

Prevalência e implicações de variantes germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres brasileiras com câncer de mama

Brendha Victoria de Oliveira Venâncio; Faculdade Estácio do Amazonas (ESTÁCIO); Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM); Brendhavictoriavenancio@gmail.com;

Suelen Cristina Teixeira Farias; Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM);

Bruno Eduardo Feitosa do Nascimento; Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM);

Delciany Mylla Aguiar Parente; Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP-SP); Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON);

Adriana Malheiro Alle Marie; Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM);

Valquiria do Carmo Alves Martins; Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON)

1. Introdução

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais incidente na população feminina, tanto em nível global quanto no Brasil. Representa, portanto, um dos principais desafios para a saúde pública¹. A estimativa mais recente do Instituto Nacional de Câncer (INCA), publicada em 2024, apontou aproximadamente 500 novos casos de câncer de mama no Amazonas dentro de um total de 5.450 casos de câncer em geral previstos para o estado no triênio 2023-2025². Uma fração relevante desses tumores está associada a uma forte predisposição hereditária, ligada principalmente a variantes patogênicas germinativas nos genes supressores de tumor *BRCA1* e *BRCA2*³. Estes genes são vitais para a manutenção da estabilidade genômica, atuando em mecanismos de reparo do DNA, e sua inativação eleva drasticamente o risco de desenvolvimento do câncer de mama ao longo da vida^{4,5}.

A detecção de variantes nos genes *BRCA1* e *BRCA2* possui implicações clínicas diretas e relevantes, influenciando o prognóstico, a seleção de terapias personalizadas e a definição de estratégias de vigilância e redução de risco^{6,7}. A prevalência e o espectro dessas variantes, no entanto, não são uniformes entre as populações, sendo influenciadas pela ancestralidade e por eventos demográficos históricos. A população brasileira, reconhecida por sua intensa miscigenação, apresenta um panorama genômico complexo e particular, o que torna necessária uma investigação específica. Diante desse cenário, torna-se essencial caracterizar a prevalência e o impacto clínico das variantes *BRCA1/2* em mulheres brasileiras com câncer de mama, a fim de informar políticas de testagem, práticas clínicas e prioridades de pesquisa que sejam sensíveis à diversidade genética do país⁸.

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura brasileira sobre variantes germinativas dos genes *BRCA1/2* em câncer de mama para sintetizar os dados de prevalência e implicações reportados dessas variantes na população.

2. Material e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa dos estudos sobre variantes germinativas dos genes *BRCA1* e *BRCA2* na população de mulheres com câncer de mama no Brasil. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, Web of Science e Scopus, abrangendo o período de 2010 a 2025. Os descritores utilizados para

pesquisa dos artigos nas plataformas científicas foram definidos a partir da combinação dos descritores nos idiomas português e inglês: “*BRCA1 e BRCA2*”, “câncer de mama”, “mutações germinativas” “e “Brasil”.

Dos 70 artigos identificados em português e inglês, 18 estudos originais atenderam aos critérios de inclusão, 6 destes foram selecionados como principais e adicionados nos resultados, conforme o quadro 1. Estudos de revisão, artigos duplicados e trabalhos sem recorte populacional brasileiro foram excluídos. Foram considerados para inclusão estudos originais (coortes, séries de casos, estudos transversais e caso-controle) publicados entre 2010–2025, que apresentassem dados primários sobre variantes germinativas em *BRCA1* e/ou *BRCA2* em mulheres com câncer de mama no Brasil, com amostras humanas recrutadas em centros brasileiros. Foram excluídos revisões, meta-análises, comentários, cartas sem dados originais, protocolos, editoriais, resumos de congresso sem texto completo, estudos que não discriminassem dados brasileiros, estudos que analisassem apenas mutações somáticas (tumoriais), trabalhos experimentais *in vitro* ou em modelos animais e duplicatas, sendo mantida apenas a publicação com os dados mais completos quando a mesma coorte foi relatada mais de uma vez.

A seleção dos artigos seguiu etapa de triagem de títulos e resumos, seguida de leitura dos textos completos para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os dados extraídos passaram por triagem pelo primeiro autor e segundo autor, posteriormente foram tabulados e analisados no *Microsoft Excel* 2019 contendo informações como autor, ano, metodologia e principais resultados de cada artigo.

3. Resultados e Discussão

Estudos brasileiros demonstram a relevância das variantes germinativas nos genes *BRCA1/BRCA2* na predisposição ao câncer de mama. Coortes de pacientes com alto risco para câncer de mama hereditário evidenciam prevalências expressivas de variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, reforçando seu papel na predisposição genética à doença. Estes estudos têm evidenciado prevalências significativas de variantes germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres com câncer de mama hereditário. Em uma coorte multicêntrica composta por 349 pacientes, foram identificados 21,5% de casos com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. Nesse mesmo estudo, destacou-se a variante fundadora *BRCA1 c.5266dupC (5382insC)* como a mais frequente, correspondendo a 36,7% das alterações em *BRCA1* e a 24,0% de todas as variantes *BRCA1/BRCA2* detectadas. A elevada frequência dessa variante é atribuída ao efeito fundador, cuja origem foi descrita na Europa Central/Oriental e também entre judeus ashkenazi. Esse padrão reflete a contribuição da ancestralidade europeia em determinadas regiões do Brasil, sobretudo no Sudeste e Sul. Em contraste, essa variante é rara em populações do Norte, evidenciando uma acentuada heterogeneidade regional^{9,10}; Evidências de outras coortes reforçam esse panorama. Em um estudo com 224 pacientes avaliadas por meio de um painel multigênico, a prevalência de variantes patogênicas foi de 20,5%¹¹; No estado do Ceará, essa taxa alcançou 27,3% em uma amostra de 355 mulheres¹²; enquanto outra análise com 321 pacientes de alto risco identificou 25,2% de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas¹³; A maior investigação realizada até o momento, envolvendo 1.663 pacientes brasileiras testadas com painéis de 20 a 38 genes, revelou variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas em 20,1% da amostra. Especificamente, 5,8% apresentaram alterações em *BRCA1* e 4,3% em *BRCA2*, totalizando 10% de casos com mutações nesses dois genes combinados¹⁴. Por outro lado, estudos conduzidos em regiões com

menor contribuição de ancestralidade europeia reportam prevalências bem inferiores. No Amazonas, por exemplo, entre 53 indivíduos analisados, 49,1% apresentaram variantes genéticas, em sua maioria benignas ou de significado incerto (VUS), e apenas 1,9% correspondiam a variantes claramente patogênicas em *BRCA1/BRCA2*¹⁵. Em conjunto, esses achados evidenciam a heterogeneidade genética do Brasil e destacam a necessidade de uma caracterização minuciosa das variantes germinativas, incluindo patogênicas, provavelmente patogênicas, benignas e VUS. A compreensão dessas diferenças regionais é crucial para o aprimoramento da interpretação clínica, para a expansão do rastreamento genético e para a definição de estratégias de prevenção personalizadas no câncer de mama hereditário.

A elevada frequência de variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* em coortes brasileiras, alcançando até 24%, tem implicações clínicas diretas. Esse contexto reforça a necessidade de ampliar o acesso ao aconselhamento genético e à testagem molecular, já que a identificação dessas variantes orienta a indicação de terapias-alvo, como os inibidores de *PARP*, que bloqueiam vias alternativas de reparo do DNA e promovem a morte seletiva de células tumorais portadoras de mutações em *BRCA*. Além disso, os achados fundamentam estratégias individualizadas de vigilância e de redução de risco. Entretanto, a realidade brasileira é marcada por acentuada heterogeneidade regional. A variante fundadora *BRCA1 c.5266dupC*, por exemplo, apresenta alta prevalência em áreas com maior contribuição de ancestralidade europeia, como o Sul e o Sudeste¹⁶ e, em contrapartida, por uma prevalência drasticamente inferior em populações do Norte, como no Amazonas. Essa variação geográfica, somada à elevada taxa de variantes de significado incerto (VUS), representa um desafio para a interpretação clínica e reforça a importância de investigações populacionais específicas, voltadas para o aprimoramento do diagnóstico e do manejo do câncer de mama hereditário no país¹⁷.

Quadro 1. Informações dos estudos sobre variantes patogênicas nos genes *BRCA1/2* (ênfase na variante *c.5266dupC*) e sua prevalência em mulheres brasileiras

Autor, Data	Variantes Encontradas no Estudo	Porcentagem Dessas Variantes	Presença da Variante <i>c.5266dupC</i> (<i>5382insC</i>)
Fernandes <i>et al.</i> , 2016	Variantes patogênicas/provavelmente patogênicas (P/LP) em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> .	21,5% da coorte (349 pacientes). 65,3% das variantes em <i>BRCA1</i> e 34,7% em <i>BRCA2</i> .	Sim. Foi a variante mais frequente, correspondendo a 36,7% das mutações em <i>BRCA1</i> e 24,0% de todas as variantes P/LP identificadas.
Sandoval <i>et al.</i> , 2021	Variantes P/LP em um painel multigênico.	20,5% da coorte (224 pacientes). 8,5% em <i>BRCA1/2</i> e 12% em outros genes.	Sim. Detectada em 3 pacientes da coorte.
Gifoni <i>et al.</i> , 2022	Variantes P/LP em painel multigênico (Coorte do Ceará).	27,3% da coorte (355 mulheres). Genes mais afetados: <i>BRCA1</i> (31,9%) e <i>BRCA2</i> (25,7%).	Sim. Identificada em 2 pacientes, correspondendo a 6,4% das variantes P/LP em <i>BRCA1</i> .
Paixão <i>et al.</i> , 2022	Variantes P/LP em um painel multigênico.	25,2% da coorte (321 pacientes). 9,6% em <i>BRCA1/2</i> e 15,6% em outros genes.	Sim. Identificada em 4 pacientes da coorte.
Guindalini <i>et al.</i> , 2022	Variantes P/LP em painel multigênico (maior coorte brasileira).	20,1% da coorte (1.663 pacientes). 10,0% em <i>BRCA1/2</i> (5,8% em <i>BRCA1</i> e 4,3% em <i>BRCA2</i>).	Não mencionada no resumo do estudo.

Rocha <i>et al.</i> , 2020	Variantes em <i>BRCA1</i> (Coorte do Amazonas).	1,9% da coorte (53 pacientes) apresentou variantes patogênicas. 49,1% apresentou variantes benignas ou VUS.	Sim. Foi a única variante patogênica identificada, presente em 1 paciente (1,9% da coorte).
Felicio <i>et al.</i> , 2017	Caracterização de mutações em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> .	O estudo analisou 34 mutações P/LP já identificadas (21 em <i>BRCA1</i> e 13 em <i>BRCA2</i>), focando na caracterização e não na prevalência geral.	Sim. Foi a alteração mais frequente em <i>BRCA1</i> , correspondendo a 28,4% das mutações nesse gene na amostra analisada.

4. Conclusões

Os estudos conduzidos em diferentes regiões do Brasil evidenciam uma prevalência significativa de variantes patogênicas em *BRCA1/BRCA2*, alcançando até 24% entre pacientes com câncer de mama de alto risco. A mutação fundadora *BRCA1 c.5266dupC* se destaca pela elevada frequência observada no Sudeste e Sul, associada à contribuição da ancestralidade europeia, enquanto no Norte do país sua ocorrência é muito menor, o que reforça a heterogeneidade regional.

Essa variabilidade, somada à alta frequência de variantes de significado incerto (VUS), ressalta a necessidade de ampliar a testagem genética, oferecer aconselhamento especializado e promover investigações populacionais específicas. A detecção dessas variantes tem impacto clínico direto, orientando a indicação de terapias-alvo e a implementação de estratégias personalizadas de vigilância e prevenção, fundamentais no contexto brasileiro do câncer de mama hereditário.

Palavras-Chave: Mutações germinativas; Câncer de mama; População brasileira; Prevalência genética; *BRCA1/BRCA2*.

Divulgação

Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

5. Referências

1. INCA. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
2. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>

3. Fernandes GC, Felicio PS, Michelli RAD, Coelho AS, Scapulatempo-Neto C, Palmero EI. Differential profile of BRCA1 vs. BRCA2 mutated families: A characterization of the main differences and similarities in patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 1º de junho de 2019;20(6):1655–60.
4. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 20 de junho de 2017;317(23):2402–16.
5. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer HHS Public Access. Vol. 4, *Integr Cancer Sci Ther*. 2017.
6. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, Moreira MAM, Ribeiro-Dos-Santos Â, Abe-Sandes K, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep*. 1º de dezembro de 2018;8(1).
7. Carraro DM, Koike Folgueira MAA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepischi AC, de Carvalho AF, et al. Comprehensive Analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutation and Tumor Characterization: A Portrait of Early-Onset Breast Cancer in Brazil. *PLoS One*. 1º de março de 2013;8(3).
8. Ashton-Prolla P, Seuanez HN. The Brazilian hereditary cancer network: Historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. Vol. 39, *Genetics and Molecular Biology*. *Brazilian Journal of Genetics*; 2016. p. 163–5.
9. Felicio PS, Melendez ME, Rebolho LM, Arantes B, Kerr LM, Carraro DM, et al. Genetic and epigenetic characterization of the BRCA1 gene in Brazilian women at-risk for hereditary breast cancer [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget/
10. Fernandes GC, Michelli RAD, Galvão HCR, Paula AE, Pereira R, Andrade CE, et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(49):80465–81. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget/
11. Sandoval RL, Leite ACR, Barbalho DM, Assad DX, Barroso R, Polidorio N, et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. *PLoS One*. 1º de fevereiro de 2021;16(2 February 2021).
12. Gifoni ACLVC, Gifoni MAC, Wotroba CM, Palmero EI, Costa ELV, dos Santos W, et al. Hereditary Breast Cancer in the Brazilian State of Ceará (The CHANCE Cohort): Higher-Than-Expected Prevalence of Recurrent Germline Pathogenic Variants. *Front Oncol*. 22 de julho de 2022;12.
13. Paixão D, Torrezan GT, Santiago KM, Formiga MN, Ahuno ST, Dias-Neto E, et al. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients. *Front Oncol*. 31 de agosto de 2022;12.
14. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW, Rocha VM, López RVM, Zheng Y, et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 1º de dezembro de 2022;12(1).
15. Amanda de Araújo Rocha, Denise Corrêa Benzaquem, Cleiton Fantin. Identification of Germinal Mutations in Eight Exons of the BRCA1 Gene in Breast Cancer Patients in the State of Amazonas, Using Direct Sequencing. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 28 de outubro de 2020;8(11).
16. Duarte CAB, dos Santos CA, de Oliveira CDD, Spautz CC, Sumita LM, Nakatani SM. Hereditary breast cancer next-generation sequencing panel evaluation in the south region of Brazil: A novel BRCA2 candidate pathogenic variant is reported. *Mol Genet Genomic Med*. 1º de agosto de 2024;12(8).

17. Augusto R, Michelli D, Vilela Viana D, Cristina A, Brandão C, Palmero I, et al. Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco Hereditary breast cancer and screening in high-risk population.