epub 08 Jan 2008. ISSN 1806-9339. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032007001000001>.
16. National Comprehensive Cancer Network - Home [Internet]. NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/home>
17. Bertollo Eny Maria Goloni, Casto Rodrigo, Cintra Mariangela Torreglosa Ruiz, Pavarino Érika Cristina. O processo de Aconselhamento Genético. Repositório FAMERP, Aqr Ciênc Saúde [Internet]. 2013 jan-mar [cited 2022 Aug 1]; Available from: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_\(Volume_20\(1\)_2013_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf)
18. Pina-Neto, João Monteiro de. Aconselhamento genético. *Jornal de Pediatria* [online]. 2008, v. 84, n. 4 suppl [Acessado 3 Agosto 2022] , pp. S20-S26. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/CN9MqPcMqy8yyjHDYg69gLg/abstract/?lang=pt#>>. Epub 23 Out 2008. ISSN 1678-4782. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000500004>.
19. Almeida Raquel Ayres de. Impacto da mastectomia na vida da mulher. *Rev. SBPH* [Internet]. 2006 Dez [citado 2022 Ago 03] ; 9(2): 99-113. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582006000200007&lng=pt.
20. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2022 Aug 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing-and-management-of-individuals-at-risk-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes?search=breast%20cancer%20family&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3414335655

- DÉBORA DUMMER MEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>
- IÚRI DRUMOND LOURO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>
- MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>
- JOÃO PEDRO DOS SANTOS DA PAIXÃO:** Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/9447588524049632>
- DAIANY SCHMIEDEL DOS SANTOS:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3008506924020894>
- ALINE FERREIRA DE JESUS:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9665766701079748>
- TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>
- VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>
- SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO:** Universidade Federal do Espírito
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>
- KAROLAINE GALVANI DELPUPO:** Universidade Federal do Espírito Santo-
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/1170069634734977>
- JAQUELINE COELHO DA SILVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2901076498273411>

- NATALIA DOS SANTOS SCARPATTI:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2434686184293611>
- MATEUS LACERDA DE SOUZA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3540440096386666>
- JOSÉ HENRIQUE BORGES BOURGUIGNON:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5854725150160272>
- ANA LUIZA ROCHA FARIA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8579312014639833>
- EVELIN SOEIRO SANTANA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5679972030251>
- GUSTAVO CONDE MOURA PEREIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2068056768280237>
- ANA CAROLINA DE FRANÇA ROCHA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8530640270751206>
- LUÍSA GADIOLI CELANTE:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/0529656436609081>
- LÍVYA SOARES DE JESUS PEREIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7181222374367531>
- ERICK ZAVA:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9149446502881562>
- TALITA LOPES NUNES:** Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9883864091718385>

GABRIEL ELIAS DE GOIS SANTOS SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2194015873758738>

FRANTHESCO WIETCHESKY OLIVEIRA DA SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1521396197830212>

MAGNO EDUARDO BARBOSA FERREIRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6170500416433480>

NÍCOLAS MARTINS DE MENEZES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3016191990816350>

NOBI SIDJE SIMPHORIENNE AGBO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3414041410100287>

IGOR DE PAULA COSTA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1358378025579971>

JOÃO ZANON GOMES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9904149453116255>

RAFAEL TORRES TEIXEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6412277925029116>

JULIA GONÇALVES QUEIROZ: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3365178973218779>

KEVIN FERREIRA LEPPAUS: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8945361284736369>

JÚLIA DE OLIVEIRA MACHADO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2270509204014185>

LUCAS SATHLER ALVES SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5460821948289844>

LUDMILA COELHO MENDONÇA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8926253286602009>

REBECA PESSANHA PAES RANGEL: Universidade Federal do Espírito Santo-
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2171358780056917>

NATHALIA MILANESE GRECHI FERNANDES: Universidade Federal do Espírito
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1244048970367333>

ALICE MORSCHBACHER ALMEIDA COSTA: Universidade Federal do Espírito
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6709703441021806>

YASMIN CARDOSO NÓBREGA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1921702039188926>