

RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO: CONEXÕES E IMPLICAÇÕES

Data de aceite: 01/02/2024

Eder Cunha de Moura

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

Jose Marcos Marchesi Silva Carvalho

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

Saymon Araujo Santana

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

Yuri Lopes de Oliveira Familia

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário é a segunda neoplasia mais comum no Brasil, uma enfermidade que se desenvolve de forma insidiosa e frequentemente passa despercebida até estágios avançados. **RELATO DE CASO:** Mulher, 35 anos, não etilista, não tabagista,

refere distensão abdominal, hiporexia, perda de peso, sudorese noturna, sangramento após relação sexual. História familiar de câncer ovário. **RESULTADOS:** Paciente apresenta 5% de chance de apresentar câncer de ovário (*QCancer*). **DISCUSSÃO:** Famílias de alto risco devido histórico familiar são mais suscetíveis a possuírem mutação *BRCA1* e *BRCA2*, e apresentam maior probabilidade de desenvolverem câncer de mama e de ovário, comparado com a população geral. **CONCLUSÃO:** Os casos de câncer de ovário e de mama envolvem uma abordagem médica e emocional abrangente. A utilização de análises genéticas, destacando mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, permite a identificação precoce e a adoção de medidas preventivas.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA1* 1. *BRCA2* 2. Câncer de mama 3. Câncer de Ovário 4.

GENETIC RISK FOR BREAST AND OVARIAN CANCER: CONNECTIONS AND IMPLICATIONS

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer is the second most common neoplasm in Brazil, a disease that develops insidiously and often goes unnoticed until advanced stages.

CASE REPORT: Female, 35 years old,, non-alcoholic, non-smoker, reports abdominal distension, hyporexia, weight loss, night sweats, and post-coital bleeding. Family history of ovarian cancer. **RESULTS:** The patient has a 5% chance of developing ovarian cancer (*QCancer*). **DISCUSSION:** High-risk families due to a family history are more susceptible to having *BRCA1* and *BRCA2* mutations, with a higher likelihood of developing breast and ovarian cancer compared to the general population. **CONCLUSION:** The approach to ovarian and breast cancer cases involves a comprehensive medical and emotional perspective. The use of genetic analyses, highlighting mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, allows for early identification and the adoption of preventive measures.

KEYWORDS: *BRCA1* 1. *BRCA2* 2. Breast Cancer 3. Ovarian Cancer 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário representa a segunda neoplasia ginecológica mais prevalente, sendo que aproximadamente 95% das neoplasias ovarianas originam-se de células epiteliais que revestem o órgão.¹ Mundialmente, o câncer de ovário é o nono mais incidente entre as mulheres, contribuindo com 3,60% de todos os casos de câncer feminino em 2020.²

No ano de 2021, o Brasil registrou 4.037 óbitos relacionados ao câncer de ovário.³ Esta enfermidade apresenta uma incidência mais expressiva na pós-menopausa, sendo que mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são identificadas em até 15% das pacientes com câncer de ovário. Mulheres com antecedentes familiares de câncer de ovário em parentes de primeiro grau enfrentam um risco três vezes maior para o desenvolvimento da doença. Ademais, história familiar de câncer de mama também está associada a um aumento no risco de câncer de ovário.³

Projetando para o triênio de 2023 a 2025, estima-se que o Brasil terá cerca de 7.310 novos casos de câncer de ovário, correspondendo a uma taxa estimada de 6,62 novos casos para cada 100 mil mulheres.³

RELATO DE CASO

T.L., mulher, 35 anos, negra, medindo 1,61m e pesando 66kg. Relata menarca aos 13 anos, nuliparidade e ciclo menstrual irregular. Diagnóstico de astrocitoma pilocítico aos 3 meses de idade, com retirada cirúrgica. Refere distensão abdominal e alteração de frequência urinária há 2 meses, associada a hiporexia e perda ponderal importante nos últimos 6 meses. Na última semana, notou pequeno sangramento após relação sexual, associado a episódios diários de sudorese noturna. Em mamografia realizada há 2 anos, notou-se um nódulo BIRADS 3. Nega etilismo ou tabagismo. Refere que sua avó paterna faleceu aos 65 anos devido diagnóstico de câncer de ovário. Afirma que sua mãe, 55 anos, foi diagnosticada aos 46 anos com Diabetes Mellitus Tipo 2(DM2), e sua tia materna, 48 anos, é hipertensa. Seu pai, 58 anos, é hígido. Sua irmã, 37 anos, faz tratamento para hipotireoidismo. Nega etilismo ou tabagismo.

RESULTADOS

Com o objetivo de analisar o caso clínico em questão, foram empregadas ferramentas digitais para calcular o risco do desenvolvimento de cânceres mais prevalentes de acordo com as condições da paciente.

1. Ferramenta QCancer da empresa *ClinRisk*

O *QCancer* realiza a avaliação do risco de um paciente apresentar, no momento, um câncer ainda não diagnosticado, considerando seus fatores de risco e sintomas atuais. Os dados do paciente considerados pela ferramenta foram: história familiar de câncer de ovário; perda de apetite; distensão abdominal; perda de peso involuntária; ciclo menstrual irregular; nódulo na mama; sangramento após relação sexual; sudorese noturna. Com base nisso, foi calculado um risco de 10,69% para a paciente desenvolver qualquer tipo de câncer não especificado. O risco mais significativo para a paciente é a possibilidade de câncer de ovário, com uma taxa de 5%, seguido pelo câncer de mama, com 1,99% (Figura 1).⁴

Cancer	Type	Risk
No cancer		89.31%
Any cancer		10.69%
	ovarian	5%
	breast	1.99%
	cervical	1.73%
	other	1.72%
	blood	0.17%
	colorectal	0.05%
	gastro-oesophageal	0.01%
	pancreatic	0.01%
	renal tract	0.01%
	uterine	0.01%
	lung	0%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 10,69% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 5% para câncer de ovário, 1,99% para câncer de mama, e outras chances menores para câncer cervical, leucemia, câncer de colorretal, câncer gastro-esofágico, câncer pancreático, câncer de trato renal e câncer uterino. Há uma chance de 89,31% de não haver câncer.

Fonte: *QCancer*.⁴

2. Ferramenta “*Risk Assessment Tools*”

A ferramenta “*Risk Assessment Tools*” baseia-se na utilização de algoritmos que estimam a probabilidade de um paciente ter um câncer não diagnosticado, expresso como um Valor Preditivo Positivo (VPP) dos sintomas atuais. Abaixo (Figura 2), são indicados os VPP para câncer de ovário relacionados a marcadores de risco individuais ou suas combinações, incluindo inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. A maior taxa de Valor Preditivo Positivo (VPP > 5%) é observada na combinação dos marcadores de risco de distensão abdominal e perda de apetite, ambos relatadas pela paciente no caso clínico em análise.⁵

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

■ Positive predictive value >1%
■ Positive predictive value >2%
■ Positive predictive value >5%

Figura 2. Os Valores Preditivos Positivos (VPP) para cada marcador de risco (inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal) e para as combinações em pares dos marcadores de risco são apresentados na tabela.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁵

O câncer de mama, apesar de ser o segundo tipo de câncer mais provável de ser diagnosticado na paciente (conforme indicado pelo *QCancer*), não será abordado pela *Risk Assessment Tools*, uma vez que a paciente se encontra fora da faixa etária contemplada pela ferramenta.⁵

3. Ferramentas “*iPrevent*” e “*BCRiskTool*”

3.1 *iPrevent*

O *iPrevent* é uma ferramenta que estima o potencial de desenvolvimento de câncer de mama e ovário com base no histórico familiar. A ferramenta revelou que o risco da paciente em tela desenvolver câncer de mama nos próximos dez anos é de 1%. O risco médio para uma mulher de mesma idade é 1%. O risco da paciente desenvolver câncer de mama até 80 anos é de 11,1%, e o risco médio para uma mulher de mesma idade é de 11,6% (Figura 3).⁶

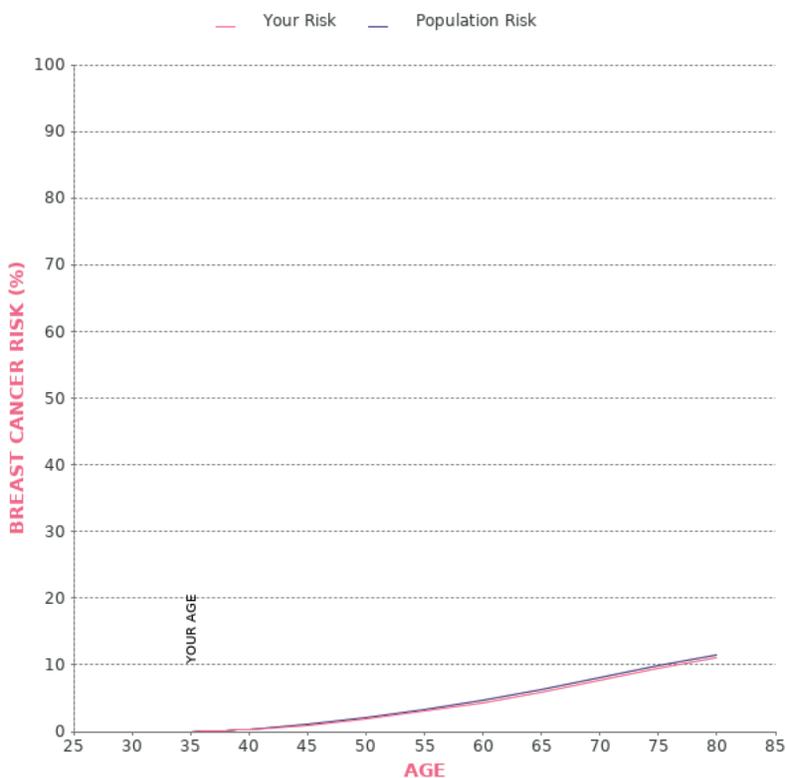


Figura 3. Gráfico que revela o risco de desenvolvimento de câncer de mama de 1% nos próximos 10 anos para a paciente em tela e risco de 11,1% de desenvolver câncer de mama até os 80 anos. Esses números indicam que, nos próximos 10 anos, a paciente tem uma chance relativamente baixa de desenvolver câncer de mama. No entanto, ao considerar o período até os 80 anos, o risco acumulado atinge 11,1%, o que destaca a importância de uma monitorização contínua e estratégias preventivas ao longo do tempo.

Fonte: iPrevent .⁶

3.2 BCRiskTool

O *BCRiskTool* avalia a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama (em um período de 5 anos e ao longo da vida) com base em características clínicas e antecedentes familiares. A ferramenta revelou que o risco estimado da paciente desenvolver câncer de mama invasivo nos próximos 5 anos é de 0,4%, um valor superior ao risco médio que é de 0,3% para mulheres da mesma idade e raça/etnia na população geral dos EUA (Figura 4.1.a). O risco vitalício da paciente desenvolver câncer de mama invasivo ao longo da vida (até os 90 anos) é de 10%, um risco inferior ao risco médio de 10,1% para mulheres de mesma idade e etnia na população geral dos EUA. (Figura 4.1.b).⁷



Figura 4.1.a. estimativa do risco da paciente desenvolver câncer de mama (0,4%) e o risco médio para mulheres da mesma idade raça/etnia na população geral dos EUA (0,3%).

Fonte: "BCRiskTool".⁷



Figura 4.1.b. estimativa do risco da paciente desenvolver câncer de mama invasivo ao longo da vida (10%) e o risco médio para mulheres da mesma idade raça/etnia na população geral dos EUA (10,1%). A diferença entre os dois valores é mínima, sugerindo que, estatisticamente, a paciente tem um risco de desenvolver câncer de mama invasivo próximo ao risco médio para mulheres da mesma faixa etária e raça/etnia nos Estados Unidos.

Fonte: "BCRiskTool".⁷

4. Ferramenta "ASK2ME"

A ferramenta *ASK2ME* calcula o risco de desenvolvimento de câncer no indivíduo com base em sua idade atual, considerando suas mutações genéticas.⁸

4.1 *BRCA1*

Na sequência, analisam-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, ovário e pâncreas da paciente, considerando a mutação em *BRCA1*. Para a paciente em

tela, há 66,90% de risco para o desenvolvimento de câncer de mama até 85 anos, 67,65% de risco para o desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e 4,84% de risco de desenvolver câncer de pâncreas até os 85 anos (Figura 5.1.a e 5.1.c). Infere-se ainda que o risco do desenvolvimento de câncer de ovário para portadoras da mutação em *BRCA1* cresce amplamente ao passo que a mulher envelhece, enquanto para não portadoras da mutação, o risco é baixo, quase zero durante todo o período considerado (dos 35 aos 85 anos) (Figura 5.1.b).⁸

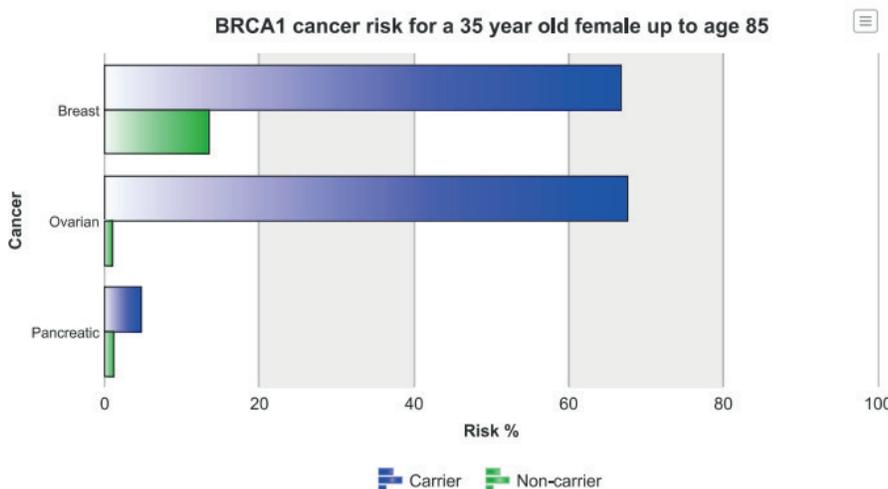


Figura 5.1. a. O gráfico revela o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora. As portadoras da mutação *BRCA1* têm um risco mais elevado ao longo da vida para desenvolver o câncer de mama, ovário e pâncreas em comparação com as não portadoras.

Fonte:ASK2ME.⁸

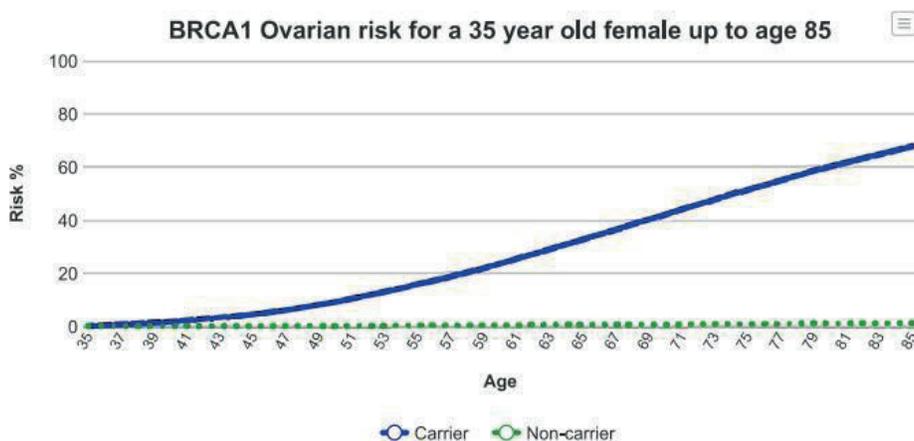


Figura 5.1.b. O risco de desenvolvimento de câncer de ovário aumenta com a idade em portadoras de mutação em *BRCA1*. Mulheres com mutação no *BRCA1* têm um risco ao longo da vida significativamente aumentado para câncer de ovário.

Fonte: ASK2ME.⁸

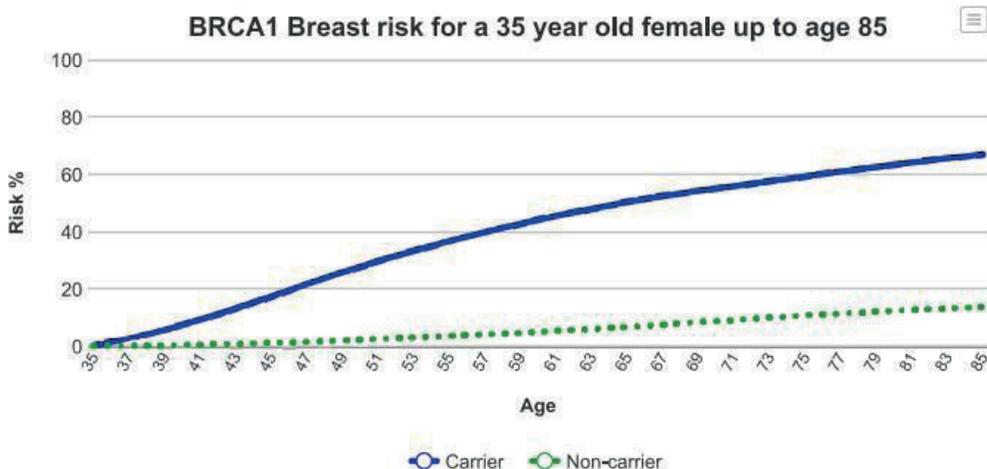


Figura 5.1 c. O gráfico demonstra o impacto significativo causado pela mutação no gene *BRCA1* no risco de desenvolver câncer de mama, visto que, o risco de desenvolvimento de câncer de mama aumenta consideravelmente com a idade em portadoras de mutação em *BRCA1*.

Fonte: ASK2ME.⁸

4.1 *BRCA2*

Posteriormente, analisam-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e pancreático da paciente considerando sua mutação em *BRCA2*. Para a paciente, o cálculo de risco demonstrado na (Figura 6.1.a) mostra uma chance de 59.90% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 36.47% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 6.81% de desenvolvimento de câncer pancreático até os 85 anos. Verifica-se ainda que o risco de desenvolvimento do câncer de ovário para portadoras de mutação em *BRCA2* cresce largamente à medida que a mulher envelhece, enquanto para não portadoras da mutação, o risco é quase zero durante todo o período considerado (dos 35 aos 85 anos) (Figura 6.1.b). Ademais, é verificado que o risco de desenvolvimento de câncer de mama cresce amplamente nas portadoras de mutação no gene *BRCA2*, crescimento que ocorre em menor proporção nas não portadoras da mutação, considerando o período (dos 35 aos 85 anos) (Figura 6.1.c).⁸

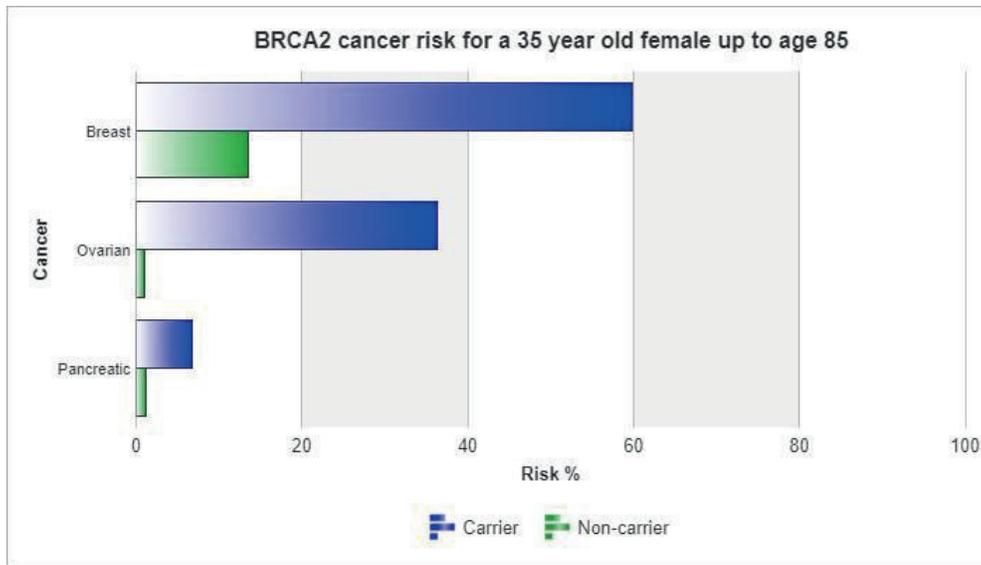


Figura 6.1.a. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA2* e outra não portadora. As portadoras da mutação *BRCA2* têm um risco mais elevado ao longo da vida para desenvolver o câncer de mama, ovário e pâncreas em comparação com as não portadoras dessa mutação.

Fonte:ASK2ME.⁸

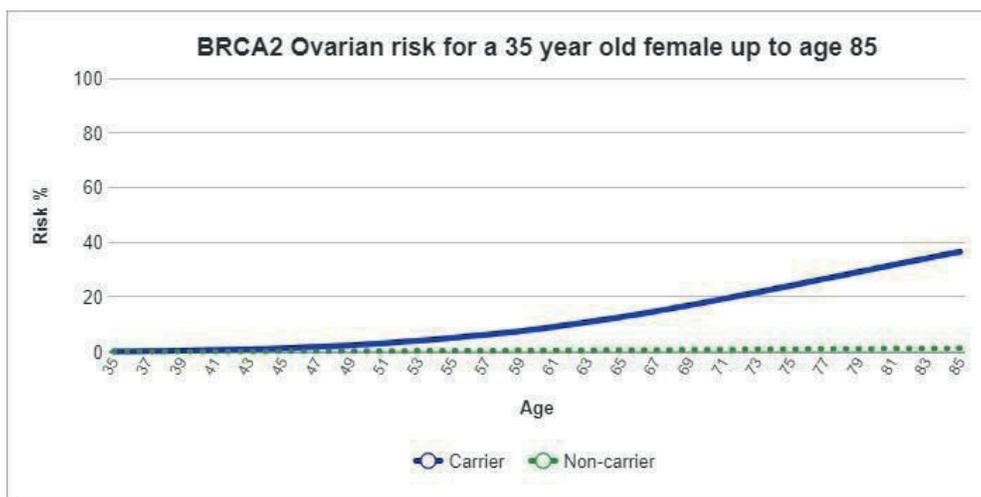


Figura 6.1.b. O gráfico representa uma comparação entre a porcentagem do risco de desenvolvimento de câncer de ovário em mulheres que possuem a mutação *BRCA2* e mulheres sem essa mutação, com idade entre 35 e 85 anos. Dessa forma, mulheres que possuem a mutação *BRCA2* aumentam o risco de desenvolverem câncer de ovário à medida que vão envelhecendo, enquanto mulheres não portadoras desta mutação possuem o risco quase que inalterado.

Fonte: ASK2ME.⁸

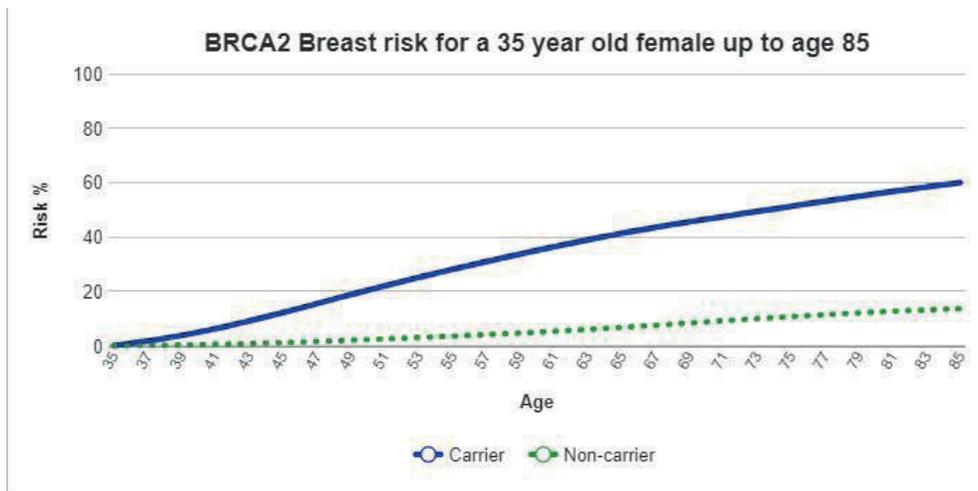


Figura 6.1.c. O gráfico representa uma comparação entre a porcentagem do risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que possuem a mutação *BRCA2* e mulheres sem essa mutação, com idade entre 35 e 85 anos. Dessa forma, mulheres que possuem a mutação *BRCA2* aumentam o risco de desenvolverem câncer de mama à medida que vão envelhecendo, enquanto mulheres não portadoras desta mutação possuem também um aumento no risco, entretanto, esse aumento é menor se comparada a mulheres portadoras de *BRCA2*. Analisando o gráfico pode-se observar que o risco de desenvolver câncer de mama é o mesmo para as portadoras da mutação no gene *BRCA2* e para as não portadoras da mutação, contudo com o avançar da idade o risco aumenta para ambas, no entanto, ocorre um amplo aumento do risco nas mulheres portadoras da mutação chegando aos 60% de risco, enquanto nas sem a mutação o risco não chega a 20%, fato que demonstra também a relevância do gene *BRCA2* na supressão do tumor.

Fonte: ASK2ME.⁸

5. Ferramenta “INVITAE”

A ferramenta digital em questão representa um avanço significativo no campo da genética e da oncologia ao possibilitar a elaboração de heredogramas abrangentes, capazes de representar diversos tipos de cânceres simultaneamente. Essa funcionalidade essencial contribui para uma compreensão mais holística da predisposição genética a diferentes formas de câncer em um único heredograma, proporcionando uma visão integrada e detalhada da carga genética do probando. Além disso, a ferramenta oferece recursos avançados de organização de informações, permitindo a anotação precisa de dados relevantes, como histórico familiar, resultados de testes genéticos e detalhes clínicos. Essa abordagem inovadora não apenas simplifica a representação visual de complexas informações genéticas, mas também facilita a análise e interpretação, fornecendo uma base sólida para estratégias de prevenção e tratamento personalizadas.⁹ Por meio do uso da ferramenta, foi obtido o heredograma da paciente (figura 7), em que, com base na interpretação deste, é possível inferir que, em virtude do histórico familiar de câncer de ovário proveniente da avó paterna, a paciente apresenta uma elevada probabilidade de desenvolver câncer de ovário.

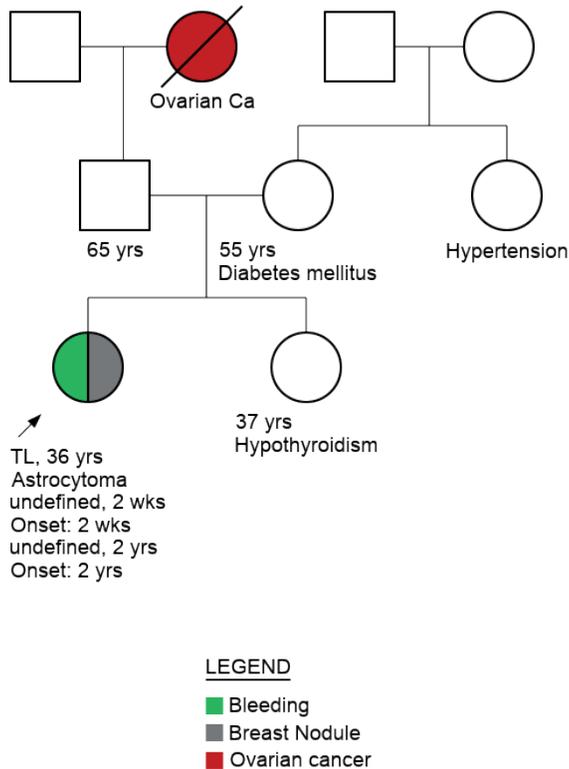


Figura 7. Heredograma da paciente (apontada pela seta). Irmã de 37 anos com diagnóstico de hipotireoidismo. Mãe, de 55 anos, diagnosticada com diabetes mellitus tipo 2 aos 46 anos. Tia materna hipertensa. Avó paterna (símbolo vermelho), falecida aos 65 anos, com diagnóstico de câncer de ovário.

Fonte: *INVITAE*.⁹

DISCUSSÃO

Ao analisar minuciosamente o quadro clínico em tela, evidenciam-se diversos indícios que apontam para a possibilidade de a paciente apresentar, ou vir a desenvolver, câncer de mama e, particularmente, câncer de ovário. O histórico da paciente revela um astrocitoma pilocítico diagnosticado precocemente aos 3 meses de idade, que foi submetido à remoção cirúrgica. No momento, a paciente relata sintomas alarmantes, como ciclo menstrual irregular, hiporexia, perda ponderal significativa, sangramento pós-coito, sudorese noturna e a presença de um nódulo *BIRADS 3* na mama. Além dos sinais clínicos, o contexto

familiar também desempenha um papel crucial na avaliação de riscos. O histórico da avó paterna com câncer de ovário, a presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) na mãe e hipertensão arterial na tia materna acrescentam camadas de suscetibilidade genética e fatores de risco relevantes ao caso, o que reforça a importância de uma avaliação genética aprofundada e medidas de acompanhamento e prevenção adequadas.¹⁰

O câncer de mama é o principal causador de morte por câncer em mulheres no Brasil. Em 2021 a taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada por idade na população mundial foi de 11,71 óbitos/100.000 mulheres.³ No contexto brasileiro, no ano de 2021 foram registrados 18.139 óbitos de mulheres por câncer de mama e 220 óbitos de homens pela mesma doença. No mesmo ano estima-se que tenham sido diagnosticados 66.000 novos casos da doença, sendo que apenas 1% dos casos relatados ocorrem em homens. A etiologia da doença encontra-se relacionada a diversos fatores como idade, histórico reprodutivo, fatores endócrinos, comportamentais, ambientais e genéticos. De 5 a 10% dos casos têm uma base hereditária, notadamente associada a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.^{10,11}

A paciente em foco apresenta nódulos *BIRADS 3*, o que suscita a suspeita de um possível aumento do risco de desenvolver câncer de mama em comparação com a população em geral.¹⁵ Essa análise ganha relevância considerando a presença de sintomas como distensão abdominal, hiporexia, perda ponderal significativa nos últimos seis meses, além de sudorese noturna. Adicionalmente, o histórico familiar revela que sua avó paterna faleceu de câncer de ovário, destacando a importância de avaliação cuidadosa.¹⁵

No Brasil foram registrados 4.037 óbitos por câncer de ovário no ano de 2021, o nono tipo de câncer mais comum entre as mulheres em escala mundial, a taxa de incidência em 2020 foi de 6,60 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a segunda neoplasia ginecológica mais frequente. Estima-se que ocorram 7.310 novos casos de câncer de ovário no Brasil em 2022.^{1,3}

Os fatores de risco são, idade, histórico de câncer de ovário principalmente em parentes de primeiro grau e mulheres com mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, endometriose, fatores hormonais e excesso de gordura corporal.^{1,3}

Na fase inicial o câncer de ovário não apresenta sintomas específicos, sendo uma doença silenciosa e a medida que o tumor aumenta de tamanho pode causar náuseas, distensão abdominal, dor pélvica ou abdominal, dificuldade para comer e alterações na frequência ou urgência miccional.¹³ A paciente do caso relata distensão abdominal, hiporexia, perda ponderal, ciclo menstrual irregular, sangramento pós-coito e sudorese noturna. O histórico familiar, com a avó paterna falecendo de câncer de ovário, adiciona uma camada de complexidade ao caso, exigindo uma abordagem clínica minuciosa.¹

Dados obtidos através da ferramenta *QCancer* (Figura 1) indicam um risco de 5% para câncer de ovário,⁴ enquanto a ferramenta “ASK2ME” (Figuras 5 e 6) revela um risco de 66,9% para câncer de mama e 67,65% para câncer de ovário até os 85 anos em caso de

mutação no gene *BRCA1* e presença de tumor cerebral prévio.^{4,5} Para a mutação no gene *BRCA2* com presença de tumor cerebral prévio, o risco é de 59,9% para câncer de mama e 36,47% para câncer de ovário até os 85 anos.⁵

A predisposição hereditária e as mutações genéticas são fatores epidemiológicos relacionados ao câncer de mama e ao câncer de ovário. As alterações nos genes da família *BRCA* aumentam os riscos desses tipos de cânceres, visto que, os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como supressores de tumores estão relacionados ao reparo do DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular.¹⁵

O efeito cancerígeno pode aparecer quando os dois genes supracitados perderem suas funções nos dois alelos, com isso eles não promovem a interrupção do ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, provocando o efeito cancerígeno.

A identificação da presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é realizada por meio de testes genéticos.¹⁵

A tendência do câncer de mama hereditário é acometer pacientes jovens, logo, é necessário observar o histórico familiar, visto que, pode revelar a existência de outros casos de câncer, e as características observadas são:

- 1- Possuir dois ou mais parentes de primeiro grau diagnosticado com câncer de mama;
- 2 - parentes afetados em duas gerações sucessivas;
- 3 - fenômeno da antecipação (aparecimento mais precoce a cada geração);
- 4 - parente de primeiro grau com diagnóstico na pré-menopausa (< 50 anos);
- 5 - caso de câncer de mama bilateral;
- 6 - casos de câncer de mama em homem;
- 7 - história familiar de câncer de ovário;
- 8 - um ou mais parente com diagnóstico de mutação no *BRCA 1* ou *2*;
- 9 - descendência de judeus Ashkenazi com história de câncer de mama/ovário.

Assim, o acompanhamento genético torna-se crucial, uma vez que toda a família possui risco de ser portadora das mutações. Estima-se que 5% dos casos de câncer de mama e 10% dos casos de câncer de ovário estejam associados a mutações germinativas em genes de alta penetrância. A transmissão ocorre de forma autossômica dominante, com uma penetrância de até 85% para câncer de mama e 40% para câncer de ovário.¹⁰

O diagnóstico de neoplasias ovarianas é predominantemente conduzido por meio de procedimentos diagnósticos, incluindo a ultrassonografia transvaginal e a avaliação da dosagem sérica de CA-125. Adicionalmente, a aplicação de técnicas como ressonância magnética e tomografia computadorizada de abdome e pelve se mostra viável para a identificação inicial da doença, corroborando a presença da enfermidade, localizando o foco tumoral, mensurando suas dimensões e avaliando possíveis manifestações metastáticas.

Dada a incerteza quanto aos métodos mais acurados para a detecção de carcinomas mamários ou ovarianos, é prática comum fazer referência a diversas modalidades de exames, cujas características variam quanto à ótima sensibilidade ou especificidade.²⁰

Diagnóstico molecular e risco de Câncer de mama

O diagnóstico molecular do câncer de mama permite a obtenção de informações por meio de testes moleculares combinados com o histórico familiar e predisposição genética, para determinar o risco real de desenvolvimento do câncer de mama, sendo informações cruciais para orientar as decisões de tratamento e prevenção.¹⁵

Testes nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP3* e *CHECK2*

Testes moleculares, especialmente nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são realizados para identificar alterações genéticas precocemente. A presença de mutações nos genes *TP3* e *CHEK2* também é verificada, visto que existe uma relação deles com o gene *BRCA1* e estão associados ao desenvolvimento do câncer de mama.¹⁵

Testes moleculares validados pela FDA

A FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, validou dois testes moleculares para a rotina clínica: Oncotype DX® e MammaPrint. Esses testes são importantes na caracterização do tumor, avaliando a expressão de genes e fornecendo informações sobre o risco de metástase. O Oncotype DX® avalia a expressão de 21 genes no tecido mamário, enquanto o MammaPrint analisa 70 genes, categorizando os resultados em alto risco (maiores chances de metástase) e baixo risco. Ambos são utilizados na prática clínica para guiar as decisões terapêuticas.¹⁵

Avaliação Molecular e Subtipos Tumorais

Além dos testes moleculares, a classificação molecular do câncer de mama inclui a imunohistoquímica de progesterona (RP), receptor de estrógeno (ER), e HER2. Esses marcadores ajudam a definir subtipos tumorais, como Luminal A, Luminal B, predominância HER2 e Triplo-negativo, que têm implicações no prognóstico e orientam o tratamento complementar à cirurgia.¹⁵

No caso da paciente em questão, a realização do exame específico não foi efetivada; no entanto, foi estabelecida a possibilidade de ela ser portadora da mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. A partir dessa premissa, a ferramenta “ASK2ME” foi empregada para avaliar a probabilidade de ocorrência do câncer de ovário. Os gráficos 5.1.a e 5.1.b da mencionada ferramenta indicam que mulheres com mutação no gene *BRCA1* e histórico de câncer no sistema nervoso apresentam uma probabilidade substancialmente elevada de

desenvolver câncer de ovário (67,65%), em comparação com não portadoras da mutação (1,11% de probabilidade) até os 85 anos de idade. Da mesma forma, os gráficos 6.1.a e 6.1.b destacam que mulheres com mutação no gene *BRCA2* e histórico de câncer no sistema nervoso têm uma probabilidade significativamente elevada de desenvolver câncer de ovário (36,47%), em comparação com não portadoras da mutação (1,11% de probabilidade) até os 85 anos de idade.⁸

Tratamento e prevenção

Mulheres que apresentam mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* possuem risco de câncer de mama e ovário aumentado em comparação a população geral, e a salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) é utilizada para reduzir a incidência desses cânceres.^{12, 14}

Avanços na área da genética têm se tornado cada vez mais relevantes na prática médica. A identificação de genes associados à predisposição genética para certas doenças proporciona melhorias nos serviços de saúde e nas perspectivas de prognóstico para os pacientes. No caso específico dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, a detecção de mutações hereditárias destaca-se como uma ferramenta crucial no enfrentamento do câncer de ovário, mama e tuba de falópio. Diversos estudos indicam que a salpingo-ooforectomia redutora de risco tem demonstrado eficácia significativa na redução da incidência desses tumores em pacientes com resultados positivos para as mutações *BRCA*.^{12, 14}

Além da SORR, existem outras medidas preventivas e de acompanhamento disponíveis, embora sua eficácia seja reconhecida como limitada. Recentemente, evidências sugerem que alguns carcinomas ovarianos, especialmente em pacientes portadoras do gene *BRCA*, têm origem nas tubas de falópio. Por essa razão, a SORR deve incluir a ressecção bilateral das tubas, juntamente com a remoção dos ovários.^{12, 14}

É crucial destacar que a SORR acarreta menopausa cirúrgica e esterilidade, sendo essencial que as pacientes estejam plenamente cientes dessas consequências. Alternativas reprodutivas e opções de tratamento com reposição hormonal devem ser oferecidas para que as pacientes possam tomar decisões informadas.^{12, 14}

A literatura mostrou um efeito protetor da salpingo-ooforectomia também para o câncer de mama de 50 a 80%, isto se a salpingo-ooforectomia profilática for realizada antes da menopausa, uma vez que, a idade média para o carcinoma ovariano e mama em pacientes com mutações no gene *BRCA1* é de 52 anos e 40 anos, e para pacientes portadores de mutações no gene *BRCA2* é de 50 anos e 60 anos respectivamente. Nesse sentido, a idade ideal sugerida para a realização de salpingo-ooforectomia bilateral é de 35 a 40 anos.^{12, 14}

Estratégias não cirúrgicas

As estratégias não cirúrgicas para reduzir o risco de câncer de mama e ovário em portadores de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são o rastreamento e a quimioprevenção. Para fazer o rastreamento é necessário realizar os seguintes procedimentos:

- Autoexame de mamas iniciando aos 18 anos;
- Exame clínico da mama a cada 6-12 meses, iniciando aos 25 anos;
- Mamografia e ressonância nuclear magnética anual, iniciando aos 25 anos;
- Para pacientes que não realizarem SORR, deve-se considerar ecografia transvaginal + CA-125 a cada 6 meses, iniciando aos 30 anos, ou 5- 10 anos antes do primeiro diagnóstico de carcinoma ovariano na família.^{12, 14}

É amplamente reconhecido que o estrógeno desempenha um papel fundamental na carcinogênese mamária. A distinção entre o perfil de pacientes portadores da mutação *BRCA* e aqueles com câncer de mama revela que apenas de 10% a 24% dos tumores relacionados ao *BRCA1* são positivos para estrógeno, em comparação com 65% a 80% nos tumores associados ao *BRCA2*.^{12, 14}

O uso de anticoncepcionais orais também se destaca, podendo reduzir o risco de câncer de ovário em até 50%. Esses contraceptivos são considerados promissores para a prevenção em pacientes de alto risco. No entanto, novas pesquisas são necessárias para avaliar o papel protetor desses contraceptivos entre pacientes de alto risco, levando em consideração também a possível associação com aumento do risco de câncer de mama.^{12, 14}

14

A classificação do estágio do Câncer de Ovário é determinada com base na sua gravidade, desempenhando um papel fundamental na orientação das abordagens cirúrgicas e quimioterápicas. No Estágio I, a neoplasia encontra-se restrita ao(s) ovário(s), sendo subclassificada como IA quando presente em um ovário, IB quando presente em ambos os ovários, e IC quando além dos ovários, também afeta a superfície ovariana, o fluido abdominal ou ocorre ruptura de uma cápsula com fluido.

O Estágio II caracteriza-se pela disseminação para outras regiões pélvicas, especificamente IIA quando atinge útero, trompas de falópio ou ambos, e IIB quando compromete bexiga, reto ou cólon. No Estágio III, a neoplasia, localizada em um ou ambos os ovários, dissemina-se para gânglios linfáticos próximos ou outros órgãos abdominais, excluindo o fígado. Subdivisões incluem IIIA, quando há disseminação no revestimento abdominal sem visibilidade ou envolvimento de gânglios linfáticos, IIIB quando há visibilidade do câncer no abdome (com diâmetro inferior a 2 cm), e IIIC quando o diâmetro excede 2 cm. No Estágio IV, o câncer atinge órgãos distantes, como pulmão, fígado ou outros.¹³

O manejo primário de pacientes que expressam o desejo de conceber e apresentam câncer de ovário no Estágio IA envolve a realização de salpingo-ooforectomia unilateral, enquanto para aquelas no Estágio IB, a abordagem preconizada é a salpingo-ooforectomia bilateral. Indivíduos que não manifestam intenção de maternidade, possuem câncer ovariano nos estágios IA-IV, e são identificadas como candidatas à intervenção cirúrgica com perspectiva favorável para citorredução ótima, são submetidas a histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral e citorredução tumoral como tratamento recomendado.

Quando a realização de uma cirurgia primária completa não é viável devido à condição clínica limitante da paciente, a abordagem recomendada é a aplicação de quimioterapia neoadjuvante. Essa estratégia consiste em ciclos de taxano (paclitaxel) em combinação com um composto de platina (cisplatina ou carboplatina), variando de três a seis ciclos. Após essa fase, é realizada a cirurgia para alcançar a citorredução máxima. Posteriormente, caso haja resposta positiva à quimioterapia neoadjuvante, é indicada a continuação do tratamento com quimioterapia adjuvante. O mínimo recomendado é a administração de seis ciclos no total, considerando tanto a quimioterapia prévia quanto à adjuvante, sempre que houver resposta tumoral ao esquema quimioterápico empregado durante a fase neoadjuvante.^{13,16}

Fatores psicológicos e sociais

O dilema em torno da orientação de pacientes sobre as implicações médicas, psicológicas e sociais dos testes genéticos é uma questão comum enfrentada pelos oncologistas. Esses testes, que buscam identificar genótipos, mutações genéticas e alterações cromossômicas em pacientes ou seus familiares, levantam preocupações significativas sobre a discriminação genética contra indivíduos assintomáticos ou seus parentes que possuem alterações genéticas.^{12, 14}

Os portadores de mutações *BRCA*, em particular, frequentemente experimentam rejeição por parte de familiares ou da comunidade, o que leva muitas pacientes com alto risco a hesitar em realizar esses testes devido ao receio de discriminação por seguradoras de saúde, empregadores presentes ou futuros, e até mesmo em relação aos seus filhos.^{12, 14}

Embora diversos países tenham estabelecido legislações, como o “Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA)” nos Estados Unidos, para proteger contra discriminação em seguradoras de saúde e no ambiente de trabalho, a questão da confidencialidade permanece complexa. Muitos portadores de mutações *BRCA* optam por não compartilhar esses resultados com seus familiares, o que coloca os profissionais de saúde em um dilema ético.^{12, 14}

A maioria das associações médicas concorda que a principal obrigação dos profissionais de saúde é para com seus pacientes, a menos que haja risco para outros.

Assim, embora seja dever dos profissionais de saúde alertarem os pacientes sobre a importância de compartilhar essa informação com seus familiares, eles não têm o direito de violar a confidencialidade do paciente.^{12, 14}

O debate sobre se os pacientes portadores da mutação *BRCA* têm o direito de ocultar essas informações de seus familiares ainda carece de consenso. Recomenda-se, portanto, que os pacientes sejam devidamente orientados sobre a relevância dessa informação antes de se submeterem aos testes genéticos.^{12, 14}

CONCLUSÃO

Diante da complexidade e relevância do caso clínico apresentado, é evidente a necessidade premente de uma abordagem abrangente que contemple tanto os aspectos médicos quanto os emocionais intrínsecos. A minuciosa análise do histórico da paciente, seus sintomas atuais e a consideração do contexto familiar surgem como pilares fundamentais para uma avaliação precisa e uma abordagem terapêutica eficaz.

A paciente, com um histórico de astrocitoma pilocítico na infância e sintomas atuais, como ciclo menstrual irregular, hiporexia, perda ponderal, sangramento pós-coito e um nódulo *BIRADS 3* na mama, manifesta indícios substanciais que apontam para uma probabilidade elevada de desenvolver câncer de mama e, principalmente, câncer de ovário. O contexto familiar, marcado por casos de câncer de ovário na avó paterna, Diabetes Mellitus Tipo 2 na mãe e hipertensão arterial na tia materna, reforçam a necessidade de uma avaliação genética aprofundada.

As estatísticas sobre a incidência e mortalidade por câncer de mama e ovário no Brasil sublinham a relevância do diagnóstico precoce e da identificação de fatores de risco hereditários, como as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. A aplicação de ferramentas de avaliação de risco, como a “ASK2ME” e a ferramenta *QCancer*, proporciona uma perspectiva mais clara do potencial desenvolvimento dessas neoplasias, permitindo uma abordagem preventiva e de acompanhamento mais assertiva. As ferramentas supracitadas são meticulosamente desenvolvidas para examinar uma ampla gama de fatores de risco, abarcando desde o histórico médico pessoal e familiar até os sintomas atuais e características genéticas, com o objetivo de avaliar o risco individual de desenvolvimento de câncer de mama e ovário.

A interpretação dos resultados dessas ferramentas pode indicar um aumento no risco para o desenvolvimento dessas neoplasias. Isso ocorre quando os algoritmos utilizados identificam padrões ou associações específicas nos dados fornecidos, correlacionados com um maior risco desses tipos de câncer. Tais padrões podem incluir, por exemplo, histórico familiar de câncer de mama ou ovário, determinados sintomas e informações genéticas relevantes, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Essas ferramentas proporcionam uma visão mais clara devido à sua base em evidências científicas e a algoritmos complexos que analisam diversos dados. Ao considerarem múltiplos fatores de risco e seu impacto acumulado, essas ferramentas podem oferecer uma estimativa mais precisa do risco individual de desenvolver câncer de mama e ovário. Isso permite que profissionais de saúde e pacientes adotem medidas preventivas e de acompanhamento mais direcionadas, como exames de triagem mais frequentes, mudanças no estilo de vida e, se necessário, aconselhamento genético ou medidas preventivas específicas, como a profilaxia cirúrgica.

A abordagem terapêutica, considerando a impossibilidade de cirurgia primária completa, engloba a administração de quimioterapia neoadjuvante, seguida pela cirurgia para citorredução máxima e quimioterapia adjuvante, caso haja resposta positiva. A individualização do tratamento, levando em conta a resposta da paciente à quimioterapia neoadjuvante, emerge como fator crucial para otimizar os desfechos clínicos.

O aspecto psicossocial, intrínseco à decisão de realizar testes genéticos e à divulgação de resultados, carrega implicações emocionais significativas. A possibilidade de discriminação genética e as questões de confidencialidade devem ser abordadas com extrema sensibilidade. É imperativo que os profissionais de saúde forneçam orientação apropriada aos pacientes, destacando a importância de compartilhar informações com familiares, ao mesmo tempo respeitando os princípios éticos da confidencialidade.

Em síntese, o manejo integrado desse caso complexo demanda uma abordagem holística, envolvendo avaliação genética, tratamento personalizado, suporte emocional e considerações éticas. O entendimento profundo dos fatores envolvidos, aliado às opções terapêuticas e preventivas disponíveis, é essencial para proporcionar à paciente a melhor qualidade de cuidado possível e otimizar os resultados clínicos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Dec 12. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. Cited 2023 Dec 12. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.

3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas on-line de mortalidade. [Rio de Janeiro: INCA, 2020a]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>.
4. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb
5. 11. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
6. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
7. iPrevent [Internet]. Iprevent.net.au. 2023 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://iprevent.net.au/>
8. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>
9. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
10. Invitae | A Genetic Information Company | Genetic Testing Made Simple [Internet]. www.invitae.com. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.invitae.com/hcx-order/#/create-patient/>
11. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. Rev. Med. Res., Curitiba. 2013 Jul/Sep; v.15, n.3, p. 193-197. Cited 2023 Dec 12. Available from: <http://crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/415/405>
12. Silva AV, Rocha JCC. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?. 2014. Revista Brasileira de Mastologia. 2014. 24(3), 82-87. Cited 2023 Dec 12. doi:10.5327/Z201400030005RBM.
13. Manahan, E. R., Kuerer, H. M., Sebastian, M., Hughes, K. S., Boughey, J. C., Euhus, D. M., ... & Taylor, W. A. (2019). Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Annals of surgical oncology*, 26, 3025-3031.
14. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 3.2023 - February 13, 2023). Cited 2023 Dec 12. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
15. Bacha, O. 2012. "Efetividade da salpingo-ooforectomia redutora de risco na prevenção de neoplasias ginecológicas em uma população franco-canadense com risco elevado". <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/61265/000863659.pdf>.
16. Coelho AS, Santos MADS, Caetano, RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, Furini AADC. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. 2018 Jun. Rbac, 50(1), 17-21. Cited 2023 Ago 27. doi:10.21877/2448-3877.201800615
17. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Guidelines for Patients: Ovarian Cancer (Version 5.2022 - September 16, 2022). Cited 2023 Dec 12. Available from: <http://www.nccn.org/patients>

JÚLIA TONETO NEVES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9885405746278762>

DAVI BONELLA LOPES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5298027405895985>

CAIO EFFIGEN BORTOLINI: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2311385010501189>

JULIANA CARVALHO PASSOS: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7024531843637454>

BRUNA BERNARDINO FERREIRA ALVES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/0161332438779488>

JAMILI PESSINALI SPERANDIO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/4406224091484237>

JULIA RAMOS DUTRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3630858853805381>

DÉBORA DUMMER MEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

MARIA LUÍZA FRANCO SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2173192915082260>

LÍVIA SEGNINI SENRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2001710333036364>

MATHEUS DO NASCIMENTO FREITAS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/6586965454954408>

BIANCA ALVES CABRAL: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9859750556959390>

DOWGLAS BARROS PEREIRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/
Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3747510987120837>

ELISA FAVALESSA DE FREITAS: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/2959743638798352>

TAMIRES PIANCA LOSS: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-
Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8106810451017552>

ISABELA DE ABREU BARBOSA: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5441601476051626>

MATHEUS SCHINZEL REIS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/5226542736413385>

KAIO CASTOLDI ALVES: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-
Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/4455055281456989>

CRISLAYNE VIEIRA SANTOS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9463972393657711>

RAFAEL HORTENCIO ZAGO GOMES: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8200334218112564>

MARCO ANTÔNIO URBANO NOGAROL: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4887571429087181>

MATHEUS RODRIGUES VIANA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3757798200415947>

GIOVANNA DAL SECCO SILVEIRA AMORIM: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3344793129449981>

BRUNELLA CURTO CRISTIANES LACERDA: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/1608644404462755>

JOÃO VICTOR CAETANO DA SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2259229945953389>

PEDRO ALVES LUCAS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7874824172589806>

GABRIEL SANTOS MONTEIRO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3421208666737623>

GUSTAVO LUIZ VALVASSORI MAIOLI: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3439012099474227>

LEILTON XAVIER FREIRE: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5737398823982927>

FABIO BARRETO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória –
Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2840420261934182>

PEDRO CARRILHO MOLISANI BRINGEL REGO: Universidade Federal do
Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4927575277209853>

ANA PAULA BRANDÃO BELLUCIO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/3867775156547300>

CAROLINE FRANCO INOCÊNCIO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/2504377560838394>

EDER CUNHA DE MOURA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/4855979045578457>

JOSE MARCOS MARCHESI SILVA CARVALHO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/4697023006856738>

SAYMON ARAUJO SANTANA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6457048318929220>

YURI LOPES DE OLIVEIRA FAMILIA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
<http://lattes.cnpq.br/4842285285174981>

SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>

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>

MATHEUS CORREIA CASOTTI: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

LUANA SANTOS LOURO: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/1484188459522368>

GABRIEL MENDONÇA SANTANA: Universidade Federal do Espírito Santo –
UFES/Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9404524990230209>

THOMAS ERIK SANTOS LOURO: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM/Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2070527883585613>

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO: Universidade do Estado do Rio de Janeiro
– UERJ/Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>

IÚRI DRUMOND LOURO: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

DÉBORA DUMMER MEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>