

A importância dos genes BRCA1 e BRCA2 no diagnóstico precoce do câncer de mama hereditário no Brasil: uma revisão da literatura

Giovana Fiorini, Graduação em Biomedicina, Integrado, Brasil
giovanafiorini058@gmail.com

Carla Faria Schuller, Graduação em Biomedicina, Integrado, Brasil
carla.schuller@grupointegrado.br

Aline Nathalia de Santi, Graduação em Biomedicina, Integrado, Brasil
alinesanti@grupointegrado.br

Ingrid Giarola Matias dos Santos, Graduação em Biomedicina, Integrado, Brasil,
ingrid.giarola@grupointegrado.br

Resumo: O câncer de mama hereditário, predominantemente ligado a mutações do tipo germinativo nos genes BRCA1 e BRCA2, segue sendo um desafio para a saúde pública global. Assim, este estudo tem por objetivo analisar a relevância desses genes no contexto do diagnóstico precoce no Brasil, identificando desafios e perspectivas para sua aplicação efetiva no rastreamento e manejo clínico. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica da literatura, com busca abrangente em bases de dados como Catálogo CAPES, PubMed e SciELO, no período de 2020–2025. Os resultados evidenciam que o diagnóstico genético prévio é capaz de mudar, de modo drástico, a conduta cirúrgica em que 68,2% das pacientes conscientes da mutação decidiram por realizar mastectomia bilateral, contra só 4,7% daquelas que só tiveram acesso ao laudo depois. Apesar disso, a eficácia dessa ferramenta continua limitada por causa de barreiras sistêmicas e técnicas, visto que se observou um descompasso entre o momento da testagem e a tomada de decisão em relação à terapia, bem como um manejo clínico inadequado das Variantes de Significado Incerto. Tais fatores podem levar a cirurgias redutoras de risco desnecessárias, enfatizando a importância da interpretação correta dos resultados. Observa-se também uma disparidade no acesso ao aconselhamento genético, sendo 16,6% no setor público contra 75% no particular. A diversidade genômica brasileira igualmente se mostrou um obstáculo, porque há perfis mutacionais diferentes entre as regiões, sugerindo subdiagnóstico por painéis que não são regionalizados e sublinhando a necessidade de protocolos adaptados. Conclui-se que, mesmo que a relevância dos genes BRCA1 e BRCA2 seja inquestionável, a eficiência de sua aplicação clínica no Brasil é parcial, porque é invalidada por falhas tanto no acesso e na interpretação quanto pela diversidade genômica da população brasileira, demandando qualificação profissional e integração entre pesquisa e prática clínica para otimizar diagnóstico e manejo clínico.

Palavras-chave: Câncer de mama hereditário. Genes BRCA1. Genes BRCA2. Diagnóstico precoce.

Abstract: Hereditary breast cancer, predominantly linked to germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, remains a major global public health challenge. This study aims to analyze the relevance of these genes in the context of early diagnosis in Brazil, identifying challenges and perspectives for their effective application in screening and clinical management. To this end, a literature review was conducted through an extensive search in databases such as the CAPES Catalog, PubMed, and SciELO, covering the period from 2020 to 2025. The results show that prior genetic diagnosis can drastically change surgical decision-making: 68.2% of patients aware of their mutation opted for bilateral mastectomy, compared with only 4.7% of those who received their results afterward. Despite this, the effectiveness of this tool remains limited due to systemic and technical barriers, as a mismatch was observed between the timing of genetic testing and

therapeutic decision-making, as well as inadequate clinical management of Variants of Uncertain Significance, which may lead to unnecessary risk-reducing surgeries, underscoring the importance of accurate interpretation of results. A disparity in access to genetic counseling was also identified, with rates of 16.6% in the public sector compared with 75% in the private sector. Brazil's genomic diversity likewise proved to be an obstacle, as mutational profiles differ across regions, suggesting underdiagnosis resulting from non-regionalized panels and highlighting the need for adapted protocols. It is concluded that, although the relevance of the BRCA1 and BRCA2 genes is unquestionable, the efficiency of their clinical application in Brazil remains partial, hindered by barriers in access and interpretation as well as by the genomic diversity of the Brazilian population, calling for professional training and greater integration between research and clinical practice to optimize diagnosis and clinical management.

Keywords: Hereditary breast cancer. BRCA1 Genes. BRCA2 Genes. Early diagnosis.

INTRODUÇÃO

Notoriamente, o câncer de mama é considerado o tipo de neoplasia maligna com maior incidência entre mulheres em escala global, representando uma das principais causas de óbitos por câncer entre a população feminina. De fato, este cenário reflete um grave problema de saúde pública, com prognóstico estatístico de dezenas de milhares de novos casos todos os anos no Brasil, o que exige estratégias mais efetivas no âmbito da prevenção e do diagnóstico (1). Isso posto, convém mencionar que, embora a maioria dos casos sejam esporádicos e atribuídos a fatores relativos ao ambiente e ao estilo de vida, uma parcela significativa dessa incidência está atrelada a uma grande predisposição de ordem genética. Assim, estima-se que de 5% a 10% da totalidade dos diagnósticos de câncer de mama sejam de natureza hereditária (1,2).

Na verdade, esta categoria, muito habitualmente caracterizada por meio de diagnóstico em idade precoce e com histórico familiar consistente, está, majoritariamente, atrelada a mutações germinativas em genes supressores de tumor de alta penetrância (1, 2). Com efeito, no centro desta predisposição, historicamente, estão os genes Breast Cancer gene 1 (BRCA1) e Breast Cancer gene 2 (BRCA2), de modo que as proteínas codificadas por tais genes são fundamentais para a manutenção da assim chamada estabilidade genômica, porque atuam, especificamente, no reparo de quebras de fita dupla do DNA por meio do mecanismo de recombinação homóloga (3), que é um processo natural de reparo de DNA que a célula usa para corrigir quebras de fita dupla: um dos tipos mais graves de dano genômico.

Contudo, estudos recentes têm demonstrado, que o cenário é muito mais complexo, já que envolve um espectro de outros genes de alta e moderada penetrância, como PALB2, TP53, ATM e CHEK2, os quais respondem por uma parcela relativamente grande dos casos hereditários (5, 6, 7).

Como se infere, a presença de uma variante patogênica herdada em BRCA1 ou BRCA2 aumenta drasticamente, o risco de incidência oncogênica. Assim, a probabilidade ao longo da vida de que mulheres portadoras, desenvolvam câncer de mama pode chegar a 72% para BRCA1 e 69% para BRCA2, por sua

vez o risco de câncer de ovário, nas mesmas condições, respectivamente, pode atingir 44% e 17% desse público (3).

Diante desse risco, o diagnóstico precoce, viabilizado por intermédio de teste genético, é considerado a ferramenta mais relevante para salvar a vida dessas mulheres. É válido recordar que, para portadoras de mutações, esse rastreamento deve ser mais intensivo e diferenciado. Ainda assim, não há consenso quanto ao manejo clínico, uma vez que os profissionais divergem entre recomendar cirurgias redutoras de risco e adotar protocolos de rastreamento intensivo (4).

A complexidade genética dos genes BRCA1 e BRCA2 dificulta o diagnóstico, sobretudo pela alta frequência de Variantes de Significado Incerto (ou seja, são alterações genéticas cujo impacto clínico ainda não se sabe ao certo), associadas ao risco de condutas inadequadas, como cirurgias preventivas desnecessárias (3, 6). Por isso, a correta classificação dessas variantes, muitas vezes dependente de consórcios, isto é, de uma rede de pesquisadores e especialistas dedicados a melhorar a interpretação de variantes genéticas, como o consórcio *Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles* (ENIGMA) (7). Isso é essencial para evitar intervenções equivocadas (1). Entretanto, mesmo em casos com forte suspeita de hereditariedade, resultados negativos podem ocorrer nos testes convencionais, possivelmente devido a alterações em regiões não codificantes dos genes BRCA como promotores ou sítios de ligação de microRNAs que não são rotineiramente avaliadas (3). Soma-se a isso o fato de que o impacto clínico do diagnóstico genético é profundamente influenciado por barreiras de acesso e pelo momento em que o teste é realizado (3, 5).

Ademais, em decorrência da idade precoce do risco e da maior densidade mamária em mulheres jovens, o exame de mamografia é complementado pela Ressonância Magnética de mamas, sendo um exame de imagem avançado, reconhecido como essencial para a detecção de tumores que estejam em estágios iniciais neste grupo considerado de alto risco (1).

Todavia, o diagnóstico e o manejo do câncer de mama hereditário no Brasil enfrentam desafios importantes, amplamente descritos na literatura. A alta miscigenação da população, resultante da contribuição de povos europeus, africanos e nativos das Américas, dificulta a identificação de mutações fundadoras consistentes em todo o território (2, 3). Estudos de caracterização molecular no Brasil evidenciam marcante heterogeneidade regional: o perfil de variantes descrito em Minas Gerais (3) difere do observado no Amazonas (2) e no Nordeste (6), com mutações recorrentes locais e, muitas vezes, ausência da variante fundadora TP53 p.R337H, comum no Sudeste (5, 8) e Centro-Oeste (1). Entende-se por variante fundadora a alteração genética que aparece com alta frequência em uma população específica porque foi herdada de um ou poucos ancestrais comuns (os “fundadores”) que transmitiram essa mutação ao longo das gerações (2).

Ademais, o acesso ao aconselhamento genético especializado é essencial para a interpretação adequada dos resultados e para a orientação do manejo clínico que ainda constitui uma barreira importante, especialmente no setor público (1, 2, 5). Essas limitações decorrem não apenas do custo e da cobertura restrita, mas também de dilemas éticos e do desconforto da rotulação social ou profissional associados ao diagnóstico genético (4). Nesse sentido, a carência desse aconselhamento leva a condutas impróprias, como, para ilustrar, o uso de métodos de rastreamento sem eficácia comprovada para o câncer de ovário (1).

Diante deste cenário, que dá enfoque a lacunas relevantes entre o potencial do diagnóstico genético e sua aplicação prática no contexto brasileiro, esta revisão tem como objetivo analisar a importância dos genes BRCA1 e BRCA2, bem como de outros genes de alta e moderada penetrância, no diagnóstico precoce do câncer de mama hereditário, de modo a avaliar seu impacto no rastreamento e no manejo clínico da doença.

MÉTODO

Este estudo se caracteriza como uma revisão de literatura, baseada na análise de fontes secundárias de reconhecida relevância científica. As buscas foram realizadas, inicialmente, no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES, selecionado por sua abrangência e credibilidade como principal repositório da produção acadêmica nacional. Foram incluídas teses de doutorado e dissertações de mestrado. Para a busca dos trabalhos, empregaram-se os descritores “BRCA1”, “BRCA2” e “Câncer de mama hereditário”. A busca inicial identificou 45 trabalhos no Catálogo. Após a aplicação dos critérios de inclusão como publicações entre 2020 e 2025, pertinência ao tema e aderência metodológica, e dos critérios de exclusão, artigos que fugissem do tema, revisões narrativas, meta revisões, estudos sobre outros genes ou não ligados à hereditariedade, a amostra final desta etapa foi composta por quatro estudos, sendo três dissertações de mestrado e uma tese de doutorado (FIGURA 1).

Visando a ampliar o escopo da revisão e incorporar a literatura científica indexada, realizou-se também uma busca nas bases PubMed e SciELO. Nesses repositórios, foram utilizados descritores em inglês relacionados a “*hereditary breast cancer*”, “BRCA1” e “BRCA2” combinados com operador booleano (AND). No PubMed, a busca resultou em nove estudos. Após a aplicação dos critérios de exclusão como: artigos internacionais sem dados brasileiros, revisões, meta-análises e trabalhos em que o escopo não contemplava de modo direto a testagem germinativa, restaram quatro artigos que atendiam, integralmente, aos critérios estabelecidos. As meta-análises (as assim chamadas “análises de análises”) foram evitadas porque não atendem ao objetivo específico da revisão. Vale mencionar que todos eles são estudos clínicos ou moleculares realizados no Brasil, os quais analisam variantes germinativas em BRCA1, BRCA2 e genes correlatos.

De modo suplementar, realizou-se também uma busca na base SciELO, que inicialmente resultou em 27 resultados. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os mesmos utilizados no PubMed, apenas dois estudos mostraram relação direta com o objeto desta revisão. Dessa forma, após a aplicação dos mesmos critérios de inclusão e exclusão nas três plataformas, a amostra final desta revisão foi composta pelos quatro estudos encontrados no Catálogo CAPES, quatro artigos científicos selecionados na PubMed e pelos dois estudos clínicos provenientes da SciELO, totalizando um total de 10 estudos correspondente a 2020 a 2025 (FIGURA 1).

FLUXOGRAMA DO MÉTODO

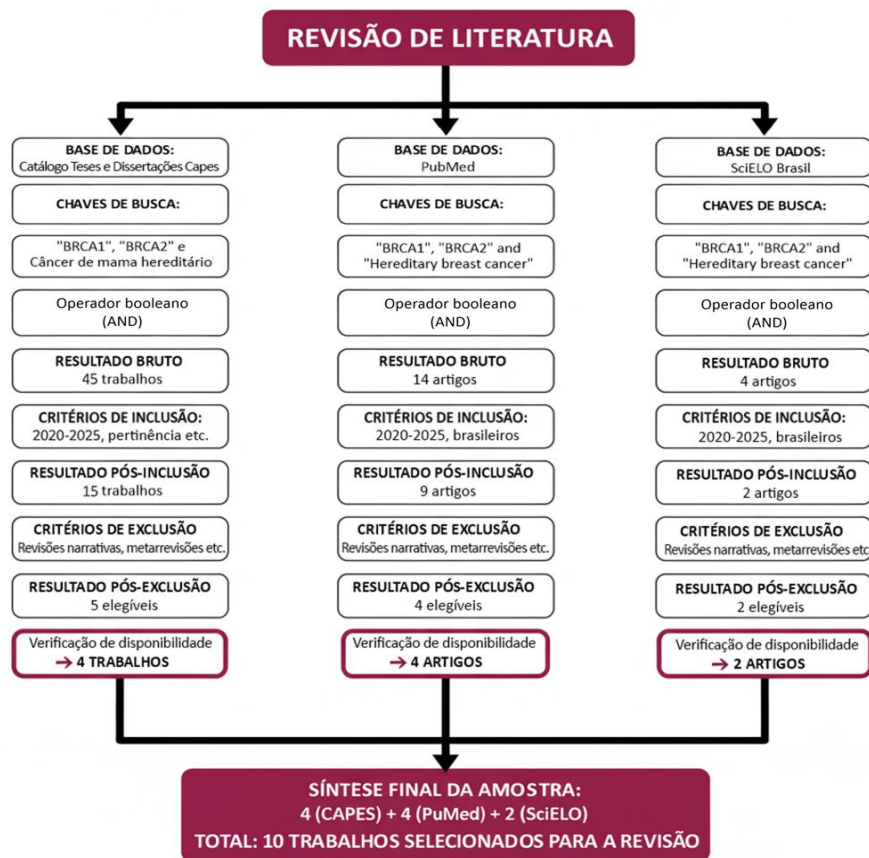


Figura 1: Etapas da Revisão de Literatura

REVISÃO DE LITERATURA

No levantamento realizado, foram inicialmente identificados 5 trabalhos acadêmicos no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES (2020–2025), dos quais 4 atenderam aos critérios de inclusão. A busca na PubMed, restrita aos últimos cinco anos, resultou em 9 artigos, sendo 4 elegíveis após a aplicação dos mesmos critérios. Por fim, a busca na SciELO, seguindo o mesmo recorte

SIMPAR

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA
Apoio ao Desenvolvimento Científico
e Tecnológico do Paraná

temporal e os descritores utilizados nas demais bases, identificou 2 estudos brasileiros pertinentes (TABELA 1).

SIMPAP

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Apoio



TABELA 1: Síntese dos Estudos Revisados (2020–2025)

Autor	Ano	Título
ANDRADE	2021	“Perfil clínico e das intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes nos genes BRCA1 e BRCA2 procedentes da Região Sul do Brasil” (12)
SANDOVAL et al.	2021	“Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis” (1)
GIFONI et al.	2022	“Hereditary Breast Cancer in the Brazilian State of Ceará (The CHANCE Cohort)” (6)
MEGID et al.	2022	Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients with hereditary breast cancer” (8)
NEVES et al.	2022	“Implicações éticas dos testes genéticos de suscetibilidade ao câncer de mama” (4)
BRANDÃO	2023	“Avaliação epidemiológica, de características e desfechos clínicos e modalidades terapêuticas em pacientes câncer de mama e ovário portadoras de variantes genéticas” (13)
FERREIRA	2023	“Caracterização molecular dos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama atendidos em um hospital referência em Oncologia no Estado do Amazonas” (2)
SOUZA	2023	“O papel das variantes de significado incerto e variantes em regiões gênicas não codificantes de BRCA1/2 em pacientes com Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário” (7)
CARVALHO et al.	2023	“Germline Mutations Landscape in a Cohort of the State of Minas Gerais, Brazil, in Patients Who Underwent Genetic Counseling for Gynecological and Breast Cancer” (3)
OLIVEIRA et al.	2024	“A portrait of germline pathogenic variants in high and moderate penetrance breast cancer genes in Brazil” (5)

As análises dos estudos incluídos nesta revisão revelam um panorama heterogêneo do câncer de mama hereditário no Brasil, marcado por diferenças regionais na distribuição de variantes germinativas em BRCA1, BRCA2 em outros genes de alta penetrância (2, 7, 8, 16). Os estudos convergem ao demonstrar que o perfil molecular das pacientes varia conforme a região, refletindo a diversidade genética da população brasileira e a desigualdade na disponibilidade de serviços especializados, como aconselhamento genético e testagem multigênica (2, 3, 7, 8, 14, 16).

Além dos aspectos moleculares, o conjunto das evidências também apontam para desafios estruturais que permeiam o diagnóstico e o manejo clínico. Evidenciando limitações relacionadas ao acesso aos testes genéticos, à cobertura, à carência de profissionais especializados e às implicações éticas envolvidas na oferta e interpretação desses exames (3, 4, 12, 16). As pesquisas reforçam que tais obstáculos influenciam diretamente a acurácia diagnóstica, o tempo para definição do manejo e a equidade no cuidado, especialmente no sistema público (3, 4, 12, 16).

Os estudos corroboram ao indicar que a compreensão do câncer de mama hereditário exige integrar dados clínicos, epidemiológicos, moleculares e bioéticos. Questões como a prevalência de Variantes de Significado Incerto, a ocorrência de dupla heterozigosidade, as diferenças entre regiões do país e os dilemas éticos da testagem compõem um cenário complexo que desafia a prática clínica (1, 2, 4, 6, 7, 8, 9).

Perfil clínico e epidemiológico do câncer de mama hereditário no Brasil

O câncer de mama é hoje o carcinoma mais comum entre as mulheres no Brasil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma, de acordo com informações do Instituto Nacional de Câncer (INCA), vinculado ao Ministério da Saúde (21). Por isso, ele continua sendo um grande desafio para a saúde pública. Segundo esses dados oficiais, a previsão em 2022 era de 73.610 novos casos por ano neste triênio de 2023-2025. Isso representa um risco estimado de 66,54 casos para cada 100 mil mulheres (21).

Embora a maioria desses diagnósticos aconteça de forma esporádica, mais ligada ao envelhecimento e a fatores ambientais, uma parcela significativa dos casos, estimada entre 5% e 10%, tem origem hereditária (1). Nesses casos, a doença está ligada a variantes germinativas em genes de alta penetrância, principalmente BRCA1 e BRCA2 (1). Esse subgrupo de pacientes precisa de uma atenção especial, pois a doença costuma aparecer mais cedo nesses casos (1).

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil confirmam esse padrão de início mais cedo, mostrando resultados que fogem da média populacional. De fato, pesquisas com grupos do Rio Grande do Sul e de Minas Gerais apontam

que pacientes com suspeita de síndromes hereditárias costumam receber o diagnóstico por volta dos 40 anos, com média aproximada de 44 anos (12, 13).

Assim, quando esse mioma aparece em mulheres jovens, muitas vezes fora da faixa etária atendida pelos programas tradicionais de rastreamento, que, historicamente, vão dos 50 aos 69 anos, surgem novos desafios para o sistema de saúde. Essa situação exige que os profissionais da atenção primária e especializada mantenham um nível elevado de atenção e suspeita clínica (12, 13).

Do ponto de vista das características dos tumores, há uma relação interessante entre o perfil genético hereditário e a maior agressividade da doença entre mulheres brasileiras. Vale mencionar que a literatura sinaliza que as mulheres que detectaram variantes patogênicas no gene BRCA1, geralmente, são aquelas que desenvolvem tumores do subtipo triplo-negativo, os quais não expressam receptores hormonais nem o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (13). Além disso, numa grande análise realizada em vários centros do país, verificou-se que a presença de variantes deletórias supera 10% entre as pacientes com câncer de mama triplo-negativo. Com efeito, esse achado reforça que tal tipo de tumor deve ser encarado como um sinal de alerta para investigar uma possível predisposição hereditária no Brasil (5).

Apesar disso, a realidade epidemiológica do Brasil não é a mesma em todas as suas regiões. As diferenças de acesso aos serviços de saúde e, em especial, aos centros especializados em oncogenética, fazem com que o cenário mude bastante de um lugar para outro. Enquanto as regiões Sul e Sudeste centralizam a maior parte dos estudos e mostram índices de diagnóstico de variantes patogênicas semelhantes às encontradas em outros países, a região Norte expõe um cenário diferente e ainda pouco investigado (5, 2). Em estudos realizados no Amazonas, a frequência de variantes patogênicas observadas é inferior a 2%, o que indica que a limitada disponibilidade de tecnologias de sequenciamento mais abrangentes pode contribuir para a subestimação da real prevalência de doenças hereditárias na região (2).

Impacto do teste genético no manejo clínico

A descoberta de uma variante patogênica germinativa é fundamental para definir as melhores condutas cirúrgicas e terapêuticas nas pacientes com câncer de mama. Mas, o momento em que tal diagnóstico é obtido faz toda a diferença (13). Dados recentes do estado de Minas Gerais apontam que o momento em que a paciente toma conhecimento do seu status genético é tido decisivo para que o planejamento cirúrgico seja adequado, ou seja, quando o resultado do teste é mostrado às mulheres antes do tratamento, a taxa de realização de mastectomias bilaterais redutoras de risco atinge a 68,2% (13).

Por outro lado, quando o resultado é desconhecido, apenas 4,7% optam pelo procedimento (13). Essa disparidade mostra que o atraso no fornecimento do diagnóstico molecular à paciente retira dela a chance de escolher cirurgias

preventivas no momento certo, refletindo, diretamente, na prevenção de novos tumores primários (13). Aliás, iniciativas públicas recentes corroboram a relevância da genômica para o planejamento terapêutico.

Estudos realizados por intermédio do Programa Genomas Brasil associados ao Ministério da Saúde, identificaram cerca de 8 milhões de variantes genéticas que nunca tinham sido descritas antes em outras populações, assim como 37 mil variantes potencialmente deletérias, além de centenas de genes ligados a doenças metabólicas, cardiovasculares e infecciosas (15, 16). Dessa forma, pode -se analisar a grandeza da diversidade genética dos brasileiros, destacando que tais achados são estratégicos para o aprimoramento de políticas públicas de saúde, como as voltadas para o câncer de mama hereditário, amparadas em evidências (16).

Além disso, estudos realizados na região Sul do país indicam ter havido uma adesão considerável à salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco entre mulheres portadoras de variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2, com índices de realização em 70% no conjunto de pacientes avaliados (12). Todavia, a literatura também adverte que ocorre a realização de procedimentos cirúrgicos irreversíveis em pacientes que receberam resultados inconclusivos (12). Evidenciando falhas na transmissão e compreensão das informações genéticas, podendo levar a decisões cirúrgicas pautadas em percepções subjetivas e não em evidências clínicas (7).

A dimensão ética e a necessidade de suporte especializado permeiam todo o processo de investigação genética, se caracterizando como fragilidades do sistema de saúde. A recorrente ausência de aconselhamento genético pré e pós-teste, observada tanto em instituições filantrópicas quanto no sistema público, limita a autonomia das pacientes e a compreensão das implicações diagnósticas entre familiares (3).

Ademais, a divulgação de dados genéticos pode expor o paciente a rotulações e conflitos familiares, exigindo diretrizes éticas que garantam privacidade e respeitem o direito de não saber (4). Nesse contexto, a integração de equipes multidisciplinares é fundamental para que o teste genético proporcione benefícios reais em termos de sobrevida e qualidade de vida (4).

A prevalência das variantes BRCA1 e BRCA2 no Brasil

A compreensão da predisposição hereditária ao câncer de mama no Brasil torna-se ainda mais relevante quando contextualizada pelos fatores de risco divulgados pelo Ministério da Saúde (21), que aponta que apenas 5% a 10% dos casos têm origem genética, majoritariamente associados a mutações em genes como BRCA1 e BRCA2 (17). Apesar disso, a heterogeneidade genética verificada tanto na distribuição regional de variantes recorrentes quanto nas discrepâncias observadas entre estados, sugere que fatores históricos, demográficos e até metodológicos, como o tipo de sequenciamento utilizado, impactam, diretamente, a detecção e o efetivo mapeamento das mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 no território nacional (2, 16).

Ademais, em estudos que abrangem diferentes regiões do Brasil, verifica-se que variantes nesses dois genes correspondem a mais da metade de todas as mutações germinativas detectadas em pacientes de alto risco (5). Assim, a distribuição entre os dois genes pode mudar de acordo com a o grupo de pacientes estudados (5). É importante frisar que alguns estudos nacionais apontam uma predominância levemente maior de variantes no BRCA2 (13), enquanto pesquisas regionais, como a realizada no Ceará, revelam para uma maior prevalência de alterações no BRCA1 (6).

Em síntese a diversidade genética da população brasileira impacta na existência de variantes recorrentes que se diferenciam de acordo com a região geográfica, contestando a generalização que costuma haver a partir de dados do eixo Sul-Sudeste para todo o território nacional (3, 6). Estudos apontam que em regiões mais ao sul do Brasil, é frequente a detecção da variante BRCA1 c.5266dupC, que se caracteriza como uma mutação fundadora de proveniência judaica asquenaze, cuja predominância é atribuída às migrações de europeus (3).

Em contrapartida, investigações no Nordeste do Brasil apontam para um cenário diferente, no qual tal variante (BRCA1 c.5266dupC) é rara, o que dá espaço para outras mutações habituais, como a BRCA1 c.3331_3334del, que tem origem presumivelmente ibérica e que foi trazida para a América do Sul ainda no período do Brasil Colonial (6).

A prevalência de variantes patogênicas nesses genes entre pacientes brasileiras selecionadas por critérios clínicos, como os da *National Comprehensive Cancer Network*, costuma variar entre 20% e 27% (1, 6). Porém, os números se alteram quando os dados de cada estado são levados em conta. Em Minas Gerais, por exemplo, foi identificada uma frequência elevada de variantes específicas, como a BRCA2 c.2T>G (3). Por outro lado, a região Norte do Brasil apresenta números bem diferentes das estatísticas nacionais, com taxas de detecção mais baixas do que o esperado, onde se verificaram variantes patogênicas em apenas 1,88% dos pacientes testados, usando uma metodologia de sequenciamento de Sanger voltada para alguns éxons específicos (2).

Essa baixa frequência pode levantar dúvidas pertinentes, porque ela, supostamente, reflete limitações das técnicas de sequenciamento parcial, se comparadas a painéis completos de nova geração, ou pode indicar que a população do norte brasileiro possua um perfil genético próprio, o qual ainda não é captado adequadamente pelos painéis comerciais mais tradicionais, que são, geralmente, desenvolvidos tendo por base as populações europeias ou norte-americanas (2).

Limitações diagnósticas: resultados negativos, incertos e Variantes de Significado Incerto

Segundo o Ministério da Saúde, ainda em 2010, a confiabilidade das informações sobre o câncer no Brasil enfrentava desafios vinculados à qualidade da coleta de dados e à precisão da base diagnóstica nos hospitais (20). Apesar

dos avanços tecnológicos nos testes genéticos, uma parcela significativa dos pacientes com forte histórico familiar de câncer de mama e ovário ainda recebem resultados inconclusivos, gerando novos desafios clínicos complexos. A identificação de Variantes de Significado Incerto representa um dos maiores obstáculos na prática da oncogenética no país, com taxas de detecção que podem variar entre 20% e 30% nos testes realizados (5).

Esse fenômeno é acentuado pela alta miscigenação da população brasileira, que continua sub-representada nos grandes bancos de dados genômicos internacionais, o que dificulta a classificação definitiva de variantes singulares que podem ser peculiares da ancestralidade local (7). O processo de reclassificação dessas variantes permanece complexo e demorado, além de frequentemente apresentar inconsistências entre laboratórios e diretrizes clínicas. Estudos mostram que a aplicação de diferentes sistemas internacionais de classificação, como os do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica e do consórcio ENIGMA, pode gerar interpretações divergentes quanto à patogenicidade de uma mesma variante em pacientes brasileiras (7)

Além das variantes incertas, há também o desafio dos resultados negativos em famílias que contam com um fenótipo clássico de câncer hereditário. Pesquisas recentes sugerem que a tal “hereditariedade perdida” nesses casos pode residir em regiões não codificantes do genoma, como promotores e íntrons, que, geralmente, não são analisadas pelos exames comerciais voltados apenas a regiões codificadoras de proteínas (7). Assim, a análise de tais regiões ocultas, mesmo que promissora para esclarecer casos sem diagnóstico, continua sendo limitada no Brasil, requerendo validação funcional para que seja convertida em prática clínica de rotina (7).

Desse modo, o impacto psicológico e clínico de tais barreiras diagnósticas continua profundo, impactando as mulheres de modo direto na tomada de decisão (7). Assim, pacientes que recebem resultados inconclusivos ou negativos, mesmo com um histórico familiar inequívoco, geralmente são submetidas a níveis consideráveis de ansiedade e incerteza, podendo decidir pela realização de cirurgias redutoras de risco sem que, todavia, haja uma indicação médica precisa, baseados apenas no medo da doença (12). Estudos enfatizam que o aconselhamento genético contínuo e a reavaliação periódica das variantes são estratégias fundamentais para reduzir esses danos e garantir que as condutas médicas sejam atualizadas conforme o avanço do conhecimento científico (4).

Epidemiologia genética do câncer de mama: variantes patogênicas e dupla heterozigidade

Nos últimos anos, o entendimento da genética do câncer de mama tem se aprimorado, impulsionado por estudos nacionais que investigam de forma detalhada tanto as alterações hereditárias quanto as adquiridas nesses tumores (19). Uma dissertação conduzida no âmbito do INCA em 2021 revelou um

panorama amplo e diverso: mais de 100 variantes germinativas foram encontradas nos genes BRCA1, BRCA2 e TP53, ao lado de dezenas de alterações somáticas que ajudam a explicar o comportamento clínico das neoplasias no país (19). Esse estudo também mostrou que grande parte das mulheres recebem o diagnóstico tardiamente, entre os 50 e 60 anos, geralmente, já com tumores serosos de alto grau e nos estágios mais avançados, evidenciando o quanto o diagnóstico precoce ainda é desafiador (19).

Com isso, o entendimento sobre a genética do câncer de mama no Brasil passou a ir além dos genes BRCA1 e BRCA2, incorporando também genes de penetrância moderada e alta nos painéis multigênicos. Cabe lembrar que estudos realizados em grandes centros oncológicos, como em Brasília e em nível nacional, mostram a importância de genes como TP53, PALB2, CHEK2 e ATM na hereditariedade da doença no país (1, 5).

Desse modo, a inclusão de tais genes em testes diagnósticos vem permitindo a identificação de muitas famílias que antes ficariam sem um diagnóstico molecular, além de orientar para estratégias de rastreamento mais personalizadas quanto a outros tipos de câncer associados a tais síndromes, como, para exemplificar, os tumores gástricos e pancreáticos (5). É importante mencionar que um aspecto marcante e epidemiologicamente importante no Brasil está relacionado com a alta frequência da variante germinativa TP53 c.1010G>A (p.Arg337His) (5).

É importante ressaltar que essa mutação fundadora, encontrada, sobretudo, nas regiões Sul e Sudeste, está vinculada à Síndrome de Li-Fraumeni, que é doença hereditária rara causada por mutações no gene supressor de tumor TP53, que confere um alto risco de desenvolver múltiplos tipos de câncer em idades jovens, e representa uma parte importante dos casos de câncer de mama hereditário nessas áreas, sendo a variante mais comum depois das mutações nos genes BRCA em coortes nacionais (5). Porém, sua distribuição não é igual em todo o país. Nesse sentido, estudos realizados no Nordeste, em especial, no Ceará, não identificaram essa mutação em suas coortes, confirmando o tamanho da diversidade genética brasileira e a pertinência de se adaptar as políticas de rastreamento às especificidades regionais (6).

Assim, vem ao caso referir um fenômeno raro, porém clinicamente complexo, que é a dupla heterozigiosidade, caracterizada pela presença concomitante de variantes patogênicas em dois genes de predisposição ao câncer numa mesma pessoa (8). Dessa maneira, pesquisas desenvolvidas no Brasil identificaram essa condição em cerca de 1,2% das coortes estudadas, abrangendo combinações como BRCA1 com TP53 ou BRCA2 com ATM (8). Assim, a identificação desses casos representa um desafio considerável para o aconselhamento genético tradicional, na medida que exige a integração dos riscos e dos protocolos de vigilância de duas síndromes diferentes numa mesma paciente, além de tornar mais complexo o rastreamento familiar em cascata (8).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apontam de forma consistente, que os genes BRCA1 e BRCA2 seguem sendo os principais marcadores no diagnóstico e no manejo do câncer de mama hereditário no Brasil. Nesse sentido, quando a mutação é detectada antes do procedimento cirúrgico, o impacto na conduta clínica é mais expressivo, já que a escolha pela mastectomia bilateral redutora de risco sobe dos 4,7% para 68,2%.

Além disso, a presença de variantes patogênicas em BRCA1, BRCA2 e em outros genes de alta e moderada penetrância, como TP53, PALB2, ATM e CHEK2, configura, de forma recorrente, em estudos brasileiros, especialmente, nos casos de diagnóstico precoce, assim como nos tumores triplo-negativos.

Apesar disso, a eficiência do diagnóstico genético no país continua limitada por barreiras de ordem técnica e estrutural, sendo que há uma grande desigualdade no acesso ao aconselhamento genético, com somente 16,6% das pacientes atendidas pelo sistema público contando com acesso ao serviço, na comparação com 75% na rede privada. Do mesmo modo, também chama atenção a realização de cirurgias preventivas desnecessárias em pacientes portadores de Variantes de Significado Incerto, demonstrando falhas na interpretação dos testes, bem como na comunicação do risco.

A diversidade genômica e a heterogeneidade regional do Brasil resultam em perfis mutacionais distintos e possíveis subdiagnósticos, agravados pela elevada frequência de variantes incertas. Esses fatores evidenciam que o sistema de saúde sendo público ou privado, ainda não dispõe de meios suficientes para garantir um diagnóstico molecular preciso e equitativo. Por fim, torna-se essencial ampliar os estudos genômicos baseados na população brasileira, uma vez que essas iniciativas são fundamentais para identificar variantes específicas da ancestralidade local e reduzir a incerteza clínica associada a resultados inconclusivos.

Por fim, diante desse cenário, lidar com a grande variabilidade genômica da população brasileira requer mais do que aplicar, de forma automática, painéis genéticos desenvolvidos para outras realidades. Para reduzir erros e garantir diagnósticos mais precisos, tem sido fundamental criar painéis multigênicos adaptados às regiões do país, capazes de reconhecer variantes que são mais comuns em certos grupos. Da mesma forma, ampliar bancos de dados nacionais e estimular pesquisas realizadas em diferentes regiões ajudam a compreender melhor nossa diversidade genética e a diminuir o número de variantes classificadas como incertas. Finalmente, investir na formação dos profissionais e fortalecer a ligação entre a pesquisa e a prática clínica são passos fundamentais para transformar tal diversidade em informação útil, oferecendo um cuidado mais preciso e sensível às particularidades de cada região do país.

REFERÊNCIAS

- (1) SANDOVAL, L. et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. **PLoS One**, San Francisco, v. 16, n. 2, p. 1–13, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0247363.
- (2) FERREIRA, Jorge Frank Braga. Caracterização molecular dos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama atendidos em um hospital referência em Oncologia no Estado do Amazonas. 2023. 60 f. Tese (Doutorado em Bioquímica e Biologia Molecular) – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.
- (3) CARVALHO, C. M. de et al. Germline Mutations Landscape in a Cohort of the State of Minas Gerais, Brazil, in Patients Who Underwent Genetic Counseling for Gynecological and Breast Cancer. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, p. 74–81, fev. 2023. DOI: 10.1055/s-0042-1757956.
- (4) NEVES, Nedy Maria Branco Cerqueira; BOAVENTURA, Camila Silva; COSTA, Maria Alice Freitas; BITENCOURT, Almir Galvão Vieira. Implicaciones éticas de las pruebas genéticas de susceptibilidad al cáncer de mama. *Revista Bioética*, Brasília, v. 30, n. 3, p. 636–643, jul./set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422022303557ES>.
- (5) OLIVEIRA, D. C. S. A. et al. A portrait of germline pathogenic variants in high and moderate penetrance breast cancer genes in Brazil. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 14, p. 1–8, dez. 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1495605.
- (6) GIFONI, A. C. L. V. C. et al. Hereditary Breast Cancer in the Brazilian State of Ceará (The CHANCE Cohort): Higher-Than-Expected Prevalence of Recurrent Germline Pathogenic Variants. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 1–8, jul. 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.932957.
- (7) SOUZA, Kayana Isabel Weber de. O papel das variantes de significado incerto e variantes em regiões gênicas não codificantes de BRCA1/2 em pacientes com Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário. 2023. 91 f. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2023.
- (8) MEGID, Thais Baccili Cury et al. Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients with hereditary breast cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 1–10, ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.873395>.
- (9) BOTELHO, Louise Lira Roedel; CUNHA, Cristiano Castro de Almeida; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121–136, 2011. DOI: <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.

- (10) ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 5–6, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- (11) MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. Fundamentos de metodologia científica. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2003. p. 310. Disponível em: https://docente.ifrn.edu.br/olivianeta/disciplinas/copy_of_historia-i/historia-ii/china-e-india/view.
- (12) ANDRADE, Ana Karolina Maia de. Perfil clínico e das intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes nos genes BRCA1 e BRCA2 procedentes da Região Sul do Brasil. 2021. 80 f. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.
- (13) BRANDÃO, Flávio Silva. Avaliação epidemiológica, de características e desfechos clínicos e modalidades terapêuticas em pacientes câncer de mama e ovário portadoras de variantes genéticas. 2023. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.
- (14) KUCHENBAECKER, Karoline B. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **JAMA**, v. 317, n. 23, p. 2402–2416, 2017. DOI: [doi:10.1001/jama.2017.7112](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112)
- (15) NASCIMENTO, Taís. *Pesquisa inédita financiada pelo Ministério da Saúde identifica pré-disposição genética a doenças em brasileiros*. Ministério da Saúde, Brasília, 15 maio 2025. Atualizado em: 16 maio 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/maio/pesquisa-inedita-financiada-pelo-ministerio-da-saude-identifica-pre-disposicao-genetica-a-doencas-em-brasileiros>. Acesso em: 17 nov. 2025.
- (16) NUNES, Kelly; CASTRO E SILVA, Marcos Araújo; RODRIGUES, Maíra R.; et al. Admixture's impact on Brazilian population evolution and health. **Science**, v. 388, n. 6748, 15 maio 2025. DOI: [10.1126/science.adl3564](https://doi.org/10.1126/science.adl3564). Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adl3564>.
- (17) BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Causas e prevenção: hereditariedade*. Rio de Janeiro: INCA, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/hereditariedade>. Acesso em: 15 nov. 2025.
- (18) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Versão 2.2021. Fort Washington: NCCN, 2020.
- (19) RICHAU, Caroline Stahnke. Prevalência de mutações somáticas e germinativas em BRCA1, BRCA2 e TP53 em pacientes com câncer de

- ovário. 2021. 138 f. Dissertação (Pós-Graduação em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Pós-graduação, Rio de Janeiro, 2021.
- (20) BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão*. 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/registros_hospitalares_cancer.pdf. Acesso em: 17 nov. 2025.
- (21) BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>. Acesso em: 18 nov. 2025.