



GENÉTICA HUMANA E MOLECULAR: UM OLHAR MULTIDISCIPLINAR

Luana da Silva Ferreira
Matheus Correia Casotti
Luana Santos Louro
Gabriel Mendonça Santana
Thomas Erik Santos Louro
Pablo Cavalcanti
Sonia Groisman
Elizeu Fagundes de Carvalho
Íuri Drumond Louro
Eldamária V. W. Santos
Débora Dummer Meira
(Organizadores)


Atena
Editora
Ano 2023



GENÉTICA HUMANA E MOLECULAR: UM OLHAR MULTIDISCIPLINAR

Luana da Silva Ferreira
Matheus Correia Casotti
Luana Santos Louro
Gabriel Mendonça Santana
Thomas Erik Santos Louro
Pablo Cavalcanti
Sonia Groisman
Elizeu Fagundes de Carvalho
Íluri Drumond Louro
Eldamária V. W. Santos
Débora Dummer Meira
(Organizadores)


Ano 2023

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Capa

Débora Dummer Meira

Luana da Silva Ferreira

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à

Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes

Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDPAr

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal

Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá

Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Genética humana e molecular: um olhar multidisciplinar

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Jeniffer Paula dos Santos
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
G328	<p>Genética humana e molecular: um olhar multidisciplinar / Organizadores Luana da Silva Ferreira, Matheus Correia Casotti, Luana Santos Louro, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.</p> <p>Outros organizadores Gabriel Mendonça Santana Thomas Erik Santos Louro Pablo Cavalcanti Sonia Groisman Elizeu Fagundes de Carvalho Íuri Drumond Louro Eldamária V. W. Santos Débora Dummer Meira</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-2033-0 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.330232711</p> <p>1. Genética molecular. I. Ferreira, Luana da Silva (Organizadora). II. Casotti, Matheus Correia (Organizador). III. Louro, Luana Santos (Organizadora). IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 572.8</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

DEDICATÓRIA

“Para todos os dedicados pesquisadores e profissionais da saúde que se empenham em enfrentar os desafios da Genética e do câncer. Que suas contribuições continuem a iluminar o caminho para um futuro mais saudável e esperançoso, inspirando a disseminação vigorosa do conhecimento”.

A Genética desempenha um papel fundamental na prevenção, identificação e tratamento de doenças e compreender/identificar os mecanismos moleculares que causam ou contribuem para o surgimento de doenças herdáveis, assim como conhecer as bases moleculares e bioquímicas das doenças genéticas em geral são necessários. A integração da Genética e da Genômica com a Medicina e a colaboração multidisciplinar desempenham um papel crucial para o avanço científico dos profissionais da saúde. Esse conhecimento tem o potencial de impactar positivamente a prevenção, a detecção precoce e o tratamento de uma ampla variedade de doenças de origem hereditária. Com o propósito de iniciar os estudantes dos cursos de Medicina, Enfermagem, Odontologia, Farmácia e Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) no mundo das publicações científicas, os professores orientadores e os colaboradores da Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) elaboraram um projeto voltado para a escrita científica em diversas áreas da Genética Humana. Desta maneira, esse projeto não apenas viabiliza o cultivo de competências e habilidades preciosas em escrita científica, genética e tecnologia, mas também motiva, desde os estágios iniciais da graduação, os estudantes a explorar o potencial dessas ferramentas/conteúdos visando aprimorar a prática clínica. Neste livro, abordaremos importantes áreas da Genética e Genômica, como a epigenética, testes genéticos, aconselhamento genético, farmacogenética, câncer de mama, câncer infantil, triagem neonatal e neoplasias bucais, trabalhando a multidisciplinaridade e a interdisciplinaridade. Assim, esperamos que todos os leitores possam adquirir e aprofundar seus conhecimentos em Genética Humana e Molecular aqui expostos.

Ter um entendimento sólido dos princípios da Genética e da base molecular no contexto dos processos bioquímicos é de suma importância para os profissionais que atuam na área da Medicina e da saúde. Essa compreensão desempenha um papel crucial ao facilitar a identificação das maneiras pelas quais esses fatores impactam as pessoas e possibilita a análise da influência dos componentes genéticos e genômicos na saúde, seja no caso de doenças raras ou em condições mais comuns, quando aplicadas à prática clínica. A Genética é fundamental na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças e compreender e identificar os mecanismos moleculares que causam ou contribuem para o surgimento de doenças herdáveis, assim como conhecer as bases moleculares e bioquímicas das doenças genéticas em geral são necessários. Assim, esse livro discute temas relacionados à Genética Humana e Molecular, incluindo a epigenética, farmacogenética, aconselhamento genético, neoplasias bucais, câncer de mama e infantil e triagem neonatal. Outrossim, este livro é fruto da escrita científica dos ligantes da Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e de seus colaboradores.

PALAVRAS-CHAVE: Genética. Genômica. Epigenética. Farmacogenética. Aconselhamento genético. Neoplasias bucais. Câncer de mama. Câncer infantil. Triagem neonatal.

Having a solid understanding of the principles of Genetics and molecular biology in the context of biochemical processes is of paramount importance for healthcare professionals. This comprehension plays a crucial role in facilitating the identification of how these factors impact individuals and enables the analysis of the influence of genetic and genomic components on health, whether in the case of rare diseases or more common conditions, when applied in clinical practice. Genetics is fundamental in the prevention, diagnosis and treatment of diseases and understanding and identifying the molecular mechanisms that cause or contribute to the emergence of inheritable diseases, as well as knowing the molecular and biochemical bases of genetic diseases in general, are necessary. Thus, this book discusses topics related to Human and Molecular Genetics including epigenetics, pharmacogenetics, genetic counseling, oral neoplasms, breast and childhood cancers, and neonatal screening. Furthermore, this book is the result of scientific writing by the members of the Integrated Academic League of Genetics and Genomics of Espírito Santo (LAIGGES) and their collaborators.

KEYWORDS: Genetics. Genomics. Epigenetics. Pharmacogenetics. Genetic counseling. Oral neoplasms. Breast cancer. Childhood cancer. Neonatal screening.

CAPÍTULO 1 1

INTRODUÇÃO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327111>

CAPÍTULO 2 4

EXPLORANDO AS FRONTEIRAS DA SAÚDE: BENEFÍCIOS E RISCOS DOS TESTES GENÉTICOS NO CONTEXTO DO CÂNCER DE MAMA

Marllon Cindra Sant'Ana
 Ester Reis Almeida
 Dowglas Barros Pereira
 Beatriz de Paulo Rodrigues
 Nathalia dos Santos Vieira
 Bianca Alves Cabral
 Matheus Correia Casotti
 Lúri Drumond Louro
 Eldamária V. W. Santos
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327112>

CAPÍTULO 3 18

O PAPEL DA ENFERMAGEM NA TRIAGEM NEONATAL

Nathália Oliveira Brunelli
 Débora Ribeiro Nalesso
 Isaély Resnaroski da Silva
 Lara Meira Pratti
 Lara Cruzeiro de Abreu
 Matheus Correia Casotti
 Lúri Drumond Louro
 Eldamária V. W. Santos
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327113>

CAPÍTULO 430

FARMACOGENÉTICA ALIADA À EPIGENÉTICA NO CÂNCER INFANTIL

Izabela Pereira Dall'Orto
 Raquel Furlani Rocon Braga
 Érica Abeldt Nepomoceno
 Vingrid Caroline Vargas Silva
 Felipe Rodrigues Paganini
 Matheus Correia Casotti
 Lúri Drumond Louro
 Eldamária V. W. Santos
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327114>

CAPÍTULO 5 41**UM OLHAR ATUAL SOBRE A ENFERMAGEM EM ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

Ana Carolina Paiva Coutinho
 Aymê Simões Janes
 Luana da Silva Ferreira
 Mariana de Oliveira Liro Brunorio
 Matheus Correia Casotti
 Lúri Drumond Louro
 Eldamária V. W. Santos
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327115>

CAPÍTULO 6 52**ABORDAGEM ODONTOLÓGICA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE NEOPLASIAS BUCAIS**

Kéllly Testa Santorio
 Mariana Fraga Loureiro
 Cláudio Henrique Teixeira de Lima
 Ana Beatriz Bocard Melo
 Bianca Nicolau Spindola
 Hyago Vilvock Estevam
 Matheus Correia Casotti
 Lúri Drumond Louro
 Eldamária V. W. Santos
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327116>

CAPÍTULO 7 64**CÂNCER DE MAMA E EPIGENÉTICA: DECIFRANDO OS ELOS MOLECULARES PARA NOVAS PERSPECTIVAS**

Aléxia Stefani Siqueira Zetum
 Luiza Poppe Meriguetti
 Ana Lidia Claudio Coelho Barboza
 Júlia Toneto Neves
 Karen Ruth Michio Barbosa
 Emanuelle da Silva dos Santos
 Rhaiane Eler Peroni Alvarenga
 Matheus Correia Casotti
 Lúri Drumond Louro
 Eldamária V. W. Santos
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3302327117>

REFERÊNCIAS 80**SOBRE OS ORGANIZADORES..... 81**

INTRODUÇÃO

Data de aceite: 01/11/2023

Compreender os princípios da genética e da base molecular em relação aos processos bioquímicos é fundamental para os profissionais da área da saúde. Essa compreensão ajuda a identificar como esses fatores afetam indivíduos e permite a avaliação da influência dos aspectos genéticos e genômicos na saúde, tanto em doenças raras quanto em doenças comuns, quando aplicada na prática. (SCHAFER; THOMPSON, 2015).

No começo do século XX, com a “redescoberta” das leis de Mendel, a genética surgiu como uma área promissora dentro da biologia moderna, atraindo a atenção de cientistas e instituições em várias nações. Inicialmente aplicada ao estudo da variação e herança em plantas, a genética logo encontrou aplicações na pesquisa de aprimoramento de sementes agrícolas e no melhoramento de espécies animais. (Mayr, 1982; Carlson, 2004)

No Brasil, o campo da genética começou a ganhar destaque no final dos anos 1910, especialmente em institutos agrônomicos como a Escola Agrícola Luiz de Queiroz (Esalq), localizada em

Piracicaba, e o Instituto Agrônomico de Campinas (IAC), ambos situados no interior de São Paulo. Na Esalq, a genética foi introduzida nas pesquisas voltadas para o melhoramento de plantas, e nomes notáveis como Carlos Teixeira Mendes, Salvador de Toledo Pizza Junior, Octávio Domingues, e o botânico alemão Friedrich Gustav Brieger, que veio ao Brasil na década de 1930 para assumir a cátedra de citologia e genética, se destacaram nesse contexto (Araújo, 2004; Habib, 2010). Enquanto isso, no Instituto Agrônomico de Campinas, cientistas como Alcides Carvalho e Carlos Arnaldo Krug se dedicaram ao estudo da genética, com um foco especial no melhoramento genético do café. Carlos Arnaldo Krug, que tinha formação em genética vegetal pela Universidade de Cornell nos Estados Unidos, também contribuiu significativamente para o avanço da genética no Brasil. Além de suas pesquisas, essas instituições desempenharam um papel importante ao oferecer os primeiros cursos de genética no país, promovendo assim o ensino das ciências experimentais. (Araújo, 2004; Formiga, 2007).

Nos anos 1930, com o estabelecimento das primeiras universidades no Brasil, houve um novo estímulo para o desenvolvimento da atividade científica no país. A partir da década de 1940, a genética experimentou um notável avanço. As descobertas relacionadas à natureza, composição química e características do material genético, juntamente com as primeiras experimentações envolvendo a manipulação do DNA em bactérias, começaram a criar grandes expectativas em relação aos avanços terapêuticos. Na década de 1960, surgiu a especulação sobre a viabilidade de usar vírus como veículos para transferir genes a indivíduos doentes, com o objetivo de tratar e curar doenças genéticas. (FRIEDMAN, 1997)

A transição da era clínica para a genômica da medicina personalizada, conforme delineada por Cheever e Hinkle (2016), implica em uma transformação nos métodos de diagnóstico e tratamento de doenças. Isso implica na consideração da interação entre os genes e o ambiente, na identificação da predisposição genética e na otimização da redução de risco para prevenir doenças antes mesmo que os sintomas se manifestem. Além disso, essa abordagem visa tratar, com a equipe multiprofissional, não apenas os sintomas da doença, mas também a causa genética subjacente, adotando uma abordagem personalizada com base no perfil genético/genômico do indivíduo, ao invés de depender de tentativa e erro.

Assim, a genética desempenha um papel significativo na prevenção, identificação e terapia das doenças de origem hereditária, ou seja, aquelas que são passadas de geração em geração com uma influência genética pronunciada. Isso é particularmente crucial no contexto de doenças congênitas.

O trabalho em equipe multiprofissional, de acordo com a definição de Peduzzi (1998), é caracterizado como uma forma de colaboração coletiva que se desenvolve por meio das interações recíprocas entre profissionais de diversas áreas do conhecimento, fundamentado na comunicação e na cooperação em suas intervenções técnicas. Por outro lado, Fortuna (2005, p. 264) descreve essa modalidade de trabalho como uma complexa rede de relações entre pessoas, envolvendo poderes, conhecimentos, afetos, interesses e desejos, na qual é possível identificar processos de grupo em ação.

Diante desse cenário, é fundamental considerar a forma como o elo profissional é estabelecido, levando em consideração a intrincada natureza da subjetividade de cada indivíduo, pois isso influenciará não apenas a dinâmica dessa interação social, mas também terá reflexos diretos em sua prática profissional. Assim, é crucial que a equipe adote uma perspectiva de saúde holística, deixando para trás uma visão fragmentada que cada profissional possa ter sobre vários aspectos, incluindo sua abordagem no trabalho, o cuidado ao paciente e até mesmo a compreensão do conceito de saúde.

O desenvolvimento da Genética e Genômica integrados à Clínica Médica e ao trabalho multidisciplinar é de suma importância para o crescimento científico dos profissionais da área de saúde e esse conhecimento pode contribuir para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento das diversas doenças hereditárias.

Diante desse contexto, este livro pretende trazer informações sobre diversas áreas da Genética e Genômica, como a epigenética, câncer de mama, testes genéticos, aconselhamento genético, farmacogenética, câncer infantil, triagem neonatal e neoplasias bucais, trabalhando a multidisciplinaridade.

CAPÍTULO 2

EXPLORANDO AS FRONTEIRAS DA SAÚDE: BENEFÍCIOS E RISCOS DOS TESTES GENÉTICOS NO CONTEXTO DO CÂNCER DE MAMA

Data de aceite: 01/11/2023

Marllon Cindra Sant'Ana

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6848865834542911>

Ester Reis Almeida

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/0050265968456428>

Dowglas Barros Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3747510987120837>

Beatriz de Paulo Rodrigues

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8346251829245317>

Nathalia dos Santos Vieira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/4167307249062052>

Bianca Alves Cabral

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9859750556959390>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: No campo da medicina personalizada, os testes genéticos têm se destacado como ferramentas promissoras para avaliar o risco de câncer de mama e orientar estratégias de prevenção e tratamento. Esses testes examinam alterações em genes como BRCA1, BRCA2 e outros associados ao desenvolvimento da doença, fornecendo informações valiosas para pacientes e profissionais de saúde. No entanto, enquanto os benefícios são evidentes, também existem considerações importantes sobre os riscos associados a esses testes. Os benefícios dos testes genéticos para câncer de mama são

multifacetados. Em primeiro lugar, eles podem identificar indivíduos com predisposição genética ao câncer, permitindo uma vigilância mais rigorosa e detecção precoce da doença. Além disso, esses testes auxiliam na tomada de decisões informadas sobre opções preventivas, como cirurgia profilática ou intervenções farmacológicas. Para pacientes já diagnosticados, os testes genéticos podem orientar o tratamento, contribuindo para terapias mais direcionadas e eficazes, resultando em melhores resultados clínicos. Contudo, a utilização de testes genéticos também apresenta riscos e desafios. A divulgação de informações sobre predisposição genética pode gerar ansiedade, estigma ou até mesmo impactar a saúde mental dos pacientes. A incerteza associada aos resultados falso-positivos ou falso-negativos também é uma preocupação. Além disso, a posse de informações genéticas sensíveis pode resultar em discriminação em questões de seguro de saúde e emprego. Dessa forma, é essencial equilibrar cuidadosamente os benefícios com os riscos potenciais, para garantir que os indivíduos tomem decisões informadas e enfrentem os desafios inerentes aos testes genéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama; Teste genético.

EXPLORING HEALTH BOUNDARIES: BENEFITS AND RISKS OF GENETIC TESTING IN THE CONTEXT OF BREAST CANCER

ABSTRACT: In the field of personalized medicine, genetic tests have emerged as promising tools to assess breast cancer risk and guide prevention and treatment strategies. These tests examine changes in genes such as BRCA1, BRCA2 and others associated with the development of the disease, providing valuable information for patients and healthcare professionals. However, while the benefits are evident, there are also important considerations about the risks associated with these tests. The benefits of genetic testing for breast cancer are multifaceted. First, they can identify individuals with a genetic predisposition to cancer, allowing for closer surveillance and earlier detection of the disease. In addition, these tests assist in making informed decisions about preventive options, such as prophylactic surgery or pharmacological interventions. For patients already diagnosed, genetic testing can guide treatment, contributing to more targeted and effective therapies, resulting in better clinical outcomes. However, the use of genetic testing also presents risks and challenges. Disclosure of information about genetic predisposition can generate anxiety, stigma or even impact patients' mental health. The uncertainty associated with false-positive or false-negative results is also a concern. In addition, possession of sensitive genetic information can result in discrimination in health insurance and employment matters. As such, it is essential to carefully balance benefits with potential risks to ensure that individuals make informed decisions and address the challenges inherent in genetic testing.

KEYWORDS: Breast neoplasms; Genetic test.

1 | INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, os tumores de câncer de mama eram classificados de acordo com as características histológicas e técnicas baseadas em lâminas que categorizavam os tumores de mama como dúcteis ou carcinoma lobular e para determinar o estado nodal,

tamanho e grau do tumor (HAN *et al.*, 2016). Os avanços nas técnicas de sequenciamento genético, juntamente com o progresso da bioinformática, permitiram a detecção rápida e eficiente de mutações (YADAV *et al.*, 2019). A identificação de subtipos moleculares específicos de câncer de mama abriu caminho para uma abordagem mais personalizada para o tratamento do câncer de mama usando terapias direcionadas (HAN *et al.*, 2016). Assim sendo, o perfil molecular de tumores usando métodos de sequenciamento de próxima geração, visando a identificação de marcadores diagnósticos, prognósticos e preditivos, tornou-se um procedimento padrão em oncologia clínica. Este procedimento baseado no DNA derivado de tumor pode então revelar possíveis variantes da linhagem germinativa (KALIA *et al.*, 2017; MANDELKER *et al.*, 2019; CUSHMAN-VOKOUN *et al.*, 2022).

O reconhecimento do componente genético do câncer de mama levou a uma maior demanda pública por informações, garantias, triagem e testes genéticos, o que consequentemente levou a aumentos significativos nos encaminhamentos para centros de genética clínica (HILGART *et al.*, 2012). O teste molecular no câncer de mama pode ser usado para diagnosticar tipos de tumor, reconhecer implicações hereditárias (por exemplo, mutações BRCA1), identificar agentes terapêuticos apropriados (por exemplo, doença HER2+), determinar o prognóstico da doença e identificar biomarcadores que podem prever ou monitorar a resposta ao tratamento (PAOLETTI *et al.*, 2014; BOYD *et al.*, 2012). Além disso, o benefício clínico observado com agentes direcionados à sinalização hormonal ou HER2 confirmou a importância de identificar outros alvos moleculares (HAN *et al.*, 2016).

No geral, três avanços revolucionaram completamente o âmbito da genética clínica no que diz respeito ao câncer de mama. Primeiramente, a identificação, na década de 1990, dos defeitos genéticos subjacentes, ou seja, variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2 para o câncer hereditário de mama e ovário, que permitiram o diagnóstico baseado em DNA e testes preditivos de membros de risco da família (GARBER; OFFIT 2005; MARDIS, 2019). Segundamente, o desenvolvimento de métodos de sequenciamento de próxima geração, que - a partir de 2010 em diante - permitiram a análise simultânea de múltiplos genes de suscetibilidade ao câncer e, em escala mais ampla, o sequenciamento completo do exoma e genoma (MENKO *et al.*, 2022). E o terceiro avançou a genética clínica em diversos âmbitos, foi o esclarecimento da patogênese molecular de tumores malignos que levaram ao desenvolvimento de terapias direcionadas e imunoterapias (MENKO *et al.*, 2022; MARDIS, 2019).

Nas últimas 2 décadas, vários genes associados ao risco de câncer de mama foram identificados, o que levou a um aumento na aceitação de testes genéticos para avaliação do risco de neoplasias. Aproximadamente 10% dos pacientes de alto risco com câncer de mama, qualificados para testes genéticos de acordo com as diretrizes de consenso, são portadores de uma mutação patogênica em um dos genes de predisposição ao câncer de mama (YADAV *et al.*, 2019). Outrossim, pacientes com histórico familiar de câncer de mama ou outros tumores devem ser submetidos a testes genéticos para determinar se uma síndrome de câncer hereditário está presente (LITTON *et al.*, 2019).

A disponibilidade de inibidores de PARP - drogas que são seletivamente ativas em cânceres de mama associados a BRCA1/2 - criou a necessidade de testes de câncer hereditário para todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama avançado (LITTON *et al.*, 2019). O status da mutação tem implicações significativas para o gerenciamento, incluindo opções de tratamento, vigilância pós-tratamento, avaliação de risco familiar e prevenção e triagem de cânceres futuros (VERDIAL *et al.*, 2022).

Os modelos tradicionais de aconselhamento incluem uma sessão de pré-aconselhamento para revisar um heredograma multigeracional, revisão das implicações do teste para pacientes e familiares e determinação dos genes que devem ser incluídos no teste (LITTON *et al.*, 2019). Passar por um serviço de teste genético de câncer é um processo complexo para pacientes e suas famílias, envolvendo diferentes estágios, que podem incluir a avaliação do risco de um paciente desenvolver câncer, aconselhamento prolongado, triagem especializada e testes genéticos para mutações. A avaliação dos riscos do teste genético aos pacientes submetidos a esse processo foi demonstrada comparando as taxas de ansiedade antes e depois da consulta, sugerindo que, embora muitos pacientes não sintam sofrimento aumentado como resultado do processo, há alguns que precisam de apoio psicológico adicional (HILGART *et al.*, 2012).

2 | METODOLOGIA

Este estudo se constitui como uma revisão integrativa que repousou sobre uma análise exaustiva de estudos acessíveis nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo. Empregaram-se combinações de termos descritores, notadamente os termos: “*Breast Neoplasm*” AND “*Genetic Testing*”. A investigação abarcou artigos completos, assim como estudos observacionais, estudos de prevalência, ensaios clínicos controlados e estudos de incidência. Os critérios de inclusão englobaram a abordagem abrangente de, ao menos, um dos seguintes elementos: câncer de mama e teste genético. Dentro desse contexto, foram excluídos os artigos carentes de profundidade substancial sobre o tema e de estruturação textual adequada. Além disso, buscou-se a originalidade e atualidade das informações contidas no trabalho.

3 | TESTES GENÉTICOS: COMO FUNCIONAM?

O papel dos testes genéticos no câncer de mama está em constante evolução. Esses testes permitem a identificação precoce de determinadas mutações em indivíduos de alto risco, o que possibilita um aumento na vigilância e a implementação de estratégias de redução de risco.

Embora diversas mutações possam contribuir para a ocorrência do câncer de mama, as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, ambos herdados de forma autossômica

dominante, são as mais comuns e respondem por até 30% dos casos hereditários de câncer de mama. Essas mutações também aumentam o risco de cânceres dos ovários, tubas uterinas, peritônio e, especificamente para as mutações do BRCA2, câncer de mama em homens, câncer de pâncreas e melanoma, que juntos compõem a síndrome hereditária de câncer de mama e ovários (VALENCIA *et al.*, 2017). As indicações para testes genéticos de mutações no BRCA podem ser encontradas em diretrizes de prática clínica fornecidas por várias organizações, como a *American Society of Breast Surgeons* (ASBrS) (MANAHAN *et al.*, 2019). Essas diretrizes consideram diversos fatores de risco que aumentam a chance de uma mulher ter uma mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2, como históricos familiares de mutações no BRCA1 e/ou BRCA2, câncer de mama diagnosticado precocemente, duas ou mais ocorrências de câncer de mama primário e herança judaica ashkenazi (JOHN *et al.*, 2007).

No entanto, a testagem genética nem sempre é tão benéfica. Mulheres que buscam testes genéticos para mutações em BRCA e intervenção médica precoce apresentam benefícios moderados se possuem alto risco de câncer de mama, enquanto mulheres sem esse risco têm benefícios mínimos ou até mesmo possíveis danos (VALENCIA *et al.*, 2017). Algumas instituições também fornecem indicações, como a *American Society of Breast Surgeons* e *National Comprehensive Cancer Network*, para testes genéticos em mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Para isso, os critérios incluem câncer de mama diagnosticado precocemente, duas ou mais ocorrências de câncer de mama primário, câncer de mama triplo-negativo aos 60 anos ou menos, parentes próximos com câncer de mama diagnosticado precocemente e histórico pessoal ou familiar de câncer de ovário, câncer de pâncreas e/ou câncer de próstata, sendo que a avaliação do câncer de mama triplo-negativo é especialmente importante devido ao seu fenótipo agressivo (TUN *et al.*, 2014)

Até alguns anos atrás, o teste genético predominante para mutações no BRCA1 e BRCA2 era muito inacessível devido a restrições de patenteamento. Contudo, em 2013, foi decidido que os genes humanos são ocorrências naturais e, portanto, não podem ser patenteados. Essa decisão expandiu consideravelmente as opções de testes genéticos para incluir painéis de mutações genéticas oferecidos por laboratórios universitários e privados, tornando a testagem mais acessível (GRIGNOL *et al.*, 2016).

O teste BRACAnalysis da Myriad Genetic Laboratories é um exemplo de como um teste genético pode detectar mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. O teste utiliza o DNA extraído da mucosa bucal ou do sangue do paciente, que é amplificado e sequenciado por meio de sequenciamento direto e reverso para identificar possíveis alterações nos genes. Existem diferentes modalidades de teste, que variam de acordo com o número e o tipo de mutações que são pesquisadas, conforme o risco estimado do paciente, sendo que a análise posterior depende do tipo de teste solicitado (VALENCIA *et al.*, 2017).

4 | ESTÁGIOS (0 A 4), PERFIL FENOTÍPICO DOS SUBTIPOS MOLECULARES

Trayes e Cokenakes (2021) compilaram estudos e afirmam que o tamanho dos tumores, envolvimento dos nódulos, presença de metástases e biomarcadores específicos determinam o estadiamento do câncer. Os cânceres de mama que não expressam marcadores são chamados de triplo negativo.

O estágio 0, o carcinoma não invasivo, também chamado carcinoma ductal in situ (CDIS), é o tipo mais comum de se identificar em mamografias que mostram microcalcificações nos ductos mamários, e quando não tratado há 40% de chance de progressão para o câncer invasivo. Neste estágio o tratamento é feito com lumpectomia, que é a remoção apenas do nódulo, também radioterapia ou mastectomia. Pessoas com CDIS positivo para receptor de estrogênio e com tecido mamário residual devem receber até cinco anos de terapia endócrina.

Os estágios 1, 2 e 3, se caracterizam pela invasão precoce e avançada do tumor, mas sem metástases. Nestes estágios o tratamento é feito com cirurgia, terapias sistêmicas pré e pós-operatórias como quimioterapia, terapias endócrinas, imunoterapia com anticorpos monoclonais direcionados aos receptores tumorais e radiação. Pessoas com receptores hormonais positivos o ensaio de expressão de 21 genes é recomendado para o prognóstico da doença e decisões de tratamento. A terapia sistêmica pré-operatória diminui o tamanho dos tumores para uma melhor ressecção permitindo melhores resultados estéticos. Quando há positivação para receptores de estrogênio de baixo risco, a terapia sistêmica é satisfatória, sem a necessidade da intervenção cirúrgica.

Quando necessária a cirurgia, recomenda-se a lumpectomia associada à radiação, pois assim se oferece margens mais fáceis de serem alcançadas para uma melhor estética pós-cirúrgica. Além da remoção do tumor, as intervenções cirúrgicas também podem abordar uma possível disseminação do câncer através do sistema linfático. Após a cirurgia, a radioterapia é usada para eliminar qualquer doença remanescente. Quando os tumores são positivos para receptores hormonais, são passíveis de tratamento com terapia endócrina.

No estágio 4 há presença de metástases. Mesmo sendo raramente passivo de cura, a sobrevida de pessoas diagnosticadas melhorou nas últimas décadas e pode ser de até 40 meses. O tratamento consiste em minimizar sintomas e preservar a qualidade de vida. As terapias endócrinas, quimioterápicas e imunoterapias podem ser oferecidas, esperando-se fornecer palição a estes.

5 | QUAIS OS RESULTADOS E COMO PROCEDER

Com base nos riscos genéticos, ambientais, familiares, comportamentais, a medicina de precisão fornece opções de detecção e prevenção, às populações que têm risco de desenvolver câncer de mama. Além disso, os riscos genéticos podem ser detectados

através dos testes genéticos e do histórico familiar (HIMES *et al.*, 2019). A designação da realização de um teste genético deve englobar o preparo do indivíduo, equipe multiprofissional e familiares, visto que contempla questões éticas, médicas e sociais. O preparo de todos os envolvidos deve objetivar os possíveis resultados (positivo, negativo e inconclusivo) dos testes genéticos (SEGAL *et al.*, 2001).

O resultado positivo indica que o indivíduo possui uma mutação que impossibilita a função do gene, essa mutação aponta uma possibilidade mais elevada para o desenvolvimento do câncer de mama (PLON *et al.*, 2008). Um resultado positivo pode conduzir a uma rotina de autoexame, acompanhamento médico, exames clínicos, mamografias e ultrassonografias. Ademais, um teste positivo indica um tratamento profilático e preventivo como mastectomia bilateral e quimioprevenção, oportunizando a escolha de retirada ou não das mamas (BRAZ, 2009). Já o teste genético com resultado negativo aponta que nenhuma variação foi encontrada na sequência do DNA do indivíduo (PLON *et al.*, 2008). Por outro lado, o resultado negativo não exige o desenvolvimento do câncer, apenas reduz os riscos, igualando com o da população geral, de modo que os exames (mamografia de rastreamento, auto-exame, exames clínicos, ultrassonografia, exame clínico) devem ser realizados periodicamente (ROMEIRA, 2007).

A variante não classificada/significado incerto (VUS), determina que é desconhecido o efeito da variante sobre a função gênica, de modo que não se sabe ao certo se essa variante caracteriza um risco aumentado de câncer (PLON *et al.*, 2008). De modo geral, grande parte das variantes de significado incerto, são classificadas como benignas ou provavelmente benignas no decorrer do tempo, por outro lado causa ansiedade aos indivíduos e dúvidas para os médicos. Indivíduos com resultado VUS com histórico familiar de câncer dispõem da opção de serem submetidos a mastectomias profiláticas bilaterais, além de encaminhamento para especialistas em genética (TISCHLER *et al.*, 2019).

6 | TESTES BRCA1/2

Os testes genéticos para identificar o risco de câncer de mama estão entre os mais válidos e úteis atualmente (TURBITT *et al.*, 2019). A avaliação do risco genético em mulheres após o diagnóstico de câncer de mama implica diretamente nas decisões sobre os tratamentos clínicos. Esses marcadores avaliados também implicam na vigilância necessária aos membros da família, que precisam considerar possíveis resultados positivos das mutações (ROSENBERG *et al.*, 2016). Estima-se que mulheres portadoras da mutação têm o risco de 40 a 85% de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos, enquanto esse risco é de 10% na população geral (JULIAN-REYNIER, 2011).

A maioria das mulheres diagnosticadas precocemente e que realizam a cirurgia conservadora da mama são curadas e as evidências mostram que não há diferença de mortalidade em um período de 10 anos entre portadoras e não portadoras da mutação

BRCA. No entanto, mulheres que carregam a mutação têm de 20 a 50% de chance de recorrência ou aparecimento de um novo câncer de mama em 10 anos (MEISER *et al.*, 2008). A maioria dessas mutações é considerada única e as famílias podem apresentar específicas mutações, mas além das mutações específicas, têm sido frequentemente observadas mutações correspondentes a etnias e localizações geográficas específicas (VAROL *et al.*, 2018).

As mutações BRCA 1 e 2 são as mutações genéticas mais comumente associadas ao risco aumentado de câncer de mama (BHARUCHA *et al.*, 2020). Esses genes são intrínsecos a todos seres humanos, mas podem sofrer mutações em alguns indivíduos. Os genes BRCA 1 e 2 normalmente fazem parte do reparo do DNA, assumindo a função de regulação no ciclo celular, codificando proteínas que respondem ao dano celular, portanto funcionam como genes supressores tumorais. Ambos os genes podem ser detectados em uma ampla variedade de tecido pelo corpo humano, sendo sua maior concentração nas mamas e no timo. Esses danos funcionais resultados das mutações prejudicam o reparo do DNA e causam irregularidades em sua síntese, assim há degradação do DNA que pode levar a parada do ciclo celular e a apoptose (VAROL *et al.*, 2018). Esses genes são herdados de forma autossômica dominante, parentesco de primeiro grau leva a chance de 50% da mesma mutação (TISCHLER; CREW; CHUNG, 2019).

Os genes BRCA são grandes e centenas de mutações podem ser identificadas neles. O padrão dos laboratórios analisa principalmente o local de mutação específico, em caso de familiares com diagnóstico, por exemplo. Mas, o uso de painéis multigênicos têm sido escolhidos pois incluem amplos rearranjos genômicos, resultando em uma maior avaliação de riscos. Os cânceres de mama relacionados ao BRCA 1 geralmente possuem maior grau histológico, grau de proliferação e maior predominância patológica, tendem a progredir para uma doença invasiva, sendo mais difícil sua detecção precoce. Já os portadores da mutação do BRCA 2 também apresentam um maior risco para câncer de ovário, mas quando em idade avançada, costumam ser detectadas mutações subjacentes à do gene BRCA. Mutações no gene BRCA1 foram encontradas em 15-20% das famílias com câncer de mama e em 40-50% das famílias com câncer de mama e ovário (VAROL *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que outros genes também apresentam riscos para o câncer de mama hereditário, principalmente, como ATM, CDH1, CHEK2, NF1 e PALB2, então com a expansão dos testes de linhagem germinativa, há aumento da eficácia da redução dos riscos, ligados não apenas ao BRCA (TISCHLER; CREW; CHUNG, 2019).

71 REDUÇÃO DO USO DE QUIMIOTERÁPICOS APÓS INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

O câncer de mama é uma doença que afeta milhões de mulheres em todo o mundo, a estimativa mais recente do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 2022 aponta 76,3 mil novos registros da doença por ano, podendo afetar a população masculina também. O diagnóstico precoce promove o controle ou até mesmo a cura do câncer, através do tratamento cirúrgico, da quimioterapia e da radioterapia.

A quimioterapia é uma das formas de tratamento com maior incidência e cura em diversos tumores, dessa forma, trata-se de uma modalidade terapêutica com efeito sistêmico, relacionada ao uso de substância químicas que interferem no processo de crescimento e divisão celular, destruindo as células tumorais e células benignas semelhantes (CÁSSIA *et al.*, 2015). Além disso, continuamente com dados do Instituto Nacional do Câncer, conceitualmente, há a cirurgia oncológica, cujo objetivo é a retirada do tumor, de forma que o ato cirúrgico apresente finalidade curativa quando ocorre a detecção do tumor em sua fase inicial, ou, finalidade paliativa, quando a premissa é apenas a redução da quantidade de células tumorais ou controle de sintomas que comprometam a qualidade da sobrevivência do paciente. É válido ressaltar que a combinação entre várias modalidades de tratamento potencializa o processo.

Assim, a associação entre quimioterapia e o procedimento cirúrgico é uma proposta altamente eficaz. Desse modo, a quimioterapia pode ser classificada em neoadjuvante, quando administrada antes do ato cirúrgico, com os objetivos de avaliar a resposta antineoplásica e de reduzir o tumor; e, em quimioterapia adjuvante, administrada após o tratamento cirúrgico, com a finalidade de erradicar possíveis micrometástases (CÁSSIA *et al.*, 2015). Destarte, nos últimos anos, houve avanços significativos no tratamento do câncer de mama, incluindo abordagens mais individualizadas e direcionadas. Uma área em que houve progresso notável é justamente a redução do uso de quimioterápicos após a intervenção cirúrgica. Essa abordagem personalizada tem como objetivo evitar o tratamento excessivo e os efeitos colaterais associados à quimioterapia, ao mesmo tempo em que mantém altas taxas de cura e controle do câncer.

A decisão de usar quimioterapia após a cirurgia depende de vários fatores, incluindo o estágio do câncer, o tipo de tumor, as características moleculares e genéticas do tumor, bem como fatores individuais do paciente, como idade e saúde geral. Tradicionalmente, a quimioterapia era recomendada para a maioria das mulheres com câncer de mama invasivo após a cirurgia, como forma de reduzir o risco de recorrência e aumentar as chances de cura (Oncoguia, 2023). No entanto, avanços na compreensão da biologia do câncer de mama e o desenvolvimento de testes genéticos e moleculares mais sofisticados permitiram uma avaliação mais precisa do risco de recorrência em cada paciente individualmente. Com isso, os médicos agora são capazes de identificar mulheres com câncer de mama de baixo risco de recorrência, que podem não se beneficiar significativamente da quimioterapia.

Essa abordagem mais seletiva tem várias vantagens. Em primeiro lugar, reduz o risco de efeitos colaterais graves associados à quimioterapia, como náuseas, fadiga, queda de cabelo e comprometimento do sistema imunológico. Entretanto, é importante ressaltar que nem todas as mulheres com câncer de mama se enquadram nessa categoria de baixo risco e, para algumas delas, a quimioterapia ainda é uma parte crucial do tratamento. A abordagem personalizada visa equilibrar os benefícios e os riscos de cada tratamento, levando em consideração as características individuais do paciente e as evidências científicas mais recentes.

Em conclusão, a redução do uso de quimioterápicos após a intervenção cirúrgica no câncer de mama é um avanço significativo no tratamento dessa doença. A abordagem personalizada, baseada em características moleculares e genéticas do tumor, permite evitar o tratamento excessivo e seus efeitos colaterais, proporcionando melhores resultados e qualidade de vida para as pacientes.

8 | OS RISCOS DOS TESTES GENÉTICOS APÓS O EFEITO “ANGELINA JOLIE”

Em 14 de maio de 2013, a atriz e diretora Angelina Jolie anunciou publicamente por meio de publicação no *The New York Times* que possuía uma mutação no gene BRCA1 e que havia decidido submeter-se ao procedimento de mastectomia bilateral preventiva devido ao risco de desenvolver câncer de mama hereditário. A decisão da atriz aumentou o interesse popular acerca da doença e a realização da testagem para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Além disso, incentivou publicações médicas sobre o chamado Efeito Angelina Jolie, como foi nomeado (LIEDE *et al.*, 2018). Assim, abre-se a discussão acerca da capacidade de grandes anúncios de celebridades para influenciar a tomada de decisões relacionadas à saúde, sobretudo na era das mídias sociais (DESAI *et al.*, 2016). Após a publicação do editorial, percebeu-se aumento imediato e significativo na realização de testes BRCA1/2, bem como uma elevação que perdurou durante anos subsequentes (LIEDE *et al.*, 2018). Entretanto, não houve aumento nas taxas de mastectomia, além de haver uma diminuição nas taxas de mastectomia em mulheres que realizaram o teste. (DESAI *et al.*, 2016). Tais achados sugerem que as mulheres que possuíam riscos bem definidos para o desenvolvimento da doença foram menos influenciadas pela decisão de Jolie e optaram por não realizar o procedimento cirúrgico preventivo, ou que, dentre o grande número de indivíduos que buscou testar-se, havia muitas mulheres com baixo risco de predisposição ao câncer de mama hereditário e, por conseguinte, não necessitavam do procedimento (LIEDE *et al.*, 2018).

Assim, conclui-se que o anúncio de celebridades sobre tópicos relacionados à saúde tem, em baixo custo, a capacidade de gerar comoção em grandes audiências, porém, sua capacidade de mirar grupos específicos, como subpopulações de interesse clínico que podem ser beneficiadas pela testagem pode ser limitada (DESAI *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Em uma perspectiva mais ampla, a trajetória da genética clínica aplicada ao câncer de mama tem sido marcada por avanços notáveis que redefiniram o paradigma diagnóstico e terapêutico. A transição de métodos histológicos convencionais para a era dos testes genéticos revelou uma intrincada teia de informações moleculares subjacentes às manifestações clínicas do câncer de mama. À medida que aprofundamos nossa compreensão sobre a interseção entre genética e oncologia, uma nova era de medicina personalizada emerge, onde a abordagem única para cada paciente se torna um pilar central.

A introdução dos testes genéticos, em particular a análise dos genes BRCA1 e BRCA2, marcou um divisor de águas na detecção precoce e na estratificação de riscos hereditários associados ao câncer de mama. Esses avanços não apenas permitiram identificar pacientes com maior predisposição à doença, mas também desempenharam um papel fundamental na orientação do tratamento. A decisão informada de realizar intervenções cirúrgicas profiláticas, como a mastectomia bilateral, reforça a ênfase em abordagens preventivas, evitando futuros desdobramentos adversos.

A influência do “Efeito Angelina Jolie”, caracterizado pela divulgação pública da decisão da renomada atriz de se submeter à mastectomia bilateral preventiva, destaca o impacto que figuras públicas podem ter na conscientização e na busca por testes genéticos. Contudo, deve-se reconhecer que essa influência é susceptível de variar consideravelmente em diferentes grupos demográficos e contextos socioeconômicos. O discernimento clínico e a avaliação precisam de riscos individuais permanecem imperativos para evitar decisões precipitadas e excessivamente influenciadas por tais divulgações midiáticas.

No entanto, enquanto celebridades podem catalisar a atenção pública, é fundamental lembrar que a genética clínica é uma disciplina intrinsecamente complexa, moldada por uma miríade de variáveis interconectadas. As nuances envolvidas na interpretação de resultados de testes genéticos, a interação entre os fatores genéticos e ambientais, bem como a constante evolução do campo da oncogenética, demandam abordagens multidisciplinares e uma parceria eficaz entre pacientes, profissionais de saúde e pesquisadores.

Em última análise, a contínua evolução na genética clínica do câncer de mama traz à tona uma realidade multifacetada e em constante transformação. A aplicação sensata e ética dos testes genéticos, aliada à compreensão profunda das implicações clínicas e psicossociais, é crucial para garantir que esses avanços se traduzam em resultados tangíveis e benefícios tangíveis para indivíduos e comunidades. Por meio desse compromisso, estamos pavimentando um caminho mais promissor no enfrentamento do câncer de mama, onde a precisão da informação genética se alia à empatia e à consideração integral das necessidades dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BARUCHA, P. P. *et al.* **Genetic Testing and Screening Recommendations for Patients with Hereditary Breast Cancer.** RadioGraphics, v. 40, n. 4, 24 p., mai. 2020.
- BOYD, C.; BOYLE, D. P. **Molecular diagnosis on tissues and cells: How it affects training and will affect practice in the future.** Cytopathology, v. 23, n. 5, p. 286–294, out. 2012.
- BRAZ, Marlene. **Espera e revelação: a pesquisa com testes preditivos para câncer de mama e a ética.** Revista Bioética, v. 16, n. 2, 2009.
- CÁSSIA, R. *et al.* **Ações de enfermagem frente às reações quimioterápicas em pacientes oncológicos.** Revista de Pesquisa e Cuidado é Fundamental, v. 7, n. 2, p. 2440-2452, jun. 2015.
- CUSHMAN-VOKOUN, A. *et al.* **Laboratory and Clinical Implications of Incidental and Secondary Germline Findings During Tumor Testing.** Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 146, n. 1, p. 70-77, jan. 2022.
- DESAI, S.; JENA, A. B. **Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie's New York Times editorial.** British Medical Journal, v. 355, dez. 2016.
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. **Hereditary cancer predisposition syndromes.** Journal of clinical oncology. Official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 23, n. 2, jan. 2005.
- GRIGNOL, Valerie P.; AGNESE, Doreen M. **Breast cancer genetics for the surgeon: an update on causes and testing options.** Journal of the American College of Surgeons, v. 222, n. 5, p. 906-914, 2016.
- HAN, H. S.; MAGLIOCCO, A. M. **Molecular Testing and the Pathologist's Role in Clinical Trials of Breast Cancer.** Clinical Breast Cancer, vol. 16, n. 3, p. 166-79, jun. 2016.
- HILGART, J. S.; COLES, B.; IREDALE, R. **Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2012, n. 2, fev. 2012.
- HIMES, Deborah O. *et al.* **Female family members lack understanding of indeterminate negative BRCA1/2 test results shared by probands.** Journal of genetic counseling, v. 28, n. 5, p. 950-961, 2019.
- JOHN, E. M. *et al.* **Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups.** JAMA, v. 298, n. 24, p. 2869-2876, dez. 2007.
- JULIAN-REYNIER, C. **Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire: importance des résultats des tests.** Med Sci., Paris, v. 27, n. 6-7, p. 657-661, jun./jul. 2011.
- KALIA, S. S. *et al.* **Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.** Genetics in Medicine, v. 19, n. 2, p. 249-255, fev. 2017.
- LEISTNER-SEGAL, S. *et al.* **Genética e câncer de mama.** Revista HCPA. Vol. 21, n. 2, p. 191-197, ago. 2001.

LIEDE, A. *et al.* **Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect.** *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 171, n. 2, p. 435-442, mai. 2018.

LITTON, J. K.; BURSTEIN, H. J.; TURNER, N. C. **Molecular Testing in Breast Cancer.** *American Society of Clinical Oncology*, v. 39, mai. 2019.

MANAHAN, E. R. *et al.* **Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons.** *Annals of surgical oncology*, v. 26, p. 3025-3031, out. 2019.

MANDELKER, D. *et al.* **Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group.** *Annals of Oncology*, v. 30, n. 8, p. 1221-1231, ago 2019.

MARDIS E. R. **The Impact of Next-Generation Sequencing on Cancer Genomics: From Discovery to Clinic.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 9, n. 9, set. 2019.

MEISER, B. *et al.* **Genetic counselling and testing for inherited gene mutations in newly diagnosed patients with breast cancer: a review of the existing literature and a proposed research agenda.** *Breast Cancer Research*, v. 10, n. 6, 14 p., 2008.

MENKO, F. H. *et al.* **Challenges in breast cancer genetic testing. A call for novel forms of multidisciplinary care and long-term evaluation.** *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 176, n. 103642, ago. 2022.

ONCOGUIA. **Tratamentos para câncer de mama: cirurgia, quimioterapia e radioterapia.** Instituto Oncoguia, 2023. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos-para-cancer-de-mama-cirurgia-quimioterapia-e-radioterapia/16093/7/#:~:text=A%20quimioterapia%20%C3%A9%20indicada%20para,as%20c%C3%A9lulas%20cancer%C3%ADgenas%20que%20sobraram>. Acesso em 01 ago. 2023.

PAOLETTI, C.; HAYES, D. F. **Molecular testing in breast cancer.** *Annual Review of Medicine*, v. 65, p. 95–110, jan. 2014.

PLON, Sharon E. *et al.* **Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results.** *Human mutation*, v. 29, n. 11, p. 1282-1291, 2008.

ROMEIRA, Regina Célia Pawlovski Mena. **Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário.** *Psicologia para América Latina*, n. 9, p. 0-0, 2007.

ROSENBERG, S. M. *et al.* **BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer.** *JAMA Oncol.*, v. 2, n. 6, p. 730-736, jun. 2016.

TISCHLER, J.; CREW, K. D.; CHUNG, W. K. **Cases in precision medicine: The role of tumor and germline genetic testing in breast cancer management.** *Annals of internal medicine*, v. 171, n. 12, p. 925-930, out. 2022.

TUN, N. M. *et al.* **Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis.** *Clinical genetics*, v. 85, n. 1, p. 43-48, 2014.

TURBITT, E. *et al.* **Genetic counseling, genetic testing, and risk perceptions for breast and colorectal cancer: Results from the 2015 National Health Interview Survey.** *Prev Med.*, v. 123, p. 12-19, jun. 2019.

VALENCIA, O. M. *et al.* **The role of genetic testing in patients with breast cancer: a review.** *JAMA surgery*, v. 152, n. 6, p. 589-594, jun. 2017.

VAROL, U. *et al.* **BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2.** *J BUON.*, v. 23, n. 4, p. 862-866, ago. 2018.

VERDIAL, F. C. *et al.* **Genetic testing and surgical treatment after breast cancer diagnosis: Results from a national online cohort.** *Journal of Surgical Oncology*, v. 123, n. 7, p. 1504–1512, jun. 2021.

YADAV, S.; COUCH F. J. **Germline Genetic Testing for Breast Cancer Risk: The Past, Present, and Future.** *American Society of Clinical Oncology educational book*, v. 39, p. 61-74, mai. 2019.

O PAPEL DA ENFERMAGEM NA TRIAGEM NEONATAL

Data de aceite: 01/11/2023

Nathália Oliveira Brunelli

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8038144097134336>

Débora Ribeiro Nalesso

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6347604670621772>

Isaély Resnaroski da Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/1300472752947812>

Lara Meira Pratti

Escola Superior de Ciências da Santa
Casa de Misericórdia de Vitória
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/9321051121818466>

Lara Cruzeiro de Abreu

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/1955696089662505>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: A triagem neonatal tem por objetivo detectar doenças assintomáticas de origem metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas em recém-nascidos, sendo de extrema importância para o diagnóstico precoce e encaminhamento a serviços de atenção especializada em tempo oportuno. Nesse contexto, o enfermeiro desempenha importante papel no ensino e na realização do processo de triagem neonatal, pois é o profissional que mais tem contato com a mãe e o RN. A revisão Sistemática foi realizada na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde usando “Enfermagem” e “Triagem Neonatal” como

descritores definidos pelo Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), totalizando 28 artigos para o estudo. A maior parte dos artigos apresenta a importância da atuação da equipe de enfermagem na triagem neonatal, seja na educação em saúde, educação continuada ou na realização dos procedimentos. Em análise, foram evidenciadas a necessidade de que os profissionais sejam capacitados para a realização dos procedimentos e ter o conhecimento teórico sobre o tema, para que as orientações passadas sejam baseadas em evidências atuais.

PALAVRAS-CHAVE: Enfermagem; Triagem neonatal; Saúde da criança; Recém-nascido.

THE ROLE OF NURSING IN NEONATAL TRIAGE

ABSTRACT: Neonatal screening aims to detect asymptomatic diseases of metabolic, genetic, enzymatic, and endocrinological origin in newborns, playing a crucial role in early diagnosis and timely referral to specialized care services. In this context, nurses play a significant role in educating and conducting the neonatal screening process, as they are the professionals who have the most contact with both the mother and the newborn. A Systematic Review was conducted on the Virtual Health Library platform using “Nursing” and “Neonatal Screening” as descriptors defined by the Health Sciences Descriptors (DeCS), totaling 28 articles for the study. Most of the articles emphasize the importance of the nursing team’s involvement in neonatal screening, whether in health education, continuing education, or performing the procedures. Upon analysis, the need for professionals to be trained in performing the procedures and have theoretical knowledge on the subject was evident, ensuring that the provided guidance is based on current evidence.

KEYWORDS: Nursing; Neonatal screening; Child health; Newborn.

1 | INTRODUÇÃO

A triagem neonatal (TN) é um conjunto de condutas de caráter preventivo que tem por objetivo detectar, de forma precoce, doenças assintomáticas de origem metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas em recém-nascidos (JAKS, *et al.* 2018). Apesar de ser conhecida popularmente como teste do pezinho, engloba outras triagens como o teste auditivo, o teste ocular e o teste do coraçãozinho (SILVA, *et al.* 2017). Nesse sentido, apenas o teste auditivo não pode ser realizado pela equipe de enfermagem.

No Brasil, a triagem neonatal começou a ser realizada em 1976 pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP)(Rodrigues; HAAS; MARQUI; 2016). Entretanto, ela foi incorporada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas em 1992, período em que se tornou obrigatória a realização dos testes. Posteriormente, em 2001, o Ministério da Saúde (MS) criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) através da portaria GM/MS nº 822 de 06 de junho.

O teste do pezinho é o mais popular e sua realização deve ocorrer entre o terceiro e o sétimo dia de vida, onde são coletadas algumas gotas de sangue do calcanhar do recém-nascido (RN) que depositadas em papel filtro para posterior análise (SILVA, *et al.* 2017). O teste do coraçãozinho é realizado através da oximetria de pulso que permite

a monitorização contínua da saturação de oxigênio no sangue arterial, um marcador importante para a detecção de cardiopatias congênicas. (MEDEIROS, *et al.* 2015). Já o teste ocular, é feito em um ambiente pouco iluminado para possibilitar a visualização do reflexo. Com o oftalmoscópio é direcionado um feixe de luz ao olho do recém-nascido e observado se o reflexo produzido é vermelho, visto facilmente e se é simétrico e homogêneo em ambos os olhos (Rodrigues, *et al.* 2018).

Desde a década de 60, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a importância dos programas populacionais de Triagem Neonatal (TN), para a prevenção de deficiência mental e agravos à saúde do recém-nascido (RN) (BENINCASA; OLIVEIRA; ZANONI; LIMA; MARTINS; 2009). O Programa Nacional de Triagem Neonatal, instituído em 2001, integra a triagem neonatal biológica, auditiva e ocular. Tendo como compromisso desenvolver políticas, programas (saúde da criança e atenção à pessoa com deficiência) e redes de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS), como a Rede Cegonha e a Rede de Atenção à Pessoa com Deficiência, assim como proporcionar uma redução dos índices de morbimortalidade infantil no Brasil (CARVALHO, *et al.* 2020).

O Teste do Pezinho possui capacidade de identificação de 6 patologias diferentes desde 2012: Fenilcetonúria (PKU), Hipotireoidismo Congênito (HC), Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias, Fibrose Cística (FC), Deficiência de Biotinidase e Hiperplasia de Adrenal Congênita (JAKS,2018). Essas doenças são caracterizadas como Erros Inatos no Metabolismo (EIM), causadas pela ausência ou deficiência de uma substância essencial para o metabolismo celular (BENINCASA, 2009). Este exame é composto por cinco etapas: triagem universal, busca ativa, realização de testes diagnósticos, tratamento e avaliação periódica do sistema. (FERREIRA, *et al.* 2020)

O teste do coraçãozinho é um procedimento não-invasivo que mede a pressão arterial do RN e tem se mostrado como uma possibilidade de diminuição da mortalidade infantil, uma vez que as cardiopatias congênicas são umas principais causas de morbimortalidade neonatal (MEDEIROS,2015).

Para além da cegueira infantil, o teste do olhinho, clinicamente chamado de Teste do Reflexo Vermelho (TRV) avalia alterações da transparência visual: como catarata, glaucoma, toxoplasmose, retinoblastoma, alteração da transparência do vítreo pelo tumor intraocular e deslocamento de retina (RODRIGUES, 2018).

No cenário das UBS, durante o acompanhamento pré-natal das gestantes, o profissional de enfermagem deve promover ações de educação em saúde sobre a TN com enfoque em: quais doenças são detectadas, sua gravidade, a importância do tratamento precoce para evitar sequelas irreversíveis, qual o local da coleta, como o teste é realizado e informar sobre as políticas públicas que fundamentam sua obrigatoriedade. (SILVA, 2017)

O enfermeiro, em outra de suas funções, executa a técnica de coleta do sangue para o Teste do Pezinho, levando em consideração o Manual Técnico de Triagem Neonatal Biológica acerca de como deve ser realizado o procedimento e os cuidados necessários,

tais como a higienização correta, o posicionamento do bebê e do profissional, e o momento de coleta do sangue do calcanhar. (FERREIRA, *et al.* 2020)

Dessa forma, torna-se imprescindível a realização da TN e o papel da equipe de enfermagem na realização afim de reduzir a morbimortalidade neonatal. Para isso, o presente trabalho utiliza da revisão de artigos com a temática, sendo valoroso para a realização, diagnóstico precoce e acompanhamento da família do RN.

2 | METODOLOGIA

A revisão Sistemática foi realizada na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) usando “Enfermagem” e “Triagem Neonatal” como descritores definidos pelo Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Na busca, foram encontrados 4.385 artigos e posteriormente filtrado tendo o Português e Inglês como idioma, resultando em 193 artigos. Após ler todos os materiais filtrados na íntegra, o critério de exclusão do trabalho foi a ausência de dados a serem extraídos, totalizando 28 artigos.

3 | RESULTADOS

A partir da estratégia de busca empregada, foram encontrados 193 artigos, entretanto, foram selecionados apenas 28 que se referiam ao tema “Enfermagem e a triagem neonatal” e apresentavam dados a serem extraídos. As publicações selecionadas estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados sobre enfermagem e a triagem neonatal.

Autores / Ano de publicação	Título	Principais resultados
SILVA, B. M. R.; <i>et al.</i> / 2020	Atuação de enfermagem frente a coleta do teste do pezinho. revisão sistemática da literatura	A enfermagem tem papel de orientar os pais e/ou responsáveis pelo RN sobre a importância da realização do teste, além de capacitar a equipe, visando evitar os erros que levam a resultados alterados, pois foram identificadas falhas durante a coleta do teste do pezinho.
OLIVEIRA, J. G.; <i>et al.</i> / 2008	Triagem neonatal ou teste do pezinho: conhecimento, orientações e importância para a saúde do recém-nascido.	52% das gestantes referiram não possuir conhecimento sobre o exame, 95% não conheciam o período ideal para realização do mesmo e 93% não receberam nenhuma orientação.
KOHN, Daiana; RAMOS, Domênica; LINCH, Graciele / 2022	Triagem neonatal biológica brasileira: revisão integrativa	Insuficiente o conhecimento da enfermagem a cerca do tema.

JAKS, Caroline D. / 2018	Doenças identificadas na triagem neonatal realizada em um município no sul do Brasil	Dos 3256 exames realizados, 104 tiveram valores com padrão alterado, destes 60 tinham hemoglobina compatível com traço falcêmico, quatro eram com diagnóstico de fenilcetonúria e nove possuíam alterações compatíveis com a Fibrose Cística.
MESQUITA, Paula; <i>et al.</i> / 2017	Profissionais de Unidades Básicas de Saúde sobre a triagem neonatal	90% dos participantes citaram que a triagem neonatal deve ser realizada entre o terceiro e o sétimo dias de vida do neonato e que sua finalidade é a detecção de doenças tratáveis. Quanto ao momento ideal para orientações sobre a triagem neonatal, a maioria citou o pré-natal (74,8%) seguido pela alta hospitalar e antes da coleta do exame, com valores de 43,1% cada. Cerca de 30% dos participantes não sabiam para onde encaminhar as amostras após a coleta.
LIMA, Poliana. / 2017	Acesso a serviços de saúde e cuidado de enfermagem a partir de um programa municipal de atenção ao RN	No período estudado, nasceram 41267 crianças, das quais 22463 são usuários pelo SUS. Entretanto, foram registradas apenas 88% TN.
TAFT, Angela J.; <i>et al.</i> / 2012	Cuidados de enfermagem de saúde materno-infantil aprimorados para mulheres que sofrem violência doméstica/familiar: protocolo para MOVE, um estudo randomizado de cluster de triagem e encaminhamento em cuidados primários de saúde	O MOVE será o primeiro estudo randomizado para determinar a eficácia da triagem de IPV em um ambiente de enfermagem comunitário e o primeiro a examinar a sustentabilidade de uma intervenção de triagem de IPV.
YIN, Ti; <i>et al.</i> / 2021	Efeitos de uma intervenção tripartite sobre o estresse biológico em prematuros durante a punção do pezinho para triagem neonatal: um estudo controlado randomizado	A provisão de uma intervenção tripartite durante a picada do pezinho diminuiu significativamente o aumento de SCLs em comparação com bebês recebendo cuidados habituais, sugerindo menor estresse.
SILVA, Maria P.; <i>et al.</i> / 2017	Teste do pezinho: percepção das gestantes nas orientações no pré-natal	75% das gestantes não sabiam relatar quais eram as patologias triadas, 16,3% citaram que as doenças detectadas pelo Teste do Pezinho têm etiologia genética, 82% veem a necessidade de maiores informações sobre o Teste do Pezinho, 60% referem a necessidade de enfoque para quais as doenças diagnosticadas. Em relação à coleta do exame, apenas 36% das gestantes indicaram o período correto (3º ao 7º dia de vida do neonato). Em média 50% das participantes não foram orientadas sobre esse exame no pré-natal.
HERBER, Silvani; RODRIGUES, Fernanda; VACCARI, Alessandra. / 2021	Curso para qualificação de enfermeiros no cuidado de crianças com doenças genéticas: relato de experiência	O curso proporcionou conhecimento aos enfermeiros e contemplou os seguintes temas: introdução à genética na enfermagem, doenças raras, erros inatos do metabolismo, Programa de Triagem Neonatal e microcefalia.

RODRIGUES, Letícia; HAAS, Vanderlei J.; MARQUI, Alessandra. /2016	Triagem neonatal: conhecimento dos alunos da graduação em enfermagem sobre o teste do pezinho	Confusão do Teste do Pezinho com impressão plantar (12%), comprometimento da etiologia das patologias diagnosticadas, equívoco quanto ao período e local para coleta do exame. Apenas cerca de 23% responderam corretamente todas as patologias triadas pelo Teste do Pezinho. O tema Teste do Pezinho foi abordado principalmente em aulas expositivas (67,4%) em disciplinas ofertadas no curso de Graduação em Enfermagem.
HOLANDA, Maria; <i>et al.</i> / 2016	A Enfermagem e a educação no teste do pezinho	O enfermeiro tem um papel fundamental para o sucesso do Programa de Triagem Neonatal através das ações educativas. Segundo os artigos pesquisados, há carências e deficiências quanto aos estudos que tratam da temática, necessitando de mais incentivos na área.
ACOSTA, Daniele; STREFLING, Ivanete; GOMES, Vera. / 2013	Triagem neonatal: (re) pensando a prática de enfermagem	Evidenciou-se que os enfermeiros se preocupam em orientar os cuidadores acerca de todas as etapas da triagem neonatal, mas poucos demonstram utilizar estratégias para favorecer o conhecimento dos pais/mães sobre a importância do Teste do Pezinho, e poucos o enfocam durante o pré-natal.
BERNARDINO, Fabiane; <i>et al.</i> / 2021	Tendência da mortalidade neonatal no Brasil de 2007 a 2017	Verificou-se uma taxa média de mortalidade neonatal de 9,46/1.000 nascidos vivos no período, com redução de 2,15% ao ano. Constatou-se, ainda, tendência crescente nos óbitos evitáveis por adequada atenção à mulher na gestação e por demais causas não claramente evitáveis.
SPOSITO, Natália; <i>et al.</i> / 2017	Avaliação e manejo da dor em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: estudo transversal	Em 50,3% das internações houve ao menos um registro de dor, conforme escala de dor adotada ou anotação de enfermagem. Os recém-nascidos foram submetidos à média de 6,6 procedimentos invasivos por dia. Apenas 32,5% dos registros de dor resultaram na adoção de condutas farmacológicas ou não farmacológicas para seu alívio.
RODRIGUES, Érica; <i>et al.</i> / 2018	Resultado do teste reflexo vermelho em recém-nascidos	Dos 32 recém-nascidos, 94% (30) apresentaram reflexo vermelho normal e 6% (2) suspeitos. O gradiente indicou reflexo ocular na cor vermelha (R01-R05) em 53% (17) dos recém-nascidos no olho direito e 59,3% (19) no esquerdo; vermelho-alaranjado (L01-L05), sendo 40,6% (13) no olho direito e 34,3% (11) no esquerdo. Os recém-nascidos cujo reflexo ocular foi considerado suspeito foram encaminhados para oftalmologista.
GOMES, Ana P.; <i>et al.</i> / 2019	Conhecimento sobre triagem neonatal: discursos de mães e pais de recém-nascidos	As mães e pais compreendem a finalidade do teste do pezinho, tiveram acesso ao conhecimento sobre triagem neonatal, evidenciando potencialidades no processo de aprendizagem e educação para a saúde, mediante a variadas fontes, com destaque para a atuação profissional da enfermeira na atenção ao pré-natal e fragilidades quanto às doenças detectadas na triagem.

NISSELLE, Amy; <i>et al.</i> / 2019	Lições aprendidas com a implementação de mudanças nos processos de triagem de manchas de sangue em recém-nascidos ao longo de mais de uma década: parteiras, genética e educação.	Descobrimos que o conhecimento de triagem neonatal das parteiras melhorou em 8/18 áreas após um período de 10 anos, principalmente relacionado a mudanças de processo, mas também houve um aumento de equívocos sobre quais condições são rastreadas.
CARVALHO, Beatriz; <i>et al.</i> / 2020	Acesso precoce à triagem neonatal biológica: articulação entre programas de ação de atenção à criança	No primeiro ano analisado, foram registrados 7.955 partos e 7.640 (96,0%) exames, dos quais 5.586 (73,1%) foram realizados com recém-nascidos entre três e cinco dias de vida. No ano seguinte analisado, foram registrados 8.316 partos e 8.012 (96,3%) triagens, das quais 7.025 (87,6%) foram realizadas com recém-nascidos na mesma faixa etária.
LOPES, Alessandra A. / 2004.	Exame de triagem neonatal: uma contribuição para a enfermagem neonatológica	Os resultados apontaram que na primeira fase desenvolvida no laboratório da APAE-SP das 2.396 amostras do exame recebidas e verificadas, no período do estudo, apenas 0,33 por cento foram consideradas inadequadas. A segunda fase da pesquisa constitui-se por sete enfermeiros das unidades neonatais e de alojamento conjunto. Dentre a equipe de enfermagem, o auxiliar de enfermagem destacou-se como o profissional que mais realiza a coleta do exame de triagem neonatal. Quanto à realização da inspeção do exame após coleta, o enfermeiro é o profissional que mais executa esse procedimento
SILVA, Marly. / 2004	Uma proposta de educação a distância: capacitando enfermeiros tutores no programa de triagem neonatal	O curso de capacitação de enfermeiros tutores em Educação a Distância no Programa de Triagem Neonatal – teste do pezinho, foi desenvolvido com seis enfermeiros, no período de março a junho de 2004, com carga horária de 92 horas, sendo 72 horas a distância e 20 horas presenciais, distribuídas em quatro encontros.
BENINCASA, Taís O.; <i>et al.</i> / 2009	Triagem neonatal: a percepção teórica da equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal	19 profissionais da equipe de enfermagem não associaram o termo “triagem neonatal” com “teste do pezinho”; 2 auxiliares de enfermagem mencionaram o teste como sendo um método preventivo de doenças ao recém-nascido; nenhum dos 21 entrevistados respondeu de forma completa o período preconizado para a coleta; 13 dos entrevistados mencionaram pelo menos uma das três patologias triadas, porém, estes não referiram as reais implicações que estas causam para a vida do RN.

CARLOS, Mayanna. / 2011	Avaliação do conhecimento dos enfermeiros das equipes de saúde da família do município de Palmares sobre o teste do pezinho	Verificou-se que a grande maioria dos enfermeiros prestam orientações sobre o teste do pezinho na consulta pré-natal (70,6%) ; 11,8% da amostra consideram que é na consulta puerperal que prestam orientações; 11,8% demonstram que ora a consulta é no período pré-natal ora no período puerperal; e 5,8% nem sempre realiza orientações. 100% dos enfermeiros referiram o período correto da coleta do exame. Porém em relação ao conhecimento sobre as doenças triadas pelo exame, apenas 29,4% acertaram, evidenciando que a maioria (70,6%) realiza as orientações sem o conhecimento das patologias.
MEDEIROS, Ana L.; <i>et al.</i> / 2015	Oximetria de pulso em triagem de cardiopatias congênicas: conhecimento e atuação do enfermeiro	Os resultados mostraram que a maioria das enfermeiras tem conhecimento sobre o teste do coraçãozinho, a justificativa para realizá-lo, os parâmetros de normalidades da saturação de oxigênio, assim como as condutas que devem ser tomadas diante de um resultado alterado. No entanto, 84,6% referiram dificuldades na sua implantação em virtude de modificar a rotina da assistência de enfermagem.
GRIZ, Silvana; <i>et al.</i> / 2015	Triagem auditiva neonatal: necessidade de divulgação para profissionais de enfermagem	Os dados apontaram para o pouco conhecimento por parte dos profissionais de enfermagem sobre a triagem e avaliação da audição de neonatos e lactentes. Entretanto, no que concerne a detecção da perda auditiva, muitos deles afirmaram que os procedimentos podem iniciar antes de um mês de idade. Por outro lado, observou-se que a maioria dos profissionais de enfermagem desconhece os indicadores de risco para perda auditiva.
MARQUI, Alessandra. / 2016	Teste do pezinho e o papel da enfermagem: uma reflexão	A literatura mostra 1) fragilidades na atuação desses profissionais em Triagem Neonatal e 2) entendimento limitado das mães sobre o teste, que pode ser reflexo da atuação inadequada da Equipe de Enfermagem na Educação em Saúde.
MAGALHÃES, Simone; QUEIROZ, Maria; CHAVES, Edna M. / 2016	Cuidados da enfermagem neonatal ao bebê com cardiopatia congênita: revisão integrativa	A triagem neonatal para cardiopatias críticas pela oximetria de pulso e a assistência de enfermagem em cirurgias à beira do leito foram os principais cuidados do enfermeiro aos bebês com cardiopatias em unidade neonatal.
BATISTTI, Ana C.; <i>et al.</i> / 2018	Conhecimento do enfermeiro sobre a importância e operacionalização do Programa Nacional de Triagem Neonatal	A simplificação das respostas referentes à Triagem Neonatal (TN) demonstrou certa insegurança em sua operacionalização, embasamento teórico superficial e fragmentado por parte dos participantes em retratar o Plano de Triagem Neonatal.

Dos 28 artigos selecionados, 2 foram publicados em 2004, 1 em 2008, 1 em 2009, 1 em 2011, 1 em 2012, 1 em 2013, 2 em 2015, 4 em 2016, 4 em 2017, 3 em 2018, 2 em 2019, 1 em 2020, 4 em 2021 e apenas 1 foi publicado em 2022. As regiões com o maior número de estudos são a nordeste e a sudeste, ambas com 9 publicações. Em relação ao periódico,

os que apresentam o maior número de artigos são a Revista de Enfermagem UFPE Online, a Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde e a Revista de Ciências Médicas, cada uma com 2 publicações.

Em suma, a maior parte dos estudos apresenta a importância da atuação da equipe de enfermagem na triagem neonatal, seja na educação em saúde, educação continuada ou na realização dos procedimentos. Ademais, apontam o conhecimento científico insuficiente acerca da triagem neonatal como o principal dificultador para uma assistência de qualidade.

4 | DISCUSSÃO

A triagem neonatal tem o objetivo de “intervir no curso da doença, pois, desta forma, há a instituição de tratamento precoce específico e adequado, contribuindo para a diminuição ou eliminação das sequelas associadas a cada doença e, conseqüentemente, possibilita uma maior longevidade destes indivíduos” (BATISTTI *et al*, 2018). “Nesse aspecto, percebe-se que os enfermeiros apresentam dificuldades em abordar sobre a TN e sua finalidade, conceituando-se por meio de uma abordagem simples e reducionista com limitações em visualizar que se trata de uma estratégia muito além de somente oferecer detecção e tratamento de doenças” (BATISTTI *et al*, 2018).

Acerca do período ideal para a realização do teste do pezinho, “consiste entre o terceiro e quinto dia de vida, sendo possível sua realização até o 28º dia” (BATISTTI *et al*, 2018). Segundo Batistti *et al* (2018), a coleta é a partir do terceiro dia de vida porque é preciso 48h de nascimento para que ocorra a ingesta proteica suficiente para detectar de forma eficaz a fenilcetonúria, entretanto, somente a triagem neonatal não significa um diagnóstico afirmativo, é necessária a realização de outros exames. Segundo Batistti *et al* (2018), diante do estudo realizado percebeu-se a carência da sustentação teórica e da atualização de conhecimento dos enfermeiros frente às informações dadas no Manual de Normas Técnicas do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Além disso, segundo Batistti *et al* (2018), os participantes do estudo encontraram dificuldades para a ampla operacionalização da PNTN devido ao processo de gerência de todas as atividades que precisam ser realizadas na unidade de saúde.

Segundo Magalhães *et al*. (2016), a triagem neonatal realizada pela oximetria de pulso é efetiva e pode aumentar a detecção dos principais defeitos cardíacos, o teste consiste em medir a saturação de oxigênio pré e pós-ductal em recém-nascidos. “São consideradas cardiopatias congênitas graves aquelas nas quais a apresentação clínica decorre do fechamento ou restrição do canal arterial (cardiopatias canal-dependentes), tais como: cardiopatias com fluxo pulmonar dependente do canal arterial: atresia pulmonar e similares; cardiopatias com fluxo sistêmico dependente do canal arterial: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, coarctação da aorta críticas e similares; cardiopatias com circulação em paralelo: transposição das grandes artérias” (MEDEIROS *et al*, 2015). “A

enfermagem, na atualidade, está envolvida diretamente nesse tipo de triagem, podendo desenvolvê-la nos serviços de saúde. Daí a importância de conhecer estudos que abordem esta atividade como importante campo de atuação da enfermagem neonatal” (MAGALHÃES *et al*, 2015).

Segundo Medeiros *et al* (2015), o estudo realizado revelou que mais de 80% das enfermeiras entrevistadas sabiam determinar os parâmetros de normalidade (de acordo com o Ministério da Saúde); mais de 70% atestam que saturação periférica maior ou igual a 95% e diferença abaixo de 3% entre ambas as medidas é conceituado como padrão. “O estudo mostrou ainda que um grande número de enfermeiras sentiu dificuldades no momento de implantação do teste no serviço, uma vez que não tinha conhecimento sobre o funcionamento do mesmo e não houve treinamento para sua implantação, somado às inúmeras tarefas que já fazem parte do cotidiano do enfermeiro no setor do alojamento conjunto” (MEDEIROS *et al*, 2015).

A Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) ou “teste da orelhinha”, deve ser realizada, preferencialmente, na maternidade e no máximo ao longo do primeiro mês de vida (GRIZ *et al*, 2015). Diante disso, Griz *et al*. (2015) discorre também que é preciso a atuação de uma equipe multiprofissional nos programas de triagem neonatal auditiva para que sejam reconhecidos os indicadores de risco para a perda auditiva, otimizando a atuação dos profissionais na orientação, prevenção e apoio à reabilitação do neonato. “Os profissionais de enfermagem podem atuar em ações de promoção da saúde auditiva e prevenção da perda, orientando os pais quanto à importância de se avaliar a audição antes da alta hospitalar e de se realizar o acompanhamento audiológico quando necessário” (GRIZ *et al*, 2015).

Segundo Griz *et al*. (2015), o estudo realizado demonstrou que 84,9% dos profissionais de enfermagem não recebeu informação sobre saúde auditiva infantil durante sua formação, mesmo tendo papel fundamental na maternidade no sentido de organizar e facilitar a realização dos procedimentos de triagem pelo fonoaudiólogo, garantir que todos os neonatos sejam triados, favorecer ambiente adequado (sem ruídos) para a realização dos testes, bem como elaborar fluxograma de horários para os mesmos de modo a não interferir na rotina do serviço de neonatologia.

Já o “teste do olhinho” ou Teste do Reflexo Vermelho (TRV), que também compõe o exame físico do recém-nascido, identificar precocemente alterações oculares e previne a cegueira infantil, sendo na consulta de enfermagem puerperal um dos momentos ideais da realização do teste, assim como ainda na maternidade (RODRIGUES; CARDOSO; AGUIAR; CEZÁRIO; 2018). Existem alguns fatores de risco que levam a criança a apresentar alterações visuais como infecções intrauterinas (sífilis, rubéola, toxoplasmose e citomegalovírus), fatores hereditários; traumatismos; prematuridade; infecções urinárias; uso de medicamentos e causas idiopáticas (RODRIGUES; CARDOSO; AGUIAR; CEZÁRIO; 2018).

Em todos os artigos analisados, foram evidenciadas a necessidade de que os profissionais de enfermagem sejam capacitados adequadamente para a realização dos procedimentos feitos durante os testes e ter o conhecimento teórico sobre o tema, para que as orientações passadas sejam baseadas em evidências atuais. Com base na pesquisa de Mesquita *et al.* (2017), foi percebido que os profissionais possuem um conhecimento superficial sobre a TN, sendo assim destacada a importância de se ter uma educação permanente nos setores da saúde e uma educação continuada por parte dos profissionais para tornar sua assistência mais qualificada.

CONCLUSÃO

Dessa forma, a presente revisão de literatura destacou a relevância do conhecimento da enfermagem nos processos de triagem neonatal. Tais processos desempenham um papel vital na detecção precoce de doenças hereditárias, congênitas e metabólicas - potencialmente graves e tratáveis -, permitindo intervenções antecipadas que podem salvar vidas e melhorar a qualidade de vida dos recém-nascidos e suas famílias. A enfermagem, como parte integrante da equipe de saúde, desempenha um papel multidisciplinar e indispensável, desde a coleta adequada de amostras até a interpretação precisa dos resultados e o aconselhamento das famílias. Nesse contexto, é fundamental que os profissionais compreendam as diferentes condições triadas, as técnicas de coleta de amostras, dos métodos de análise laboratorial e das implicações clínicas dos resultados, algo que não foi encontrado de maneira sólida nos artigos analisados. Ainda são poucos enfermeiros que possuem entendimento claro e aprofundado sobre a TN, fazendo-se necessário que haja um maior direcionamento nessa área e a promoção de uma educação continuada, que englobe as inovações tecnológicas e os avanços clínicos obtidos.

REFERÊNCIAS

BATISTTI, A. C.; *et al.* **Conhecimento do enfermeiro sobre a importância e operacionalização do programa nacional de triagem neonatal.** Rev Enferm UFSM. V. 8, n. 2, p. 288-303, 2018. ISSN 2179-7692. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/28030/pdf>. Acesso em: 29 jun. 2023.

BENINCASA, T. O.; OLIVEIRA, C. B. de; ZANONI, I. H.; LIMA, S. A. O.; MARTINS, D. C. **Triagem Neonatal: a percepção teórica da equipe de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.** Rev Inst Ciênc Saúde. V. 27, n. 2, p. 109-14, 2009. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0104-1894/2009/v27n2/a002.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2023.

CARVALHO, B. M.; *et al.* **Acesso precoce à triagem neonatal biológica: articulação entre programas de ação de atenção à criança.** Rev Lat Am Enfermagem. V. 28, 2020. DOI: 10.1590/1518-8345.2938.3266. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217626/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

GRIZ, Silvana Maria Sobral, *et al.* **Triagem auditiva neonatal: necessidade de divulgação para profissionais de enfermagem.** Rev. Ciênc. Méd., Campinas 24(1): 1-10, 2015. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-833783>>. Acesso em: 20 de julho de 2023.

JAKS, Caroline Daiane Weber *et al.* **Doenças identificadas na triagem neonatal realizada em um município no sul do Brasil.** Rev. enferm. atenção saúde, p. 116-128, 2018. DOI: 10.18554/reas.v7i1.2403. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/fr/biblio-912688>. Acesso em 04 jul. 2023.

MAGALHÃES, S. S.; QUEIROZ, M. V. O.; CHAVES, E.M.C. **Cuidados da enfermagem neonatal ao bebê com cardiopatia congênita: revisão integrativa.** Online braz j nurs [internet]. V. 15, n. 4, p. 724-734, 2016. Disponível em: https://objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/5415/pdf_2. Acesso em: 29 jun. 2023.

MEDEIROS, Ana Lúcia *et al.* **Oximetria de pulso em triagem de cardiopatias congênitas: conhecimento e atuação do enfermeiro.** Cogitare Enfermagem, v. 20, n. 3, 2015. Disponível em: <https://revistas.ufrpr.br/cogitare/article/view/40941/2635>. Acesso em 04 jul. 2023.

SILVA, Bruna Maciel Ribeiro da, *et al.* **Atuação de enfermagem frente a coleta do teste do pezinho. revisão sistemática da literatura.** Brazilian Journal of health Review, Curitiba, v. 3, n. 6, p.19087-19097, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/21933/17503?__cf_chl_tk=VPkc1UgMmSjdweEbzbTtIDBSF4Xym4k2BJvZ_mIQ7Fho-1686950215-0-gaNycGzNCtA>. Acesso em: 20 de julho de 2023.

SILVA, Maria Paula Custódio, *et al.* **Teste do pezinho: percepção das gestantes nas orientações no pré-natal.** SciELO, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/jhhLqVqqhnPj8G5ChJ95wfR/?lang=en>>. Acesso em: 20 de julho de 2023.

FARMACOGENÉTICA ALIADA À EPIGENÉTICA NO CÂNCER INFANTIL

Data de aceite: 01/11/2023

Izabela Pereira Dall’Orto

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/9244035885836883>

Raquel Furlani Rocon Braga

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3846712826649367>

Érica Abeldt Nepomoceno

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4767569860256461>

Vingrid Caroline Vargas Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6079240845672655>

Felipe Rodrigues Paganini

Universidade Nove de Julho
São Paulo - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2923289914135077>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: O câncer é um conjunto heterogêneo de doenças que afetam crianças e adultos em diferentes proporções. Apesar de sua origem ser similar, advinda de alterações no DNA, existem diferenças nos perfis neoplásicos das diferentes idades e fases da infância, demonstrando a atuação de fatores genéticos e epigenéticos diversos. Sendo o câncer uma das principais causas de morbimortalidade infantil, a farmacogenética surge no campo da terapia oncológica individualizada, buscando integrar a compreensão desses fatores para um tratamento direcionado e mais eficaz. Além disso, a eficiência da terapia depende também da compreensão de outros fatores, como a resistência aos antitumorais. Diante desse contexto, o presente estudo visa revisar conceitos genéticos e epigenéticos

relacionados ao câncer na infância e como isso pode impactar no tratamento frente à elucidação das assinaturas genéticas tumorais.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer infantil; Epigenética; Farmacogenética.

PHARMACOGENETICS ALLIED WITH EPIGENETICS IN CHILDHOOD CANCER

ABSTRACT: Cancer is a heterogeneous group of diseases that affect children and adults in varying proportions. Despite having a similar origin, stemming from DNA alterations, there are differences in the neoplastic profiles across different ages and stages of childhood, indicating the involvement of diverse genetic and epigenetic factors. As cancer stands as a leading cause of pediatric morbidity and mortality, pharmacogenetics emerges within the realm of personalized oncology therapy, aiming to integrate the understanding of these factors for targeted and more effective treatment. Furthermore, the efficacy of therapy also relies on comprehending other factors, such as resistance to antitumor agents. Given this context, the present study aims to review genetic and epigenetic concepts related to childhood cancer and how this can impact treatment through the elucidation of tumor genetic signatures.

KEYWORDS: Childhood cancer; Epigenetics; Pharmacogenetics.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto heterogêneo de doenças cuja origem comum são alterações no DNA. Os mecanismos para sua gênese são similares em adultos e crianças, no entanto, existem diferenças em características teciduais e comportamentos biológicos com o avanço da idade, reflexos de fatores genéticos e epigenéticos que atuam no surgimento e progressão das neoplasias. (PETRILLI *et al.*, 1997)

A identificação de biomarcadores moleculares surge, nesse cenário, como mecanismo para determinação de prognóstico, detecção do câncer e direcionamento da terapia. São variantes genéticas, assinaturas epigenéticas, alterações transcricionais e assinaturas proteômicas usadas na oncologia de precisão importantes para a sobrevivência dos pacientes e que permitem a identificação de assinaturas genéticas características a determinados subconjuntos de neoplasias. (SARHADI; ARMENGOL, 2022)

Dados apontados por Force *et al.*, 2019 apresenta o câncer infantil como a nona causa de doença em crianças em um contexto global. A estimativa atual de remissão em pacientes pediátricos com câncer é de 80%, dado este que teve aumento significativo com os progressos nas pesquisas e ensaios clínicos após a década de 40 (BUTLER *et al.*, 2021). No entanto, em contrapartida houve redução da sobrevivência de crianças com a doença, até então justificada pelos efeitos tardios resultantes das terapias atuais. (BUTLER *et al.*, 2021). As estimativas de sobrevivência em 5 anos para pacientes pediátricos com câncer segundo LEONG *et al.*, 2020 foram maiores para cânceres epiteliais malignos (84,2%) e tiveram a menor taxa para tumores do SNC (44,1%). Dentre os sobreviventes, a incidência de efeitos ao longo dos anos é superior a 50%. (BUTLER *et al.*, 2021).

Dessa maneira, o determinado estudo tem como objetivo abordar e trazer relevância para a relação entre o câncer pediátrico e a epigenética em prol de agregar aos estudos em desenvolvimento dessa temática uma vez compreendida sua indiscutível importância.

2 | METODOLOGIA

Foram selecionados artigos, segundo a abordagem de cada subtópico previamente determinado com relação com o tema proposto por meio das plataformas SCIELO e PUBMED, utilizando como chave de pesquisa: “*pharmacogenetics*” AND “*pediatric cancer*”; “*childhood cancer*”; “*resistance*” AND “*childhood*” AND “*cancer*”.

Os critérios para inclusão envolveram discussão abrangente de pelo menos um dos seguintes pontos: câncer infantil e epigenética. Dentro dessa lógica, foram excluídos os artigos que não apresentavam profundidade significativa para o assunto e construção do texto.

3 | ASSINATURA GENÉTICA CARACTERÍSTICA DO CÂNCER INFANTIL

Estudos a respeito da biologia particular de tumores infantis permitiu avanços terapêuticos significativos (WEISER *et al*, 2019), de forma a demonstrar a importância dos estudos aprofundados e direcionados a essa faixa etária em específico. Uma vez que muitos tumores apresentam altos níveis de anormalidades genéticas e cromossômicas, caracterizando determinada instabilidade genômica, é possível verificar uma importância na determinação desses tumores para compreensão de mecanismos de sobrevivência celular e proliferação (SOUTHGATE *et al*, 2020).

No contexto de câncer na infância, percebe-se que a tal instabilidade está relacionada a mutações mais recorrentes relacionadas a replicação do DNA e a superexpressão de oncogenes envolvidos com a verificação da fase G1, assim como com a ausência de expressão de telomerase e relações com os genes Regulador transcricional *ATRX* e *MYCN* (SOUTHGATE *et al*, 2020).

Associado a isso, tem-se o epigenoma. Este, por sua vez, é coordenado por diversos mecanismos como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, de forma a manter o equilíbrio transcricional e a saúde da célula. Aberrações decorrentes desses mecanismos alteram o equilíbrio promovendo progressão tumoral (FETAHU; TASCHNER-MANDL, 2021). Dentro dessa lógica, alguns estudos apontam uma possível relação entre tumores na infância e a regulação positiva e à regulação negativa da expressão gênica e protéica, em que poucos deles apresentam um alvo terapêutico identificável (OLLAURI-LBÁÑEZ; ASTIGARRAGA, 2021).

As diferenças entre as respostas terapêuticas específicas entre tumores na infância e idade adulta estão possivelmente relacionadas ao fato de que o câncer pediátrico apresenta mais alterações epigenéticas, enquanto o adulto demonstra um perfil maior de

mutações genéticas (ABEDALTHAGAFI *et al.*, 2021). No contexto de tumores de SNC, por exemplo, a presença de alterações recorrentes em variantes de histonas se torna um marco a ser analisado e avaliado no desenvolvimento terapêutico (ABEDALTHAGAFI *et al.*, 2021). Nessa avaliação também são considerados fatores intrínsecos da idade como a plasticidade cerebral e bioquímica tumoral, de forma que o estudo de tumores na infância devem ser criteriosos e avaliar o contexto específico e inerente a cada idade (BRAGA *et al.*, 2022).

4 | COMPARATIVO: UMA ANÁLISE DA ASSINATURA GENÉTICA EM CÂNCER NAS DIFERENTES IDADES DA INFÂNCIA

O câncer infantil representa um grupo diversificado de tumores de diferentes características genéticas, comportamento clínico e tipo histológico, que são classificados com base em sua morfologia (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005). Em geral, as neoplasias infantis estão associadas ao sistema sanguíneo e aos tecidos de sustentação, com destaque para as leucemias, os tumores do sistema nervoso central (SNC) e os linfomas (INCA, 2023; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Entretanto, embora existam muitos tipos diferentes de câncer infantil, algumas tendências gerais podem ser observadas nas diferentes faixas etárias (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Dessa forma, a análise da assinatura genética em câncer infantil tem como objetivo identificar as mutações específicas que ocorrem nas células cancerígenas de crianças e adolescentes com idade de 0 a 14 anos (LITTLE, 1999).

I. Neoplasias fetais e neonatais

As neoplasias fetais e neonatais são aquelas detectadas durante o período gestacional ou nos primeiros meses de vida (ZAPATA-TARRÉS *et al.*, 2014). Elas são raras, representando uma pequena porcentagem de todos os tumores pediátricos, que corresponde a aproximadamente 1-2% dos casos (ESCUDERO *et al.*, 2021).

A causa do desenvolvimento dessas neoplasias é controversa e tem sido associada a alterações genéticas hereditárias ou mutações genéticas e epigenéticas adquiridas durante o desenvolvimento embrionário (SYLVESTER *et al.*, 2018; YIU; LI, 2015). Além disso, diversas anomalias genéticas congênitas, como a síndrome de Noonan, síndrome de Down e a síndrome de Beckwith-Wiedemann, estão associadas a predisposição de câncer neonatal (CHINTON *et al.*, 2019; PENNELLA *et al.*, 2018; BORJAS; MENDEZ, 2023).

Os principais tumores para essa faixa etária incluem teratomas extracranianos, neuroblastoma, tumores de partes moles, leucemia, tumores do SNC, tumores renais e hepáticos (ALAMO *et al.*, 2011).

Os teratomas extracranianos podem se desenvolver a partir de células dos três folhetos germinativos, sendo sua maior incidência na região sacrococcígea (CASS, 2021). A análise genômica de teratomas sacrococcígeos (TSC) apresentou baixa carga mutacional, indicando que o início e a progressão dessa neoplasia não estão associada a mutações condutoras (PHI, 2021). Sua origem tem sido relacionada a reprogramação epigenética das células germinativas, polimorfismos ou ganhos de mutações (PHI, 2021).

O desenvolvimento de neuroblastoma, um câncer do sistema nervoso simpático, é decorrente de alterações, como mutação, amplificação, deleção e rearranjo, nos genes *MYCN*, *ALK*, *ATRX*, *TP53*, *TERT*, e das vias *RAS/MAPK* e *TERT*, além de alterações no número de cópias e aberrações cromossômicas numéricas e segmentares. A progressão dessa neoplasia sofre, além disso, influência de fatores epigenéticos, de modo que, tanto o diagnóstico quanto o tratamento devem ser avaliados com base nos perfis de metilação do DNA, composição e/ou arquitetura da cromatina, que podem estar alteradas, padrões interrompidos de modificações pós-traducionais de histonas e expressão aberrante de RNAs não codificantes. (FETAHU; TASCHNER-MANDL, 2021)

Nessa faixa etária, também foram observados tumores renais, em menor proporção, cuja frequência foi reduzida nas idades mais avançadas. Desses, o mais frequente é o nefroma mesoblástico, um tumor benigno cujo prognóstico é mais severo para neonatos do que fetos. A variante celular associada à maioria dos casos surge de um rearranjo gênico e da fusão sequencial em *ETV6* a *NTRK3*, nos cromossomos 12p13 e 15q25. (ALAMO *et al.*, 2011; CASS, 2021)

II. Câncer infantil

Os tipos de tumores recorrentes durante a infância têm incidência variável entre as faixas etárias. Enquanto no câncer neonatal o destaque é para os teratomas extracranianos e neuroblastoma (ALAMO *et al.*, 2011), em crianças de até 4 anos o que se observa é a prevalência de leucemia e tumores do SNC, sendo ainda o mais comum o neuroblastoma. Em idades de 5-9 anos e 10-14 anos, destaca-se o aumento dos casos de tumores ósseos e linfomas, sendo, ainda, o tipo de câncer mais comum a leucemia (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017).

Cheung *et al.*, 2012 realizaram um estudo comparativo das mutações genéticas em neuroblastoma entre grupos de lactantes (0 - <18 meses), crianças (18 meses - <12 anos), e adolescentes (≥ 12 anos). Observaram a prevalência de mutações somáticas em *ATRX* em adolescentes e adultos jovens (≥ 12 anos), 44% em neuroblastoma de estágio 4, ao passo que nunca detectaram alterações nesse gene em lactantes.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o tipo de leucemia pediátrica mais comum. Diversas alterações genéticas foram identificadas como precursoras de LLA, dentre as quais se destacam alterações cromossômicas numéricas e estruturais. Hiperploidia e translocação em $t(12;21)(p13;q22)$, $t(1;19)(q23;p13)$, $t(9;22)(q34;q11)$, com consequente

fusão dos genes ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 e BCR-ABL1, respectivamente, são as alterações genéticas mais frequentes. A transformação leucêmica, no entanto, é dependente de alterações epigenéticas, principalmente, metilação do DNA, acetilação de histonas e regulação por microRNAs (NAVARRETE-MENESES; PÉREZ-VERA, 2017).

5 | RESISTÊNCIA NO CÂNCER NA INFÂNCIA

A assinatura genética das neoplasias infantis é uma importante característica associada à resistência das células cancerosas aos tratamentos convencionais (YADAV *et al.*, 2016). Os mecanismos tumorais promotores desse cenário podem se manifestar após o início do tratamento ou se expressar antes, através da atuação de fatores inerentes à doença, que se ilustram na genética (CHAN *et al.*, 1995).

A resistência às terapias anti-neoplásicas pode ser dividida em duas categorias: extrínseca, que envolve baixa efetividade dos tratamentos ao falharem na atuação em sua forma ativa sobre o alvo molecular, ou intrínseca, a qual estão associados vários processos que provém da própria célula tumoral (FRUCI *et al.*, 2016). Em uma abordagem mais específica à resistência intrínseca, é válido ressaltar alguns dos mecanismos pelos quais ela se desenvolve, os quais, em grande maioria, possuem conexão estreita à genética, uma vez que os eventos moleculares dependem de proteínas que, por sua vez, são vinculadas ao perfil de expressão gênica (KUTTESCH, 1996).

De início, discute-se acerca do metabolismo alterado dos fármacos antitumorais, mecanismo pelo qual a variabilidade genética das enzimas que metabolizam o medicamento impede a transformação de um precursor no princípio ativo, portanto, tornam-se menos eficazes de acordo com o perfil de expressão dessas proteínas (SHAH, 2019). Outro mecanismo importante é o controle do efluxo dos quimioterápicos nas células-alvo, que é mediado nos cânceres pediátricos, principalmente, pela glicoproteína P. Essa proteína tem sua ativação promovida por vias oncogênicas e sua superexpressão ocasiona maior excreção do fármaco, o que confere resistência (CHAN *et al.*, 1995).

Ademais, as vias que coordenam as respostas a danos ao DNA, quando obtêm mutações de inibição de suas proteínas mediadoras ou silenciamento genético dessas, se tornam inviabilizadas para a indução da apoptose, portanto, a morte da célula tumoral pelo fármaco se torna, mais uma vez, dificultada (SHAH, 2019). Outra alteração que ocorre frequentemente é no gene que codifica os receptores de glicocorticóides, muito utilizados na terapia adjunta aos quimioterápicos. A mutação, polimorfismo ou variações epigenéticas nesse gene são alguns dos responsáveis por modificar a resposta à citotoxicidade de medicamentos, além de poder afetar a atividade transcricional de outros fatores por meio de interações proteína-proteína, logo, têm ação na proliferação celular do câncer e mecanismos de resistência (JEDRASZEK *et al.*, 2022). Além desses processos descritos, alguns outros podem ser citados, a exemplo da regulação da expressão de microRNA,

atuação de células-tronco carcinogênicas, ativação da telomerase, regulagens anormais de alvos de terapias imunológicas, mutações na tirosina quinase e efeitos do microambiente tumoral, como hipóxia, privação de glicose, aumento de pH e moléculas inflamatórias (GUIHO *et al.*, 2015; MCNEER *et al.*, 2019; SHAH, 2019;).

De maneira geral, a exposição à quimioterapia pode dar origem a rearranjos genômicos e mutações, selecionando, dessa forma, clones genéticos que possuem as alterações na assinatura genética que propiciam a sobrevivência da célula cancerígena, simultaneamente à inativação de clones que são sensíveis ao tratamento, dando continuidade à doença (MCNEER *et al.*, 2019). Em suma, uma variação genética pode afetar a atividade de proteínas que possuem efeitos em vias patológicas, alterando, desse modo, o comportamento celular diante dos tratamentos existentes (JEDRASZEK *et al.*, 2022).

Além disso, dentre as aberrações genômicas encontradas em posições específicas de cromossomos, a depender do tipo de neoplasia que se refere, há a possibilidade de ocorrência de eventos de variação no número de cópias, intimamente relacionados com a promoção de resistência para os cânceres pediátricos. A partir disso, a designação da presença desse tipo de variação genética é, potencialmente, um meio para a verificação de grupos populacionais que apresentariam resistência já durante o diagnóstico, funcionando como um biomarcador, permitindo assim uma avaliação individual e, portanto, maior índice de sucesso na terapia (CHENG *et al.*, 2019). Sendo assim, caracterizar a assinatura genética como forma de prognóstico pode ser benéfico aos pacientes. No entanto, trata-se de uma tarefa difícil, tendo em vista que, para grande parte dos cânceres pediátricos, são contabilizados mais de cem genes envolvidos na promoção da resistência (MINTZ *et al.*, 2005).

Desse modo, contemplando que o surgimento de mecanismos promotores da resistência tumoral ainda não é completamente esclarecido, buscam-se novas artefatos para que seja possível identificar e quantificar a expressão genética característica de cânceres infantis resistentes, a fim de conceder perspectivas no desenvolvimento de biomarcadores para facilitar o diagnóstico bem como de agentes terapêuticos minuciosamente específicos, associados a uma terapia multimodal a fim de se obter progressos no desfecho clínico para os pacientes pediátricos (KUTTESCH, 1996).

6 | FARMACOGENÉTICA E AS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER PEDIÁTRICO

Os avanços no tratamento do câncer pediátrico levaram ao aumento da porcentagem de crianças e adolescentes em remissão (INCA, 2023). Apesar disso, a quimiorresistência e a toxicidade associada aos tratamentos convencionais são responsáveis pelas taxas de mortalidade entre os pacientes pediátricos de câncer (GAÁL, 2022).

Existem ainda outros aspectos a serem considerados no contexto do tratamento de câncer pediátrico. No tratamento de tumores cerebrais, o desenvolvimento cerebral ainda está em conclusão, de modo que é preciso se atentar para que o tratamento não afete o desenvolvimento normal do cérebro, o que causaria efeitos gravíssimos a longo prazo. Por essa percepção, observa-se um número inferior de desenvolvimento de terapias voltadas ao câncer infantil, uma vez que resultados a longo prazo e efeitos colaterais precisam ser analisados de maneira mais criteriosa (OLLAURI-LBÁÑEZ; ASTIGARRAGA, 2021).

Diante desse cenário, a farmacogenética (PGx) surge como ferramenta para adequação do melhor tratamento disponível a cada paciente, visando maximizar a eficácia e diminuir a toxicidade e os efeitos tardios (OLIVEIRA *et al.*, 2021). A PGx é responsável por estudar como as variações genéticas individuais podem alterar a resposta de um indivíduo aos medicamentos. Essa alteração está relacionada ao DNA constitutivo de cada paciente (QUIÑONES *et al.*, 2017).

No contexto do câncer infantil, a PGx pode ser influenciada por variantes genéticas tumorais somáticas e polimorfismos de nucleotídeo único, dentre esses os que mais se destacam são inserções, deleções, variações no número de cópias genéticas e repetições genômicas. (OLIVEIRA *et al.*, 2021)

Outras mudanças no padrão de expressão gênica, como as alterações epigenéticas, são marcadores que podem ser aplicados na predição de quimiorresistência e estratificação de risco (GAÁL, 2022). A metilação do DNA na posição C₅ em resíduos de citosina é um mecanismo de silenciamento epigenético, estabilizado por DNA metiltransferases (DNMTs), a metilação aberrante de ilhas CpG é característica da carcinogênese. Acetilação, fosforilação, metilação e ubiquitinação em histonas são modificações epigenéticas bem definidas, assim como alterações em microRNAs (XU *et al.*, 2021).

As principais alterações genéticas em casos de LLA pediátrica são aneuploidia cromossômica, mutações pontuais e rearranjos, associados à metilação aberrante do DNA (XU *et al.*, 2021). Outros marcadores são mutações de oncohistona em tumores cerebrais e ósseos e em *SETD2* no carcinoma de células renais de células claras (GAÁL, 2022). Em neuroblastomas é analisada a presença de genes no tumor, dentre esses *ABL1*, *BCR*, *PML* e *RARA* (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Em conclusão, é possível notar a relevância do estudo epigenético entre as neoplasias pediátricas. Em geral, as alterações genéticas - mutações em genes como *MYCN*, *ALK*, *ATRX*, *TP53* - não são suficientes para a promoção e manutenção do câncer nessa faixa etária, sendo necessárias a ocorrência de alterações epigenéticas para tal, como metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes. O estudo dessas alterações corrobora para a compreensão de outros fatores como os mecanismos tumorais promotores de resistência às terapias convencionais e permite a individualização da terapia.

REFERÊNCIAS

- ABEDALTHAGAFI, Malak *et al.* **Epigenomics and immunotherapeutic advances in pediatric brain tumors.** NPJ Precision Oncology, v. 5, n. 1, p. 34, 2021.
- ALAMO, Leonor *et al.* **Congenital tumors: imaging when life just begins.** Insights into imaging, vol. 3, p. 2, 2011.
- BORGENVIK, Anna *et al.* **Targeting MYCN in molecularly defined malignant brain tumors.** Frontiers in oncology, v. 10, p. 626751, 2021.
- BORJAS, Mendoza Paulo A.; MAGDA D. Mendez. **Beckwith-Wiedemann Syndrome.** StatPearls, StatPearls Publishing, 6 February 2023.
- BRAGA, Raquel Furlani Rocon *et al.* **Importância Dos Estudos Genéticos Para A Compreensão Da Singularidade Do Tratamento Dos Gliomas Pediátricos De Alto Grau.** Pesquisas E Avanços Em Genética E Biologia Molecular, p. 54. 2022.
- BUTLER, Erin *et al.* **Recent progress in the treatment of cancer in children.** CA: a Cancer Journal for Clinicians, v. 71, n. 4, p. 315-332, 2021.
- CASS, Darrell L. **Fetal abdominal tumors and cysts.** Translational pediatrics, vol. 5, p. 10, 2021.
- CHAN, H S *et al.* **Multidrug resistance in pediatric malignancies.** Hematology/oncology clinics of North America, vol. 9, p. 275-318, 1995.
- CHENG, Lijun *et al.* **Integration of genomic copy number variations and chemotherapy-response biomarkers in pediatric sarcoma.** BMC medical genomics, vol. 12, p. 23, 2019.
- CHEUNG, Nai-Kong V. *et al.* **Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma.** JAMA, vol. 10. p. 307, 2012.
- CHINTON, Josefina *et al.* **Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina.** Archivos argentinos de pediatría, vol. 5, p. 117, 2019.
- Escudero, A. *et al.* **Genetic predisposition to fetal and neonatal cancer.** Clin Transl Oncol. vol. 6, p. 23, 2021.
- FETAHU, Irfete S.; TASCHNER-MANDL, Sabine. **Neuroblastoma and the epigenome.** Cancer and Metastasis Reviews, v. 40, n. 1, p. 173-189, 2021.
- FORCE, Lisa M. *et al.* **The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017.** The Lancet Oncology, v. 20, n. 9, p. 1211-1225, 2019.
- FRUCI, Doriana *et al.* **“Drug Transporters and Multiple Drug Resistance in Pediatric Solid Tumors.”** Current drug metabolism vol. 17, p. 308-16, 2016.
- GAÁL, Zsuzsanna. **Targeted Epigenetic Interventions in Cancer with an Emphasis on Pediatric Malignancies.** Biomolecules vol. 13, p. 61, 2022.

GUIHO, Romain *et al.* **TRAIL-based therapy in pediatric bone tumors: how to overcome resistance.** Future oncology (London, England), vol. 11, p. 535-42, 2015.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer.** – Rio de Janeiro: INCA, 2023.

Instituto Nacional do Câncer. INCA. **Tipos de Câncer: Câncer infantojuvenil.** Modificado em janeiro de 2023. [Acesso em 15 Jun 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>.

JĘDRASZEK, Krzysztof *et al.* **Resistance Mechanisms in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.** International journal of molecular sciences, vol. 6 p. 23, 2022.

KUTTESCH, J F Jr. **Multidrug resistance in pediatric oncology.** Investigational new drugs, vol. 14, p. 55-67, 1996.

LEONG, Elvynna *et al.* **Childhood Cancer Survival in Brunei Darussalam.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, v. 21, n. 11, p. 3259, 2020.

LITTLE, J. 1999. **Epidemiology of Childhood Cancer IARC Scientific Publications 149.** Lyon: International Agency for Research on Cancer.

MCNEER, Nicole A. *et al.* **Genetic mechanisms of primary chemotherapy resistance in pediatric acute myeloid leukemia.** Leukemia, vol. 8. p. 33, 2019.

MINTZ, Michelle B. *et al.* **An expression signature classifies chemotherapy-resistant pediatric osteosarcoma.** Cancer research, vol. 5, p. 65, 2005.

NAVARRETE-MENESES, María del Pilar; PÉREZ-VERA, Patricia. **Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda.** Boletín Médico del Hospital Infantil de México, vol. 74, p. 243-264, 2017.

Olivera, Gladys G *et al.* **Pharmacogenetics in Neuroblastoma: What Can Already Be Clinically Implemented and What Is Coming Next?.** International journal of molecular sciences, vol. 18, p. 22, 2021.

OLLAURI-IBÁÑEZ, Claudia; ASTIGARRAGA, Itziar. **Use of antiangiogenic therapies in pediatric solid tumors.** Cancers, v. 13, n. 2, p. 253, 2021.

PENNELLA, Carla L. *et al.* **Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down.** Archivos argentinos de pediatría, vol. 4, p. 116, 2018.

PETRILLI, A. S. *et al.* **Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto.** Rev. Bras. Cancerol, vol. 3, p. 43, 2022.

PHI, Ji Hoon. **Sacroccocygeal Teratoma : A Tumor at the Center of Embryogenesis.** Journal of Korean Neurosurgical Society, vol. 3, p. 64, 2021.

Quiñones, Luis *et al.* **Clinical applications of pharmacogenomics.** Revista medica de Chile, vol. 4, p. 483-500, 2017.

- SARHADI, V. K.; ARMENGOL, G. **Molecular Biomarkers in Cancer**. Biomolecules. vol. 8, p. 12, 2022.
- SHAH, Nilay. **Dodging the bullet: therapeutic resistance mechanisms in pediatric cancers**. Cancer drug resistance (Alhambra, Calif.), vol. 3, p. 428-446, 2019.
- SOUTHGATE, Harriet ED *et al.* **Targeting the DNA damage response for the treatment of high risk neuroblastoma**. Frontiers in oncology, v. 10, p. 371, 2020.
- STELIAROVA-FOUCHER, Eva *et al.* **International Classification of Childhood Cancer, third edition**. Cancer, vol. 103, p. 7, 2005.
- STELIAROVA-FOUCHER, Eva *et al.* **International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study**. The Lancet. Oncology, vol. 6, p. 18, 2017.
- SYLVESTER, Dianne E. *et al.* **Investigation of clinically relevant germline variants detected by next-generation sequencing in patients with childhood cancer: a review of the literature**. Journal of medical genetics, vol. 12, p. 55, 2018.
- WEISER, Daniel A. *et al.* **Progress toward liquid biopsies in pediatric solid tumors**. Cancer and Metastasis Reviews, v. 38, p. 553-571, 2019.
- XU, Huan *et al.* **Genetic and Epigenetic Targeting Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia**. Cells vol. 12, p. 10, 2021.
- YADAV, Babasaheb D *et al.* **Heterogeneity in mechanisms of emergent resistance in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia**. Oncotarget vol. 37, p. 7, 2016.
- YIU, T. T.; LI, W. **Pediatric cancer epigenome and the influence of folate**. Epigenomics, vol. 6, p. 7, 2015.
- ZAPATA-TARRÉS, Marta *et al.* **Neoplasias malignas en el neonato**. Boletín médico del Hospital Infantil de México, vol. 5, p. 71, 2014.

UM OLHAR ATUAL SOBRE A ENFERMAGEM EM ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Data de aceite: 01/11/2023

Ana Carolina Paiva Coutinho

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2635062272978955>

Aymê Simões Janes

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8458109487700362>

Luana da Silva Ferreira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3239130873031267>

Mariana de Oliveira Liro Brunorio

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/3038413880609586>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: Ao avaliar o panorama histórico da enfermagem no Brasil e sua atuação na área da genética percebe-se que o enfermeiro está ambientado com a assistência nesse espaço desde a década de 90. Com o aumento das oportunidades de especialização profissional, a genética e a genômica vêm se destacando atualmente, principalmente através do aconselhamento genético. Este estudo visa compreender a situação atual da enfermagem em relação ao aconselhamento genético. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando 5 artigos, por meio dos critérios de inclusão: responder à pergunta norteadora; em todos os idiomas; e publicados nos últimos 5 anos, através dos descritores “Nursing” OR “Nurse’s Role” AND “Genetic Counseling”. A atuação do enfermeiro conselheiro genético sofre embates para a preparação profissional no momento da prestação da assistência, por conta da falta de integração da genética e genômica no

currículo acadêmico e do curto período da implantação da enfermagem genética no Brasil. São poucas as publicações sobre aconselhamento genético em enfermagem. Além disso, no Brasil essa especialidade ainda tem se desenvolvido de forma lenta, sem acompanhar as novas tecnologias em genética.

PALAVRAS-CHAVE: Genética; Aconselhamento genético; Enfermagem; Atuação da enfermagem.

A CURRENT LOOK AT NURSING IN GENETIC COUNSELING

ABSTRACT: Evaluating the historical panorama of nursing in Brazil and its performance in the area of genetics, it can be seen that nurses have been providing assistance in this field since the 90s. With the increase in opportunities for professional specialization, genetics and genomics have come currently standing out, mainly through genetic counseling. This study aims to understand the current situation of nursing in genetic counseling. This is an integrative literature review, using 5 articles, through the inclusion criteria: answering the guiding question; in all languages; and published in the last 5 years, using the descriptors “Nursing” OR “Nurse’s Role” AND “Genetic Counseling”. The role of the genetic counselor nurse suffers from conflicts for professional preparation at the time of providing assistance, due to the lack of integration of genetics and genomics in the academic curriculum and the short period of implantation of genetic nursing in Brazil. There are few publications on genetic counseling in nursing. Furthermore, in Brazil, this specialty has been developing slowly, without keeping pace with new technologies in genetics.

KEYWORDS: Genetic; Genetic counseling; Nursing; Nurse’s role.

1 | INTRODUÇÃO

Genética e genômica

A genética é um campo das ciências biológicas que estuda a morfologia, fisiologia e características condutoras ou bioquímicas dos seres vivos que são transmitidas, de maneira hereditária, geradas e expressadas, sofrendo a influência das condições ambientais diferentes em cada espaço (COFEN, 2014). Já a genômica, segundo Lopes-Júnior, é a ciência responsável pelo estudo dos genomas, que se configuram pelo conjunto completo de genes que constituem o DNA (ácido desoxirribonucleico) de algum organismo e suas funções, além de englobar as interações entre si e com ambientes interno e externo (LOPES-JÚNIOR, 2021).

Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é um processo que busca auxiliar pessoas a conhecer, compreender e adaptar-se às implicações ou repercussões advindas de condições genéticas, integrando a interpretação do histórico familiar e médico para analisar a possibilidade de ocorrência e/ou recorrência da condição; ensinar acerca das formas de prevenção, métodos

de testagem, gestão da síndrome, informações sobre a herança genética, recursos e pesquisa; além de acolher e aconselhar o indivíduo com o objetivo de promover informação para a tomada de escolhas e adaptação a condição ou risco (ABACAN *et al*, 2019).

Um histórico da genética na Enfermagem

Em um estudo de 1962, Brantl e Esslinger, duas enfermeiras educadoras, consideradas as primeiras a abrir a discussão acerca da importância da genética para a formação e prática do enfermeiro, sugeriram a implementação da disciplina no currículo da profissão. Na mesma década, enfermeiros que já atuavam promovendo serviços ligados à genética escreveram sobre suas experiências e a importância da contribuição da enfermagem para a área - especialmente na saúde comunitária e na enfermagem materno-infantil. Entretanto, esse primeiro esforço de valorização e empoderamento da profissão na área não foi levado em consideração, fazendo com que, nas décadas seguintes, permanecesse o cenário de carência de letramento científico em genética na maioria dos currículos de enfermagem. (ABRAHÃO, 2000; THOMPSON; BROOKS, 2011).

Um marco importante para a mudança de tal cenário e para a prática regulamentada do profissional de enfermagem em genética foi a criação, por um pequeno grupo de oito enfermeiros, da Sociedade Internacional dos Enfermeiros Geneticistas (ISONG), em 1988, que definiu pela primeira vez a função do enfermeiro geneticista. Atualmente, a ISONG conta com membros em todos os continentes e estabelece, a nível internacional, o escopo da prática profissional de enfermagem com base na genética e na genômica, determinando normas e diretrizes que norteiam o cuidado e níveis de competência profissional. (THOMPSON; BROOKS, 2011; FLÓRIA-SANTOS *et al*, 2013)

Na década de 90, a ISONG reuniu esforços, junto a outras três organizações norte-americanas influentes voltadas à prática de enfermagem - a American Association of Colleges of Nurses (AACN), a American Nurses' Association (ANA) e a American Academy of Nursing (AAN) - para melhor preparar enfermeiros em genética e, cada uma dessas organizações publicou declaração de posicionamento ou competência. (THOMPSON; BROOKS, 2011)

Em paralelo a essa discussão, ocorria o projeto Genoma Humano, iniciado em 1990, cujo objetivo era o desenvolvimento detalhado do mapa físico e genético do genoma humano, determinando a sequência completa dos nucleotídeos do seu DNA. Após a finalização do projeto Genoma Humano, em 2003, houve uma grande disponibilização de novas informações e conhecimentos, em genética e genômica, que são essenciais na integração da prática clínica diária de enfermagem. (FLÓRIA-SANTOS; NASCIMENTO, 2006; THOMPSON; BROOKS, 2011).

Apesar de ter feito uma revisão no conteúdo curricular dos cursos de bacharelado, em 1998, incluindo a capacidade dos graduados em realizar uma avaliação de risco, com

família e história genética, a AACN só reformulou em 2008 o “The Essentials of Baccalaureate Education for Professional Nursing Practice”, documento que guia a composição e os objetivos dos currículos de formação de enfermeiros nos Estados Unidos, para considerar a todas as mudanças na complexidade da prática de enfermagem ocorridas no século XXI (FLÓRIA-SANTOS *et al*, 2013).

O documento reformulado pela AACN passou a recomendar, entre outros aspectos, que o enfermeiro:

- *seja educado nas relevantes ciências da genética, genômica, farmacogenética e farmacogenômica;*
- *aprenda sobre o impacto social das tendências genéticas e genômicas nas políticas de saúde;*
- *seja capaz de avaliar fatores protetores e preditivos, considerando os de origem genética, os quais influenciam a saúde de indivíduos, famílias, grupos, comunidades e populações;*
- *Levante história de saúde, incluindo a história familiar, com riscos genéticos, para problemas de saúde atuais e futuros;*
- *seja capaz de apreciar a evolução do conhecimento em genética e genômica, incluindo terapêuticas específicas para os clientes;*
- *reconheça a relação da genética e da genômica com a saúde, prevenção, rastreamento, diagnóstico, prognóstico, seleção de tratamento, monitoramento da eficácia do tratamento, utilizando-se do heredograma construído a partir de informações coletadas da história familiar, usando os símbolos e a terminologia padronizados para tal;*

No Brasil, a primeira enfermeira geneticista, uma docente do Setor de Medicina Fetal da Universidade de São Paulo (USP), começou a atuar em 1988, pois sentiu necessidade de ampliar seus conhecimentos para a área da genética, como forma de melhor desempenhar seu papel assistencial à população. No mesmo ano foi iniciado o aconselhamento genético de gestantes em idade avançada. Em 2000, duas enfermeiras começaram a trabalhar com pesquisa em oncologia e no estabelecimento do Registro de Câncer Familiar dentro do Departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo, em São Paulo. Já em 2002, a USP criou o Serviço de Aconselhamento Genético e Reprodutivo, que passou a ser coordenado também por uma enfermeira (ABRAHÃO, 2000; COREN-SP, 2021).

Em 2014, o COFEN lançou a resolução nº 468/2014, que reconhece a atuação do enfermeiro em Aconselhamento Genético. Em 2015, é criada a Sociedade Brasileira de Enfermagem em Genética e Genômica (SBEGG), que conseguiu titular seus primeiros dez enfermeiros especialistas na área no ano de 2020 (COREN-SP, 2021).

Atualmente, a enfermagem em genética é uma área em ascensão, com aumento das oportunidades de especialização dos profissionais e cada vez mais a inclusão da disciplina

nos currículos de formação. O desenvolvimento do Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão – Genomas Brasil, iniciado em 2020, e que tem por objetivo “estabelecer no Brasil as bases para o desenvolvimento da saúde de precisão e, em um futuro próximo, sua implementação no Sistema Único de Saúde (SUS)”, também se configura como uma oportunidade para o fortalecimento da enfermagem em genética no país nos próximos anos. (COREN-SP, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Sabendo que o aconselhamento genético é uma das principais intervenções de enfermagem dentro da área de genética, o presente estudo tem como objetivo compreender a situação atual da enfermagem em relação ao aconselhamento genético.

2 | METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão do tipo integrativa, que é uma abordagem metodológica que permite utilizar os resultados de estudos relevantes na prática e realizar uma síntese do conhecimento. Essa abordagem visa estabelecer o estado atual do conhecimento sobre um tema específico, sendo conduzida de maneira a examinar, investigar e sintetizar os resultados de estudos independentes sobre o mesmo tema.

Além do que foi mencionado, a revisão integrativa refere-se à combinação de dados provenientes da literatura teórica e empírica, abrangendo uma variedade de propósitos, como a definição de conceitos, a análise de problemas metodológicos e a revisão de teorias. Dessa forma, o impacto da utilização dessa revisão não se limita apenas ao desenvolvimento de protocolos e procedimentos, abrangendo o pensamento crítico, essencial para a prática diária. Assim, as etapas envolvidas nesse processo são: formulação de uma pergunta orientadora, busca ou seleção da literatura relevante, coleta de dados dos artigos selecionados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. (SOUZA *et al*, 2010)

Primeiramente, foram identificados os artigos por meio da busca eletrônica, a partir dos títulos e autores, sendo excluídos os duplicados. Em seguida, ocorreu a análise por título e excluídos aqueles que não responderam à questão norteadora, assim, os artigos foram selecionados para leitura na íntegra e avaliados de acordo com a questão norteadora, selecionando-os pelos seguintes critérios de inclusão: responder à pergunta norteadora; em todos os idiomas; e publicados nos últimos 5 anos. Os estudos incluídos na deveriam responder à seguinte questão norteadora: qual é o cenário atual da enfermagem no aconselhamento genético?

Foi realizada uma busca de dados de forma duplo cega independente. Pela particularidade do tema e pelo número reduzido de artigos na literatura sobre o tema, foram incluídos trabalhos científicos publicados no período de 2018 a 2023 na base de dados PUBMED e BVS, sendo que na BVS foi acessado a MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e a LILACS (Literatura Latino-Americana e do

Caribe em Ciências da Saúde). Na PUBMED, foram utilizados os descritores na língua inglesa: “Nursing” OR “Nurse’s Role” AND “Genetic Counseling”, verificados no MESH. Para a busca na BVS foram utilizados os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): “Enfermagem” AND “Aconselhamento Genético”. Assim, foi realizado um processo de seleção dos artigos encontrados dentro dos critérios estabelecidos, e está demonstrado de acordo com o protocolo PRISMA na Figura 1 e 2.

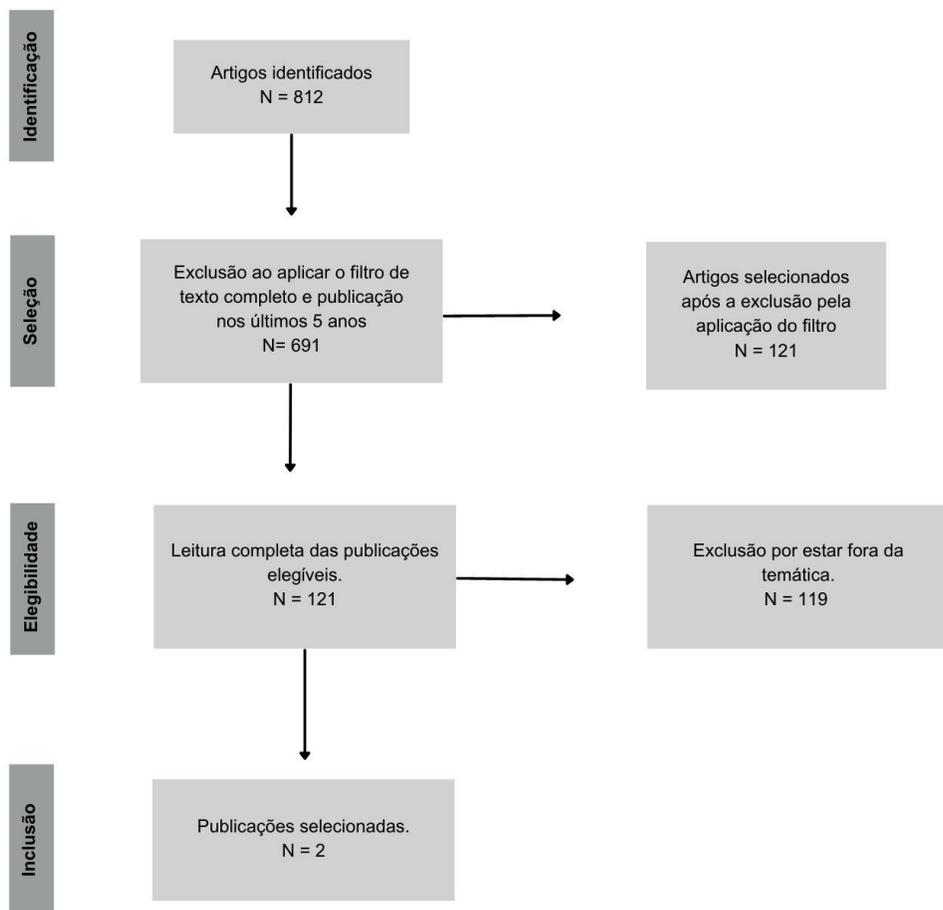


Figura 1: Processo de seleção dos artigos na base de dados PUBMED, 2023.

Fonte: Produção própria

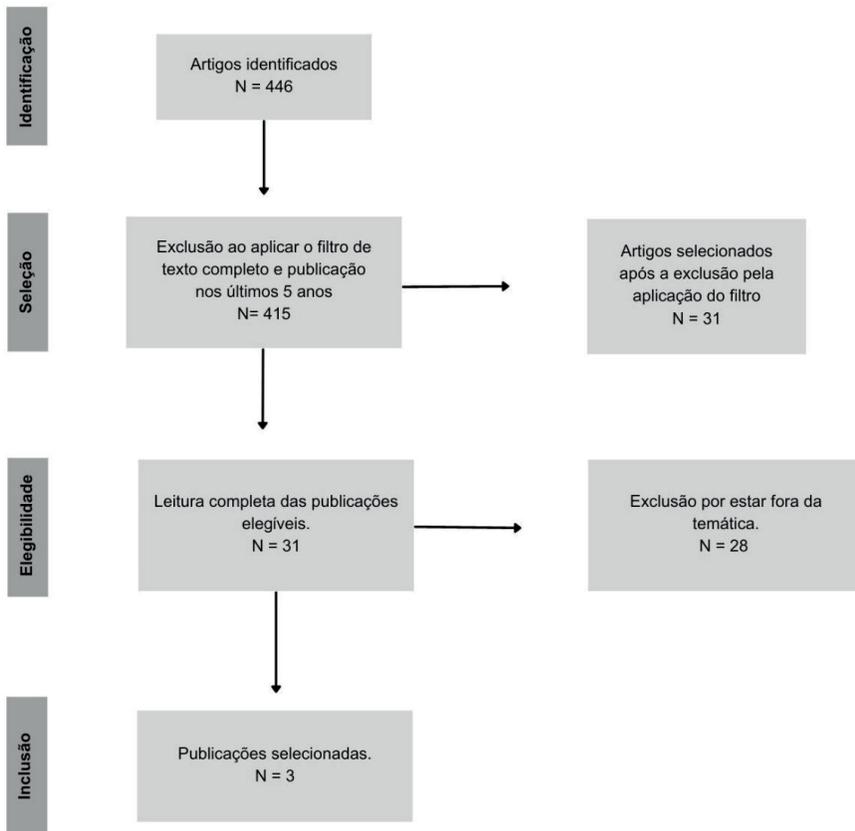


Figura 2: Processo de seleção dos artigos na base de dados BVS, 2023.

Fonte: Produção própria.

3 | DISCUSSÃO

Avaliando-se os estudos encontrados, percebe-se que a atuação do enfermeiro no aconselhamento genético se mostra influenciada por diversos fatores, como: a forma com que a profissão se relaciona com a genética enquanto disciplina durante a formação e a existência de arcabouços legais capazes de delinear as práticas de enfermagem em genética. Esses fatores se mostram variáveis entre os países, o que pode repercutir de maneira positiva ou negativa na oferta do aconselhamento genético e no acesso a ele pela população.

Situação do Aconselhamento Genético nas Américas

Quando considerado o aconselhamento genético ao redor do mundo, um estudo de Abacan *et al*, de 2019, mostrou que o maior número de profissionais desta área

está distribuído nas Américas - que contam com cerca de 5250 conselheiros. Contudo, ao se fazer um recorte deste continente, verifica-se que essa distribuição se concentra, majoritariamente, nos países da América do Norte, sobretudo EUA e Canadá, que possuem, respectivamente, em torno de 4000 e 350 conselheiros formados. Outro país que contribui para o alto contingente de conselheiros em genética é Cuba que, com cerca de 900 profissionais, se configura como o país que tem maior quantidade de profissionais distribuídos a cada milhão de habitantes, além de ser o da América Latina com o aconselhamento genético regulamentado como uma profissão.

Já em outros países latinoamericanos, incluindo o Brasil, o aconselhamento genético não é reconhecido como profissão independente, sendo considerado uma competência médica. O fato de existirem alguns profissionais formalmente treinados em aconselhamento genético, ainda que em números discretos, tem aumentado a conscientização acerca da sua necessidade, além de contribuir para a criação de espaço e demanda por seus serviços. Contudo, as limitações de treinamento e a regulamentação mínima para definir as credenciais e funções dos conselheiros culminam em reconhecimento lento do aconselhamento genético como uma profissão (ABACAN *et al*, 2019).

É válido ressaltar que, ao se considerar os profissionais com treinamento em aconselhamento genético no Brasil e em outros países latinos, são incluídas outras formações além da enfermagem, o que pode inferir na existência de poucos enfermeiros que de fato atuem na área de aconselhamento genético. Todavia, isso também mostra ligação com o histórico relativamente novo da enfermagem brasileira na genética, em contraste com outros países como EUA. O mesmo pode ser dito em relação à legislação brasileira para enfermagem em genética, que está em vias de completar apenas uma década de existência.

Legislação de Enfermagem em Genética e Genômica no Brasil

Em território brasileiro a resolução n° 570/2018 do COFEN reconhece a Enfermagem em Genética e Genômica como especialidade e a atuação do enfermeiro no aconselhamento genético é regulamentada pela resolução n° 468/2014, que se desenvolve a partir de:

- *Coleta de dados do histórico familiar do cliente por três gerações e cálculo do risco genético;*
- *Início da interpretação de exames e procedimentos presentes na triagem e diagnóstico relevante do estado em que o paciente se encontra atualmente;*
- *Avaliação e comunicação dos possíveis efeitos adversos da terapêutica e fármacos e;*
- *Contato efetivo com a equipe multiprofissional a fim de estabelecerem a melhor estratégia de enfrentamento para o indivíduo.*

Assim, os pontos gerais vinculados ao enfermeiro nesse campo de atuação giram em torno da promoção à saúde, da gestão da redução de riscos, da vigilância, do gerenciamento de planos capazes de promover comportamentos saudáveis gerando melhor bem-estar para o indivíduo e seu ciclo de convivência. Além disso, é de extrema importância assegurar uma relação interprofissional reconhecendo que existem limitações na prática do enfermeiro. (COFEN, 2014)

A Genética e a Genômica na formação dos novos enfermeiros

A expansão do conhecimento e incorporação da genômica no diagnóstico e prognóstico, tanto do indivíduo quanto de seus parentes, vem acarretando em uma maior demanda de informação dos consumidores, fazendo com que a busca por profissionais que saibam articular, de forma eficiente, o conhecimento teorizado na graduação com sua parte prática no ambiente de trabalho. (MAHON; YACKZAN, 2022)

Moreira *et al*, em 2022, realizou um estudo sobre ensino-aprendizagem da genética nas graduações que evidenciou algumas fragilidades na forma de ministração e apresentação dela em diferentes instituições, visto que para algumas a disciplina é transversal e não haveria necessidade de se ter uma matéria específica para ela, uma vez que é um assunto de caráter transversal e conversa com temas como biologia, patologia e imunologia. Outro ponto é que não há aulas práticas onde os alunos possam experienciar o atendimento nessa área da saúde, podendo muitas das vezes, dificultar a visualização da atuação profissional da disciplina fora do meio acadêmico. Essa defasagem no ensino, acarreta em profissionais despreparados para exercerem o posto de assistência à pessoas com doenças de bases genéticas.

Para além do Brasil, essa falta de integração de genética e genômica no currículo da formação em enfermagem também ocorre em outros países, como a Indonésia, conforme verificado por Setiawan, Suhunda e Setiawan, 2022, que apontam tal questão como um fator que interfere no conhecimento e na competência sobre a intervenção de aconselhamento genético.

Necessidade de atualização do profissional de enfermagem

Se, por um lado, a capacidade de realização do aconselhamento genético tem se mostrado comprometida pela formação, os avanços tecnológicos em genética seguem evoluindo, chegando a áreas não clínicas, como é o caso dos testes genômicos vendidos diretamente ao consumidor. Nesse sentido, o enfermeiro, por cumprir importante papel de educador, deve estar preparado para responder a questionamentos que possam surgir acerca dos resultados desse tipo de teste (FLOWERS; LEUTWYLER; SHIM, 2020), contribuindo não apenas para elucidar dúvidas sobre saúde, mas também para educar acerca da forma correta de se utilizar as informações obtidas.

CONCLUSÃO

A quantidade de publicações relacionadas à atuação e situação do aconselhamento genético implementado por enfermeiros é baixa, sendo que a maioria não versa especificamente sobre o tema.

Evidencia-se que há um caminhar para o desenvolvimento da enfermagem dentro da área de genética e genômica, embora este esteja ocorrendo de forma lenta e incipiente, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil, que ainda carecem de maiores incentivos para que ocorra a plena formação profissional do enfermeiro enquanto conselheiro em genética e genômica.

REFERÊNCIAS

- ABACAN, MaryAnn. **The Global State of Genetic Counseling Profession**. *European Journal of Human Genetics*. v. 27, p. 183-197, fev. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0252-x#citeas>. Acesso em: 08 jul. 2023.
- ABRAHÃO, Anelise Riedel. **A integração da genética na prática clínica do enfermeiro**. *Acta Paulista de Enfermagem*. v. 13, n. special issue 1, p. 203-206, dec, 2000. Disponível em <https://acta-ape.org/en/article/a-integracao-da-genetica-na-pratica-clinica-do-enfermeiro/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
- COFEN. **Resolução nº 468 de 17 de dezembro de 2014**. Disponível em http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-04682014_29065.html. Acesso em 11 jun. 2023.
- COFEN. **Resolução nº 570 de 13 de março de 2018**. Disponível em http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-0570-2018_61172.html. Acesso em 11 jun. 2023.
- COREN-SP: **Saiba mais sobre a atuação do enfermeiro em genética e genômica**. Coren-SP, 2021. Disponível em <https://portal.coren-sp.gov.br/noticias/saiba-mais-sobre-a-atuacao-do-enfermeiro-em-genetica-e-genomica/>. Acesso em: 11 jun. 2023.
- FLÓRIA-SANTOS, Milena. *et al.* **Atuação do enfermeiro em oncologia na perspectiva da genética e genômica**. *Texto & Contexto Enfermagem*. v. 22, n. 2, p. 526-33, abr. 2013. Disponível em <https://www.scielo.br/j/tce/a/Mk5xvGHKVWYfrmXVq3gtRjg/?lang=pt>. Acesso em 6 jun. 2023.
- FLÓRIA-SANTOS, M.; NASCIMENTO, L. C. **Perspectivas históricas do Projeto Genoma e a evolução da enfermagem**. *Revista Brasileira de Enfermagem*. v. 59, n. 3, p. 358–361, mai 2006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/reben/a/VZ4vfw7pNzt9bTqv4mg6yz/?lang=pt>. Acesso em: 11 jun. 2023.
- LOPES-JÚNIOR, Luis Carlos. **Medicina Genômica e a Enfermagem**. In: BRESCIANI Helga Regina, MARTINI Jussara Gue, MAI Lillian Denise (organizadoras). *PROENF Programa de Atualização em Enfermagem: Saúde do Adulto: Ciclo 16*. 1 ed. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2021. p. 10-62. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/353385990_Medicina_Genomica_e_a_Enfermagem_In_PROENF_Saude_do_Adulto. Acesso em: 15 jun. 2023.
- MAHON, Suzanne M.; YACKZAN, Susan. **Oncology Nurse Practitioners in Genetics: Examining Scope of Practice and Competence**. *Clinical journal of oncology nursing*. v. 26, n. 2, p.141-145, abr 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35302542/>. Acesso em: 8 jul. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE: **Genomas Brasil**. Genomas Brasil, 2021. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/decit/genomas-brasil>>. Acesso em 11 jun. 2023.

MOREIRA, Renata Postel *et al.* **Genética em Medicina e Enfermagem: percepções de profissionais de saúde envolvidos com o processo ensino-aprendizagem**. Revista Brasileira de Educação Médica. v. 46, n. 3, e. 121, out 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/rbem/a/V5FMvyHWqjV3zb5nt4H7yg/?lang=pt>. Acesso em: 8 jul. 2023.

SETIAWAN, Henri; SUHUNDA, Suhunda; SETIAWAN, Doni. **Coaching Clinic as a Strategy to Improve Knowledge and Competence of Nurses in Providing Genetic Counseling Interventions among Thalassemia Patients**. International Journal of Community Based Nursing and Midwifery. v. 10, n. 1, p. 84-85, Jan. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8724723/>>. Acesso em 08 jul. 2023.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstein, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em < https://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf >. Acesso em: 11 jun. 2023.

THOMPSON, Hilaire J; BROOKS Mirella V. **Genetics and genomics in nursing: Evaluating Essentials implementation**. Nurse Education Today. v. 31. p. 623-627. 2011. Disponível em <<https://www.sciencedirect.ez43.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S026069171000208X>>. Acesso em: 10 jun. 2023.

CAPÍTULO 6

ABORDAGEM ODONTOLÓGICA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE NEOPLASIAS BUCAIS

Data de aceite: 01/11/2023

Kély Testa Santorio

Escola Superior de Ciências da Santa
Casa de Misericórdia de Vitória
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/9470910555030910>

Mariana Fraga Loureiro

Universidade Federal Do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8029479752725706>

Cláudio Henrique Teixeira de Lima

Universidade Federal Do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2382166809191402>

Ana Beatriz Bocard Melo

Universidade Federal Do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7336389427850360>

Bianca Nicolau Spindola

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4214525719810324>

Hyago Vilvock Estevam

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória - Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/7683736424636896>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: Introdução: A neoplasia bucal é um problema de saúde pública a nível mundial, no qual os hábitos do paciente podem ser fatores de risco para potencializar sua formação. Dessa maneira, a ação do Cirurgião – Dentista (CD) é imprescindível para a detecção na fase inicial, para um melhor desfecho clínico, prognóstico e tratamento. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo estudar o papel do CD no diagnóstico do câncer de boca, e a importância desse profissional na conscientização dos riscos associados a essa patologia. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa de artigos selecionados

sobre o tema em questão. **Resultado e discussão:** Os artigos ressaltam um déficit de conhecimento, não apenas de cirurgiões dentistas mas também de médicos, em diferentes cidades do mundo, sobre a correta abordagem em relação ao câncer de boca, ressaltando a necessidade do aprimoramento dos profissionais na detecção e caracterização das lesões de câncer, e dos locais mais propensos para o aparecimento destas, observando hábitos nocivos e condições socioeconômicas menos favorecidas como fatores de alerta para o desenvolvimento da patologia. **Conclusão:** Após a análise dos artigos, mostra-se evidente a importância do Cirurgião - Dentista no diagnóstico precoce do câncer de boca e na conscientização dos pacientes acerca dos fatores de risco, além disso, é clara a necessidade de uma ação multidisciplinar, com diferentes profissionais de saúde, para oferecer o melhor e mais completo tratamento para o paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia Bucal, Odontologia, Tecnologia, Saúde Bucal.

DENTAL APPROACH FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL NEOPLASMS

ABSTRACT: Introduction: Oral neoplasia is a worldwide public health problem, in which the patient's habits can be risk factors to enhance its formation. Thus, the action of the dentist is essential for detection in the initial phase, for a better clinical outcome, prognosis and treatment. **Objective:** This work aimed to study the role of the dentist in the diagnosis of oral cancer, and the importance of this professional in raising awareness of the risks associated with this pathology. **Method:** This is a narrative review of selected articles on the topic in question. **Result and discussion:** The articles highlight a lack of knowledge, not only of dentists but also of physicians, in different cities around the world, about the correct approach to oral cancer, highlighting the need for improvement of professionals in detection and characterization of cancer lesions, and the most likely places for their appearance, observing harmful habits and less favored socioeconomic conditions as warning factors for the development of the pathology. **Conclusion:** After analyzing the articles, the importance of the dental surgeon in the early diagnosis of oral cancer and in the awareness of patients about the risk factors is evident, in addition, the need for a multidisciplinary action, with different professionals, is clear. of health, to offer the best and most complete treatment for the patient. **KEYWORDS:** Oral Neoplasia, Dentistry, Technology, Oral Health.

1 | INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2019), a cada ano, cerca de 15.190 novos casos de câncer de boca e orofaringe são identificados no Brasil. Esses números se dividem entre 11.180 casos em homens e 4.010 em mulheres, demonstrando uma prevalência duas vezes maior no sexo masculino em relação ao feminino. A escala global desse problema é impressionante, com uma incidência aproximada de 275 mil casos anuais de câncer de boca (RUSINOVCI, 2020). Além disso, embora menos comuns, diagnósticos também são realizados nos lábios, glândulas salivares menores e outras regiões, com uma idade média de detecção por volta dos 63 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023).

De acordo com informações apresentadas em “*Strategies for Management of Oral Cancer*”, é importante ressaltar que a incidência de câncer de boca em populações mais jovens pode estar ligada a fatores de risco adicionais, para além das características intrínsecas, incluindo pertencimento a estratos sociais menos privilegiados em termos educacionais e financeiros. A epidemiologia desse tipo de câncer é um tópico amplamente debatido entre os especialistas da área. As disparidades regionais na sua prevalência frequentemente decorrem de padrões de comportamento, como o tabagismo e o alcoolismo (TORRES-PEREIRA *et al.*, 2012).

As cavidades oral e orofaríngea apresentam uma grande diversidade de micro-organismos, mais de 700 espécies, que se encontram normalmente em homeostase com outros micro-organismos e o próprio hospedeiro, contudo, pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento oncológico podem desencadear modificações fisiológicas nos seus organismos, assim como impactos na sua microbiota residente (CHEN *et al.*, 2012).

Os filamentos de bactérias já identificados e com maior prevalência são Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Fusobacteria. Enquanto os gêneros de bactérias de maior predominância correspondem a *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Neisseria*, *Haemophilis*, *Lactobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium* (SAMPAIO-MAIA *et al.*, 2016). Dentro dos gêneros citados, o *Streptococcus* é mais frequente, *Streptococcus mutans* em condições favoráveis à sua proliferação podem causar cárie dentária, já que são capazes de fermentar uma grande variedade de açúcares (LE MOS *et al.*, 2019).

Outros microorganismos tais como *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Escherichia coli*, comuns no trato gastrointestinal inferior, podem acabar colonizando a cavidade oral de forma acidental, desencadeando processos infecciosos, que podem agravar o quadro já debilitado do paciente (LEÃO-VASCONCELOS *et al.*, 2015).

Ainda com o objetivo de reduzir a faixa etária dos diagnósticos e aprimorar as táticas de tratamento para essa malignidade, esforços foram direcionados para o diagnóstico precoce, com o intuito de ampliar tanto a expectativa quanto a qualidade de vida. Essas medidas buscam abordar o desafio de saúde pública que o câncer de boca se tornou. Adicionalmente, é crucial promover iniciativas educacionais voltadas para os hábitos de vida que contribuem para o desenvolvimento da doença, como dietas desequilibradas e comportamentos prejudiciais. Tais ações visam incentivar a adoção de um estilo de vida mais saudável pela população (TORRES-PEREIRA *et al.*, 2012).

Considerando a urgência em abordar essa preocupação de saúde pública, é responsabilidade do cirurgião dentista se envolver tanto na prevenção primária quanto na secundária. Isso é realizado ao implementar medidas que facilitem a identificação de indivíduos com maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença, ao mesmo tempo em que incentiva os pacientes a se submeterem a exames de rotina capazes de identificar

estágios iniciais ou lesões suspeitas. Com esse propósito, a Política Nacional de Saúde Bucal (PNSB), implementada no Brasil em 2004, tem como foco a ênfase na prevenção e no diagnóstico do câncer bucal. Após o diagnóstico, são consideradas opções como radioterapia, quimioterapia, cirurgia ou abordagens terapêuticas combinadas (PUCCA *et al.*, 2015).

Pacientes em terapia antineoplásica apresentam na maioria das vezes o sistema imunológico comprometido, além de serem acometidos pela redução do fluxo salivar, acarretando a quebra da homeostase da microbiota oral e criando um habitat mais propício a infecções, nesse ambiente tão comprometido, onde o próprio indivíduo tem receio de fazer sua higienização bucal (SILVA *et al.*, 2022).

Tal problemática pode provocar uma piora no quadro clínico do paciente e até contribuir em suspensão do tratamento antineoplásico, por isso a importância do controle do biofilme dental, para tratamentos do câncer de cabeça e pescoço. O entendimento das alterações sobre a microbiota provocada pelo tratamento contra o câncer de cabeça e pescoço pode identificar aspectos de impacto na sobrevivência do paciente, tornando sua compreensão do biofilme oral desses pacientes fundamental para auxiliar no melhor planejamento e na redução de reações adversas aos mesmos (KIM *et al.*, 2018).

O objetivo central deste artigo é destacar a taxa de incidência do carcinoma oral, tendo como base a análise de estudos selecionados, e enfatizar a importância da atuação do Cirurgião - Dentista no processo diagnóstico, bem como no encaminhamento adequado desses pacientes para centros médicos especializados.

2 | METODOLOGIA

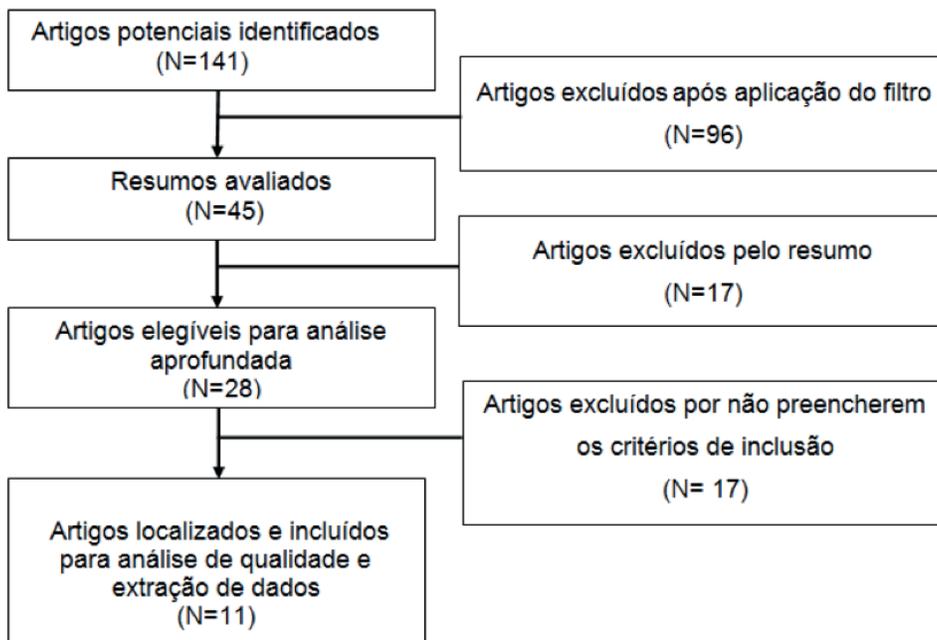
Este estudo consiste em uma revisão narrativa que se baseou em uma análise abrangente de estudos disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizadas combinações de descritores definidos pelo Descritores em Ciência da Saúde e Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), incluindo os termos: neoplasia bucal e odontologia. A pesquisa abrangeu artigos completos publicados entre 2018 e 2023, nos idiomas inglês, espanhol e português, assim como estudos observacionais, estudos de prevalência, ensaios clínicos controlados e estudos de incidência. Os assuntos principais incluídos foram: neoplasia bucal, saúde bucal e odontologia.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Essa análise enfatiza a importância da detecção precoce do câncer bucal e sublinha que o conhecimento dos profissionais odontológicos acerca dos fatores de risco, sintomas e localização dos tumores é fundamental nesse procedimento. Vários estudos indicam variações nessa compreensão entre os dentistas, o que pode resultar em demoras no

diagnóstico (KHATTAB; ELHEENY; TONY, 2019; FIDELE *et al.*, 2022). Adicionalmente, a Figura 1 ilustra o fluxo de seleção dos artigos incorporados nesta análise, juntamente com as razões para suas exclusões. O Quadro 1 abrange as principais características dos estudos incluídos neste levantamento.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

O Quadro 1 representa os dados dos artigos selecionados nesta revisão, bem como os seus principais achados.

Quadro 1. Principais características dos artigos selecionados nesta revisão.

Nº	Autor	Objetivo	País	Amostra	Tipo de estudo	Principais achados
1	GOLBURE-AN <i>et al.</i> , 2021	Avaliar o conhecimento, opiniões e práticas relacionadas à prevenção do câncer bucal e exame da mucosa oral entre dentistas na Moldávia, Bielorrússia e Armênia.	Moldávia, Bielorrússia e Armênia	3.534	Estudo transversal	A maioria dos dentistas identificou corretamente o tabaco e lesões prévias de câncer oral como fatores de risco para câncer oral.
2	FIDELE <i>et al.</i> , 2022	Avaliar o conhecimento, atitude e prática dos dentistas sobre câncer oral (CO) na República Democrática do Congo (RDC).	Congo	162	Pesquisa analítica transversal	80% dos dentistas carecem de conhecimento das etapas adequadas do exame bucal e têm um nível de prática ruim de CO (câncer oral).
3	KAZMI <i>et al.</i> , 2020	Avaliar o conhecimento, atitude e práticas (KAPs) de OSCC entre estudantes de graduação em odontologia e medicina, juntamente com clínicos gerais e especialistas de ambas as disciplinas.	Arábia Saudita	332	Estudo transversal	Observou-se que a maioria dos participantes de ambas as áreas, médica e odontológica, estava ciente do OSCC, mas os escores de conhecimento foram significativamente maiores em profissionais de odontologia em comparação com profissionais médicos.
4	JAFER <i>et al.</i> , 2020	Investigar os possíveis fatores que afetam o comportamento dos cirurgiões-dentistas em relação à realização de exames de câncer bucal como parte do exame clínico de rotina.	Arábia Saudita	32	Estudo transversal descritivo	A prática de exames de câncer bucal é um comportamento complexo que é influenciado por múltiplos fatores: conhecimento do câncer bucal, percepções, experiência, autoeficácia, controle real e outros fatores externos, como o tempo clínico oferecido por paciente.
5	KOTHAN-DARAMAN <i>et al.</i> , 2023	Explorar a associação dos marcadores inflamatórios pré-tratamento forneceu resultados muito interessantes	Índia	360	Estudo retrospectivo	Pacientes com câncer de mucosa bucal e pacientes tratados com tratamento não cirúrgico inicial tiveram pior sobrevida.
6	KHATTAB; ELHEENY; TONY, 2019	Investigar o conhecimento, a atitude e a prática dos dentistas no Alto Egito em relação ao câncer oral (CO).	Egito	424	Estudo transversal observacional	Apenas 39% se convenceram de que estavam qualificados para realizar procedimentos diagnósticos.
7	SAKAMOTO <i>et al.</i> , 2019	Analisar a influência dos índices socioeconômicos municipais nas taxas de mortalidade por câncer de boca (CB) e de orofaringe (CO) em idosos nas 645 cidades do estado de São Paulo, Brasil, nos anos de 2013 a 2015.	Brasil	645	Estudo ecológico	As desigualdades socioeconômicas das cidades influenciam nas taxas de mortalidade por CB (câncer de boca) e CO (câncer de orofaringe) em idosos.

8	VALDEZ; BRENNAN, 2018.	Explorar a relação dos impactos do câncer de boca e a qualidade de vida	Estados Unidos	62	Estudo analítico	Os impactos do câncer de boca estão intimamente relacionados a qualidade de vida do indivíduo, atingindo desde impacto financeiro a psicosocial
9	COSTA, 2020.	Estudar a frequência, características clínicas e características demográficas que acometem a região oral e maxilofacial	Brasil	1066	Estudo transversal	Os tumores foram mais encontrados em mulheres do que em homens (62,8%) e a maioria das lesões eram pápulas e nódulos, sendo a língua, o sítio mais afetado como extraósseo e mandíbula para intraósseo.
10	CAMPOS DE ARAÚJO; ARAÚJO JÚNIOR; MOREIRA VIEIRA, 2019	Estudar um caso de carcinoma in situ e abordar as vantagens do diagnóstico precoce	Brasil	1	Estudo transversal	O carcinoma epidermóide é o tipo histológico mais comum (90 a 95% do total de casos de cabeça e pescoço).
11	MAVEDAT-NIA <i>et al.</i> , 2023.	Analisar os conhecimentos dos cirurgiões dentistas do Canadá, envolvendo características de treinamento, conhecimento acerca desse tipo de câncer e práticas de triagem	Canadá	650	Estudo transversal	Em toronto, quase todos os dentistas estão qualificados para realizarem triagem de câncer oral, porém observou-se falta a correta instrução acerca da problemática do álcool e do tabaco

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

De acordo com um estudo realizado por Golburean *et al.* (2021), constatou-se que apenas 40,0% dos dentistas possuíam conhecimento adequado para identificar a língua como um dos locais mais comuns para o câncer bucal. Além disso, menos de 30% dos dentistas foram capazes de identificar corretamente a borda da língua como um local comum para o câncer oral. Essa falta de habilidade pode estar relacionada à ausência de treinamento, conhecimento e experiência dos dentistas na realização do exame da mucosa oral (GOLBUREAN *et al.*, 2021).

Esses resultados sugerem que a implementação de programas de educação continuada e treinamento para os CDs pode ser fundamental para abordar as deficiências de conhecimento e as limitações práticas relacionadas ao rastreamento, prevenção e detecção precoce do câncer bucal (FIDELE *et al.*, 2022).

Nesse contexto, Noro *et al.* (2017) realizaram um estudo que avaliou a participação dos Cirurgiões-Dentistas em atividades educativas promovidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, relacionadas ao câncer de boca. Os resultados revelaram que 93,4% dos dentistas pesquisados relataram ter participado dessas atividades educativas.

Portanto, a implementação de programas educativos contínuos, semelhantes aos realizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, pode desempenhar um papel importante na atualização do conhecimento dos dentistas sobre o câncer bucal, melhorando suas habilidades de detecção precoce, rastreamento e prevenção da doença.

Outro estudo revelou que a conscientização sobre o câncer bucal era maior entre os profissionais da odontologia em comparação com os médicos. Enquanto mais de 80% dos participantes odontológicos estavam cientes dos fatores de risco associados ao carcinoma espinocelular oral (OSCC), menos de 80% dos médicos tinham conhecimento desses fatores (KAZMI *et al.*, 2020).

Um aspecto importante a ser destacado é a necessidade de melhorias na prática de exames de câncer bucal. Estudos indicaram que muitos dentistas não possuem familiaridade com as etapas adequadas do exame físico bucal e têm baixo nível de conhecimento sobre características clínicas e procedimentos diagnósticos relacionados ao câncer bucal (FIDELE *et al.*, 2022). Fatores como falta de experiência, confiança e tempo clínico adequado podem contribuir para a subnotificação do câncer bucal (JAFER *et al.*, 2020).

Em relação à ocorrência de lesões suspeitas de serem cancerígenas, um estudo constatou que dos 121 profissionais entrevistados, 77,7% relataram ter vivenciado casos desse tipo, ressaltando a importância do conhecimento para um diagnóstico precoce e correto. No entanto, quando se trata da realização de biópsias, apenas 43% dos profissionais se consideravam aptos a realizá-las nas Unidades de Saúde da Família (NERO *et al.*, 2017).

Os resultados indicam que há pouca atenção dada à educação da população sobre os sintomas e fatores de risco do câncer bucal, assim como aos benefícios de um exame bucal. Embora exista um programa da Secretaria Municipal de Saúde voltado para a doença, é necessário um maior refinamento, incluindo exames odontológicos periódicos de rotina e informações públicas mais eficazes (NERO *et al.*, 2017).

Nesse sentido, a pouca atenção dada à população, afeta sobretudo a população carente. A relação entre baixa condição socioeconômica e o desenvolvimento de câncer de boca e de orofaringe têm sido estabelecida como um determinante significativo. Essa associação se origina de fatores que incluem acesso limitado a cuidados de saúde, maior exposição a agentes carcinogênicos presentes no ambiente, deficiências nutricionais e aumento do consumo de tabaco e álcool.

Acesso restrito aos serviços de saúde e limitada compreensão do autocuidado de saúde são desafios frequentemente enfrentados por indivíduos socialmente desfavorecidos com baixa condição socioeconômica. Essa população tem dificuldades em obter atendimento médico regular e muitas vezes carece de compreensão sobre a importância do seu papel na gestão da própria saúde. Além disso, é observada uma menor conscientização sobre o câncer de boca entre os idosos em comparação com a população em geral.

A ampla disponibilidade de iniciativas de sensibilização, aliada a uma intervenção proativa e preventiva, tem o potencial de engendrar uma sensibilização mais profunda entre a demografia economicamente desfavorecida, que é especialmente suscetível. Consequentemente, esse esforço conjunto pode surtir o efeito desejado de mitigar as taxas de mortalidade associadas a patologias neoplásicas.

Apesar dos avanços nos tratamentos e diagnósticos, o câncer oral continua apresentando resultados clínicos desfavoráveis, com a mortalidade frequentemente relacionada à falta de controle da lesão primária, linfonodos regionais e metástases à distância. Um estudo realizado demonstrou que a combinação do estadiamento clínico com a análise citomorfológica pode ser uma abordagem mais específica para o prognóstico do câncer oral (PANDYA; NATARAJAN, 2023). É importante ressaltar que o diagnóstico precoce desempenha um papel fundamental na melhoria dos desfechos clínicos.

Ao analisar subconjuntos específicos, como a mucosa bucal, observou-se que a maioria dos pacientes apresentava doença em estágio avançado, assim como aqueles com câncer de língua, o que pode estar diretamente relacionado ao diagnóstico tardio. Além disso, verificou-se que os pacientes com câncer de língua apresentavam maior taxa de mortalidade por causa específica em comparação com aqueles com câncer em outras regiões da boca. Esses resultados destacam a importância da incorporação da cirurgia inicial no tratamento de cânceres orais em estágio inicial e como parte do protocolo de tratamento multimodal em casos de cânceres orais em estágio avançado (KOTHANDARAMAN *et al.*, 2023).

No estudo de KHATTAB; ELHEENY; TONY (2019) foi constatado que os dentistas possuíam um alto conhecimento sobre os fatores de risco do câncer oral. A maioria deles reconheceu que o tabagismo, o consumo de álcool e o histórico familiar são fatores de risco importantes. Além disso, mais de 80% dos dentistas mencionaram o HPV, dentaduras mal ajustadas, exposição ao sol e consumo de bebidas quentes e alimentos como fatores de risco (KHATTAB; ELHEENY; TONY, 2019)

No entanto, a avaliação prática dos participantes revelou que apenas 26,5% das condutas dos dentistas eram consideradas boas. A triagem de rotina da mucosa oral e o exame de linfonodos foram realizados por uma porcentagem ainda menor. Esses resultados indicam que a prática de triagem oral de rotina entre os dentistas é insuficiente. Essa falta de conhecimento e prática adequada representa uma ameaça real para a prevenção e detecção precoce da doença, resultando em uma carga maior do câncer oral (KHATTAB; ELHEENY; TONY, 2019)

O estudo realizado por KHATTAB; ELHEENY; TON (2019) enfatiza a necessidade de implementar programas de educação e treinamento contínuos, como palestras, cursos ou workshops, em parceria entre universidades e o Ministério da Saúde. Essas iniciativas têm como objetivo aprimorar o conhecimento e a prática dos dentistas no diagnóstico precoce e prevenção do câncer oral, que representa um desafio significativo para a saúde pública.

Por meio da educação, exames de rotina e encaminhamentos adequados, os dentistas desempenham um papel crucial na redução do impacto do câncer bucal na população.

Além disso, a conscientização sobre os sinais e sintomas do câncer bucal e a importância dos cuidados odontológicos regulares são fundamentais para a saúde bucal e geral. A odontologia desempenha um papel importante na detecção precoce do câncer de boca. Durante os exames dentários de rotina, os profissionais de odontologia devem ser treinados para identificar sinais e sintomas suspeitos, como úlceras que não cicatrizam, manchas vermelhas ou brancas, caroços ou inchaços anormais. Ao identificar esses sinais, os dentistas podem encaminhar os pacientes para exames diagnósticos complementares, como biópsias, para confirmar a presença de câncer bucal.

CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão narrativa ressalta a relevância da abordagem odontológica para a prevenção e tratamento de neoplasias bucais. Ao explorar diversos estudos e análises, tornou-se evidente que a atuação dos dentistas desempenha um papel fundamental na identificação precoce, no diagnóstico correto e na promoção da conscientização sobre essas condições de saúde.

A detecção precoce de neoplasias bucais tem sido consistentemente apontada como um fator determinante para a melhoria dos desfechos clínicos e a otimização do tratamento. Através da realização de exames de rotina, os profissionais de odontologia podem identificar lesões suspeitas e encaminhar os pacientes para avaliações diagnósticas mais aprofundadas, permitindo intervenções oportunas e apropriadas. No entanto, a revisão revelou que ainda existem lacunas no conhecimento e nas práticas dos dentistas em relação ao diagnóstico e à triagem do câncer bucal. Isso enfatiza a necessidade premente de educação contínua e programas de treinamento para garantir que os profissionais estejam bem equipados para lidar com essa responsabilidade crucial.

Além disso, a revisão também destacou a importância da conscientização pública sobre os fatores de risco, sinais e sintomas das neoplasias bucais. Através de campanhas educativas eficazes e informações acessíveis, a população pode ser capacitada a reconhecer os indícios iniciais dessas condições e buscar ajuda médica apropriada. A interseção entre a odontologia e a saúde pública se torna evidente nesse contexto, com a necessidade de programas coordenados que promovam a saúde bucal e geral, reduzindo assim a carga das neoplasias bucais na sociedade.

Também é de suma importância a abordagem multidisciplinar no tratamento dessas patologias. A colaboração entre cirurgiões-dentistas, médicos especializados e outros profissionais de saúde é crucial para fornecer cuidados abrangentes e coordenados aos pacientes, garantindo que eles recebam as terapias mais adequadas para suas condições específicas.

Nesse sentido, essa revisão reforça a necessidade de investir em pesquisas contínuas, desenvolvimento profissional e aprimoramento das políticas de saúde voltadas para a prevenção e tratamento de neoplasias bucais. Somente através de esforços conjuntos, será possível enfrentar eficazmente esse desafio de saúde pública. As descobertas desta revisão oferecem um guia valioso para orientar futuros esforços nesse campo, visando melhorar a qualidade de vida das pessoas e reduzir a carga das neoplasias bucais na sociedade.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society. **Key Statistics for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers**. American Cancer Society. Atlanta, Ga. 2023.

CAMPOS DE ARAÚJO, T. L. C. DE; ARAÚJO JÚNIOR, J. L. DE; MOREIRA VIEIRA, E. DE A. **A importância da visão clínica do cirurgião-dentista na detecção de lesões pré-malignas: relato de caso clínico**. ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION, v. 8, n. 4, 8 jul. 2019.

CHEN, T. *et al.* **The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information**. Database (Oxford). 2010 Jul 6;2010:baq013. doi: 10.1093/database/baq013. PMID: 20624719; PMCID: PMC2911848.

COSTA, A. A. S. DA. **Neoplasias mesenquimais benignas da região oral e maxilofacial: um estudo retrospectivo de 1066 casos**. pesquisa.bvsalud.org, p. 69–69, 2020.

FIDELE, N. B. *et al.* **Oral cancer awareness and knowledge: Survey of dentists in Democratic Republic of the Congo**. J Cancer Policy, p. 100332–100332, 2022.

GOLBUREAN, O. *et al.* **Knowledge, opinions, and practices related to oral cancer prevention and oral mucosal examination among dentists in Moldova, Belarus and Armenia: a multi-country cross-sectional study**. BMC Oral Health, v. 21, n. 1, dez. 2021.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2019.

JAFER, M. *et al.* **Dentists Behavioral Factors Influencing Early Detection of Oral Cancer: Direct Clinical Observational Study**. Journal of Cancer Education, v. 37, n. M4, p. 932–941, 22 out. 2020.

KAZMI, F. *et al.* **Assessing Knowledge, Attitude and Practices for Oral Squamous Cell Carcinoma among Health Care Professionals in Princess Nourah University, Riyadh, KSA**. Asian Pac J Cancer Prev, p. 539–545, 2020.

KHATTAB, N. M. A.; ELHEENY, A. A. H.; TONY, G. A. **Oral-cancer knowledge, practice, and attitude assessment of dentists in Upper Egypt: A cross-sectional study**. Clinical and Experimental Dental Research, v. 5, n. 2, p. 121–127, 6 mar. 2019.

KIM, B.S. *et al.* **Association of Salivary Microbiota with Dental Caries Incidence with Dentine Involvement after 4 Years**. J Microbiol Biotechnol. 2018 Mar 28;28(3):454-464. doi: 10.4014/jmb.1710.10028. PMID: 29316741.

- KOTHANDARAMAN, S. K. *et al.* **Prognostic relevance of pre-treatment inflammatory biomarkers along with other clinicopathological and treatment factors in oral cavity cancers.** J Cancer Res Ther, p. S212–S221, 2023.
- LEÃO-VASCONCELOS, L. S. *et al.* **Enterobacteriaceae isolates from the oral cavity of workers in a Brazilian oncology hospital.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2015 Mar-Apr;57(2):121-7. doi: 10.1590/S0036-46652015000200004. PMID: 25923890; PMCID: PMC4435009.
- LEMOS, J. A. *et al.* **The Biology of Streptococcus mutans.** Microbiol Spectr. 2019 Jan;7(1):10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. PMID: 30657107; PMCID: PMC6615571.
- MAVEDATNIA *et al.* **Oral cancer screening knowledge and practices among dental professionals at the University of Toronto.** BMC Oral Health, v. 23, n. 1, 31 maio 2023.
- NORO, L. R. A. *et al.* **The challenge of the approach to oral cancer in primary health care.** Ciência & Saúde Coletiva, v. 22, p. 1579–1587, 1 maio 2017.
- PANDYA, J. A.; NATARAJAN, S. **A study on histological grading systems of oral squamous cell carcinoma and comparison of their efficacy in determining the nature (clinical and histopathological) and prognosis of oral squamous cell carcinoma.** Journal of Cancer Research and Therapeutics, v. 19, n. Suppl 1, p. S198, 2023.
- PUCCA, G. A. *et al.* **Ten Years of a National Oral Health Policy in Brazil.** Journal of Dental Research, v. 94, n. 10, p. 1333–1337, 27 ago. 2015.
- RUSINOVCI, S. **Analysis of Three-Year Prevalence of Oral Cavity, Neck and Head Tumors – a Retrospective Single-Centre Study.** Acta Clinica Croatica, 2020.
- SAKAMOTO, A. J. *et al.* **Influência dos índices socioeconômicos municipais nas taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe em idosos no estado de São Paulo.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 22, 2019.
- SAMPAIO-MAIA, B. *et al.* **The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases.** Adv Appl Microbiol. 2016;97:171-210. doi: 10.1016/bs.aambs.2016.08.002. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27926431.
- SILVA, I. A. *et al.* **Impacto do Tratamento Antineoplásico na Microbiota da Cavidade Oral e Orofaringea de Pacientes Acometidos pelo Câncer de Cabeça e Pescoço: Revisão Sistemática.** Rev. Bras. Cancerol. [Internet]. 23º de fevereiro de 2022 [citado 8º de outubro de 2023];68(1):e-161581. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1581>.
- VALDEZ, J. A.; BRENNAN, M. T. **Impact of Oral Cancer on Quality of Life.** Dental Clinics of North America, v. 62, n. 1, p. 143–154, jan. 2018.
- TORRES-PEREIRA, C. *et al.* **Strategies for management of oral cancer in primary and secondary healthcare services.** Brazil Scientific Electronic Library Online, 2012.

CÂNCER DE MAMA E EPIGENÉTICA: DECIFRANDO OS ELOS MOLECULARES PARA NOVAS PERSPECTIVAS

Data de aceite: 01/11/2023

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7142761407152092>

Luiza Poppe Merigueti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3310478982311264>

Ana Lidia Claudio Coelho Barboza

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/2417213528105748>

Júlia Toneto Neves

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/9885405746278762>

Karen Ruth Michio Barbosa

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4244078311625748>

Emanuelle da Silva dos Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6437101087913251>

Rhaiane Eler Peroni Alvarenga

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<https://lattes.cnpq.br/8682510972981343>

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

Eldamária V. W. Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/4688343262832362>

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

RESUMO: O câncer de mama (CM) é o câncer mais prevalente entre mulheres, com incidência e mortalidade crescentes. A heterogeneidade intrínseca do CM desafia sua compreensão e classificação. Nesse contexto, a epigenética emerge como abordagem essencial para entender as desregulações presentes na doença. Isso implica compreender como modificações anormais nos padrões de metilação do

DNA, modificações das histonas, microRNAs e entre outros, afetam o desenvolvimento e progressão do câncer. O capítulo aborda tais desregulações, explora os fatores ambientais impactando a tumorigênese e investiga terapias epigenéticas para o tratamento clínico do CM. A compreensão destes mecanismos pode abrir caminhos para abordagens mais eficazes no diagnóstico e tratamento da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama; Epigenética; Terapia.

BREAST CANCER AND EPIGENETICS: UNRAVELING THE MOLECULAR LINKS FOR NEW PERSPECTIVES

ABSTRACT: Breast cancer (BC) is the most prevalent cancer among women, with increasing incidence and mortality rates. The intrinsic heterogeneity of BC challenges its understanding and classification. In this context, epigenetics emerges as an essential approach to comprehend the deregulations present in the disease. This implies understanding how abnormal modifications in DNA methylation patterns, histone modifications, and microRNAs (miRNAs), among others, affect cancer development and progression. The chapter addresses these deregulations, explores environmental factors impacting tumorigenesis, and investigates epigenetic therapies for BC's clinical treatment. Understanding these mechanisms could pave the way for more effective approaches to the diagnosis and treatment of the disease.

KEYWORDS: Breast cancer; Epigenetics; Therapy.

1 | INTRODUÇÃO

O CM é o tipo de câncer com maior prevalência em mulheres e com alta taxa de incidência e mortalidade (SARVARI *et al.*, 2022). Ao longo dos anos, os índices de incidência e mortalidade de CM são crescentes, tanto em países em desenvolvimento, quanto desenvolvidos (SARVARI *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2019). Segundo o “*Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN*”, o CM feminino se tornou o câncer mais comumente diagnosticado, com estimativas de 2,3 milhões de novos casos (11,7%), ultrapassando o câncer de pulmão (11,4%) (SUNG *et al.*, 2021).

Altas taxas de incidência e mortalidade ligadas ao CM são influenciadas por múltiplos elementos, sendo a heterogeneidade intrínseca da própria doença um dos aspectos proeminentes (SHER *et al.*, 2022). A heterogeneidade inter/intratumoral representa alta diversidade fenotípica e molecular (SHER *et al.*, 2022), o que torna a classificação do tumor, muitas vezes, de difícil compreensão.

O estado de expressão de receptores hormonais, como o receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e o índice de proliferação (KI-67), são incluídos principalmente na distinção entre os subtipos moleculares, sendo seus resultados obtidos a partir do perfil de expressão gênica (SHER *et al.*, 2022). Com base na expressão dos receptores, o CM é caracterizado em três tipos: receptor de hormônio positivo (ER+, PR+, HER2+), HER2-positivo (ER-, PR-, HER2+) e triplo negativo (ER-, PR-, HER2-) (KARAMI FATH *et al.*, 2022). Esses tipos

podem ser subdivididos em seis subtipos através de outras classificações moleculares: *luminal A*, *luminal B*, *HER2*, *normal-like*, *basal-like* e *claudin-low* (KARAMI FATH *et al.*, 2022).

A anomalia molecular das células de CM não pode ser explicada apenas pela genética, devido a grande esporadicidade e heterogeneidade associada à doença (KARAMI FATH *et al.*, 2022). Visto isso, as vias epigenéticas conferem um fator de risco para o CM e para processos que podem contribuir com a tumorigênese (AYIPO *et al.*, 2022).

Mecanismos e vias epigenéticas regulam desde fatores como crescimento e metástase de um tumor primário, até aqueles que estão relacionados a resposta imunológica dentro do microambiente tumoral (GARCIA-MARTINEZ *et al.*, 2021). No CM, a reprogramação epigenética é uma característica comum e as aberrações epigenéticas sempre seguem a desestabilização genética, independente de qual foi a causa genética primária que levou a iniciação da tumorigênese (RAHMAN; BRANE; TOLLEFSBOL, 2019).

A reprogramação epigenética pode levar à perda de expressão de genes supressores de tumor e instabilidade genômica, fatores envolvidos na iniciação e progressão do câncer. As alterações da metilação do DNA, modificação de histonas e da expressão de *miRNAs* são os processos mais amplamente estudados e conhecidos por regularem uma série de vias moleculares, celulares e biológicas que são associadas ao CM (SHER *et al.*, 2022; RAHMAN; BRANE; TOLLEFSBOL, 2019).

Atualmente, várias pesquisas e tentativas de direcionamento do CM com drogas epigenéticas anti-câncer provaram ser bem-sucedidas (RAHMAN; BRANE; TOLLEFSBOL, 2019). O entendimento da epigenética pode ser o principal fator para se entender como as exposições ambientais afetam a suscetibilidade ao CM (PARK *et al.*, 2020). Portanto, neste capítulo, serão abordados alguns mecanismos de desregulação em vias epigenéticas comuns no CM, fatores ambientais que podem levar a alterações epigenéticas, tumorigênese, terapias com medicamentos epigenéticos e suas aplicações clínicas indicadas para o tratamento do CM.

2 | METODOLOGIA

Este capítulo se trata de uma revisão integrativa. A busca bibliográfica e levantamento de artigos foi realizada na Plataforma PUBMED, utilizando algumas palavras-chave, como: “*breast cancer*”, “*epigenetic*”, “*molecular mechanisms*”, “*methylation*”, “*histones*”, “*microRNAs*”, entre outras. Com isso, essa curadoria inicial visou o levantamento de artigos que abordavam sobre os mecanismos moleculares da epigenética no câncer de mama que estavam relacionados aos termos de busca supracitados. Para isso, foram utilizados critérios de inclusão para a busca e seleção de artigos, como: artigos em humanos ou linhagens humanas, artigos experimentais ou de revisão e artigos incluídos preferencialmente entre os anos de 2019-2023. Os critérios de exclusão utilizados, foram: artigos experimentais

ou de revisão não referentes a humanos ou linhagens celulares humanas e artigos cujo conteúdo não se relacionavam com a temática proposta por este capítulo.

3 | COMPLEXA INTERLIGAÇÃO ENTRE A METILAÇÃO DO DNA E O CÂNCER DE MAMA

A metilação do DNA é uma modificação epigenética mediada por um complexo de enzimas conhecidas como *DNA metiltransferases (DNMTs)*. A detecção de alterações nas *DNMTs* em tumores tem implicações importantes para a identificação de biomarcadores específicos do CM e o desenvolvimento de terapias direcionadas (QI M *et al.*, 2018).

A metilação anômala do DNA parece exercer uma ampla influência na transformação neoplásica. Ao longo da tumorigênese, a metilação prematura do DNA afeta negativamente os genes envolvidos em processos de diferenciação celular, ligação do DNA nas proteínas *homebox* e na sinalização da transcrição (RAHMAN *et al.*, 2019). No epigenoma do câncer, duas características principais se destacam: a hipermetilação específica de genes e a hipometilação global do DNA (MA LI *et al.*, 2023).

A hipermetilação resulta na inativação dos promotores e na perda da função supressora de tumor. Esse processo permite que as células cancerosas cresçam e se dividam de forma descontrolada (DEATON *et al.*, 2012). Por outro lado, a hipometilação do DNA pode ativar genes que normalmente seriam silenciados (YE *et al.*, 2017).

Diversos mecanismos subjacentes têm sido investigados para compreender como a metilação do DNA desencadeia a tumorigênese. Por exemplo, genes como *Retinoic Acid Receptor Beta (RARβ)*, *glutathione S-transferase P1 (GSTP1)*, *Ras Association Domain Family Member 1 (RASSF1A)* e *Death-Associated Protein Kinase (DAPK)*, encontram-se frequentemente metilados no CM (TANG *et al.*, 2016). Outra evidência importante é a indução da expressão anormal de *Claudin-6 (CLDN6)* devido à metilação, que desencadeia a formação do CM através da interação com *MeCP2*, desacetilação de histonas H3 e H4, e a modificação da estrutura da cromatina (LIU *et al.*, 2016).

Em Cânceres de mama triplo-negativos (CMTN), o *ten-eleven translocation (TET1)*, um indutor de desmetilação da ilha CpG em um gene promotor específico está associada à hipometilação do DNA e contribui para a agressividade tumoral (GOOD *et al.*, 2018). Outrossim, o estrogênio (*17β estradiol; E2*) tem sido relacionado a hipometilação mediada por *DNMT3B* no promotor do gene *Yes-associated protein 1 (YAP1)* contribuindo para o aumento na proliferação celular no CMTN (MUHAMMAD *et al.*, 2021).

Yari e Rahimi (2019), sugeriram a hipermetilação do promotor do gene *RARβ2* como um possível marcador epigenético na suscetibilidade ao CM. MIYAMOTO; USHIJIMA (2005) identificaram a metilação de vários genes, como ciclina D2, *RARβ*, *GSTP1*, *p16*, *p14*, *RASSF1A* e *DAPK* em fluidos de lavagem ductal de pacientes com CM. No CM, foi observada diminuição da expressão do gene *adenomatous Polyposis Coli (APC)* induzida

pela hipermetilação da ilha CpG (STEFANSKI *et al.*, 2019). Neste estudo em particular, 44% dos pacientes com carcinoma mamário apresentavam hipermetilação do promotor no gene *APC*.

Esses *insights* ressaltam a importância da metilação do DNA como um mecanismo epigenético crucial no câncer de mama. No entanto, é fundamental reconhecer que a interconexão complexa entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais influencia a progressão da doença. Portanto, compreender o perfil de metilação do DNA em pacientes com câncer de mama não apenas oferece *insights* diagnósticos e prognósticos, mas também pode orientar estratégias terapêuticas direcionadas, visando restaurar a regulação gênica normal e melhorar os resultados clínicos (KARAMI FATH *et al.*, 2022).

4 | EXPLORANDO AS MODIFICAÇÕES DAS HISTONAS

As modificações pós-traducionais nas caudas das histonas regulam a atividade transcricional do genoma, distinguindo regiões que estão ativamente transcritas (eucromatina) daquelas que estão inativas em termos de transcrição (heterocromatina) (PERRI *et al.*, 2019). Essas modificações incluem processos como acetilação, metilação, ubiquitilação, fosforilação, sumoilação e ribosilação. No contexto do CM, alterações aberrantes nas histonas, em conjunto com a hipermetilação do DNA, têm sido implicadas no silenciamento epigenético de genes supressores de tumores e na instabilidade genômica (EDIRIWEERA *et al.*, 2019).

As histonas se organizam a fim de formar uma estrutura composta por um octâmero de quatro histonas centrais (um tetrâmero de *H3/H4* e dois dímeros de *H2A/H2B*), conhecida como nucleossomo (BOUYAHYA *et al.*, 2022). No CM, as modificações pós-traducionais das histonas mais amplamente investigadas são a acetilação e a metilação. A acetilação das histonas é regulada por duas classes de enzimas: as *histona acetiltransferases* (*HATs*), responsáveis pela “escrita” da acetilação de histona, e as *histona desacetilases* (*HDACs*), que “apagam” a acetilação de histona (MILAZZO *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2016;). Essas modificações têm sido alvo de pesquisas abrangentes para elucidar seu papel na carcinogênese e na progressão do CM.

As *HDACs* regulam a expressão e atividade de proteínas envolvidas na progressão do câncer (BOUYAHYA *et al.*, 2022). Atualmente, 18 diferentes isoenzimas de *HDACs* são conhecidas, as quais estão agrupadas em 4 categorias: classe I (*HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC3* e *HDAC8*), classe II que são categorizadas em dois grupos, IIa (*HDAC4*, *HDAC5*, *HDAC7* e *HDAC9*) e IIb (*HDAC6* e *HDAC10*) e classe III (*SIRT1* até *SIRT7*) (PARK *et al.*, 2020; SETO *et al.*, 2014).

O *HDAC1* promove positivamente os sinais *Snail/IL-8*, resultando no estímulo ao crescimento e migração de células de CM (Tang Z. *et al.*, 2017). A atividade de *SIRT1* está relacionada à via *phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt* (*PI3K-PKB/Akt*)

na progressão do CM (JIN *et al.*, 2018). Por outro lado, a regulação positiva do *SIRT3* demonstrou inibir a formação de metástases em células de CM (LEE *et al.*, 2018). Aparentemente, a expressão de *SIRT3* está associada ao potencial metastático no CM.

No controle da expressão gênica no CM, a regulação da metilação das histonas é considerada ainda mais complexa do que a acetilação das histonas, devido ao envolvimento de uma vasta quantidade de complexos regulatórios de remodelação cromossômica (JIN *et al.*, 2017). Mudanças nos níveis de acetilação (como *H3K9ac*, *H3K18ac*, *H4K12ac* e *H4K16ac*) e metilação (incluindo *H4R3me2*, *H3K4me2* e *H4K20me3*) em tumores mamários estão correlacionadas com o prognóstico do tumor. Notavelmente, a diminuição das marcas de acetilação *H3* e *H4* está associada a um pior prognóstico, enquanto o aumento dessas marcas está relacionado a um prognóstico tumoral mais favorável (ELLSHEIKH *et al.*, 2009).

Zhao *et al.* (2016) observaram uma redução simultânea de *H3K9me2/me3*, juntamente com um acúmulo de *H3K9ac*, sugerindo uma reprogramação transcricional em aproximadamente 650 genes envolvidos na transformação neoplásica no CM. Em outra abordagem, Karsli-Ceppioglu *et al* constatou que o desequilíbrio de *H3K9ac* no CM, esteve associado a genes responsáveis pela proliferação celular, regulação da apoptose, comunicação entre células, migração celular e processos metabólicos, enquanto os genes relacionados ao ciclo celular apresentaram enriquecimento de *H3K27me3*.

A enzima específica de desmetilação de *Lysine Demethylase 1A (KDM1A)* possui a capacidade de desfazer marcas de metilação das histonas *H3K4me1/2* e *H3K9me1/2* (BIANCHINI *et al.*, 2016). A *H3K4me1*, pela ação da *KDM1A*, regula positivamente os genes responsáveis por manter as Células tronco tumorais (CSCs), a exemplo do *lymphoid enhancer binding factor 1 (LEF1)*, que possui ação elevada nos CM, em especial no CMTN (ZHOU *et al.*, 2020). Por meio da coloração imuno-histoquímica do microarray de tecido tumoral, foi revelado um enriquecimento global de *H3K27me3* no subtipo luminal A, enquanto no subtipo *HER2* e basal encontra-se depletado (CHEN *et al.*, 2016).

Essas descobertas evidenciam que a avaliação das modificações das histonas pode ser fundamental para uma melhor compreensão da heterogeneidade dos subtipos de CM e, assim, auxiliar na elaboração de estratégias terapêuticas mais precisas e efetivas (ELLSHEIKH *et al.*, 2009). O perfil de modificação de histonas emerge como um potencial indicador para a classificação dos subtipos de CM (CHEN *et al.*, 2016; SARVARI *et al.*, 2016).

5 | MicroRNAs COMO PEÇAS-CHAVE NA PAISAGEM EPIGENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA

Os *miRNAs* são RNAs não codificadores de proteínas, com cerca de 21 a 25 nucleotídeos que regulam genes pós-transcricionalmente. Eles desempenham papéis em processos celulares como desenvolvimento, diferenciação, proliferação e apoptose (FATH *et al.*, 2022).

No CM, os *miRNAs* estão relacionados à proliferação, invasão, angiogênese e metástase (TANG *et al.*, 2012). Além de seu papel oncogênico (oncomiRs), também atuam na prevenção e supressão tumoral (tsmiRs) (FATH *et al.*, 2022). Os oncomiRs regulados positivamente têm sido frequentemente observados no contexto de CM. Eles agem suprimindo a expressão de genes supressores de tumor, favorecendo o desenvolvimento do fenótipo maligno na mama (GARRIDO-PALACIOS *et al.*, 2023). Por outro lado, os tsmiRs estão envolvidos na inibição de oncogenes que promovem a tumorigênese mamária.

Os *miR-497*, *miR-16* e *miR-30c-2-3p* foram identificados como supressores de tumor, capazes de diminuir a proliferação das células de CM ao inibir a progressão do ciclo celular (LUO *et al.*, 2013). Outro estudo relatou que a superexpressão de *miR-483-3p* reduz a expressão de gene *ciclina E1 (CCNE1)* e evita a iniciação da síntese de DNA, bloqueando a entrada das células de CM na fase S do ciclo celular. O *miR-143*, cuja regulação positiva está relacionada à supressão da atividade da quinase ativada por *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 7 (MAP3K7)* e *ciclina D1*, reduziu a viabilidade das células de CM. Em contrapartida, a inibição de *miR-143*, reverteu esses efeitos, sugerindo, portanto, a sua importância na regulação desses processos celulares (XIA *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2017).

O *miR-99a* tem como alvo regulatório a via de sinalização *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, que exerce um efeito inibitório no crescimento do CM (HU *et al.*, 2014). Outro miRNA, o *miR-122*, foi observado sub-regulado no CM. O miRNA em questão é um regulador chave da via *PI3K*, capaz de reprimir a proliferação das células tumorais (WANG *et al.*, 2012).

O *miR-200c* exerceu um efeito sobre a transição epitélio-mesenquimal (EMT) e a capacidade de metástase, ao mesmo tempo em que aumentou a sensibilidade das células de CM ao tratamento com *doxorubicina* (SAFAEI *et al.*, 2022). Curiosamente, esse miRNA interage com o gene *Kirsten ras oncogene homolog from the mammalian ras gene family (KRAS)* e atua inibindo a sinalização *PI3K/AKT*, induzindo a expressão de *phosphatase and tensin homologue (PTEN)* no CM (SONG, 2015; CHEN, 2013). Interações do *HDAC4*, *miRNA-22*, *miRNA-10b* e *miRNA-125a-5p* podem contribuir para a quimiorresistência em células de CM (WANG *et al.*, 2018).

Já a análise das expressões de *miRNA-18b*, *miRNA-103*, *miRNA-107* e *miRNA-652* em amostras de soro previu o risco de recidiva tumoral e sobrevida em pacientes com CMTN (KLEIVI SAHLBERG *et al.*, 2015). Outros *miRNAs*, como *miRNA-93*, *miRNA-195* e *miRNA-20b*, também foram associados à sobrevida livre de doença em pacientes com CM (HALVORSEN *et al.*, 2017). Além disso, os miRNAs têm potencial para prever a resposta do CM a tratamentos sistêmicos, como o *miRNA-342-3p* e *miRNA-187-3p*, que foram associados ao sucesso do tratamento e à sobrevida livre de progressão e sobrevida global (MARTINEZ-GUTIERREZ *et al.*, 2019).

6 | EPIGENÉTICA, INTERAÇÕES AMBIENTAIS E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A epigenética é um dos mais importantes fatores regulatórios das funções metabólicas. Entretanto, nem todas as modificações são favoráveis, e algumas respostas epigenéticas podem predispor o organismo ao desenvolvimento de câncer (OH *et al.*, 2021). Essas reações, negativas ou não, e para além dos fenômenos genéticos, estão associadas a determinados hábitos, ambientes de exposição e compostos consumidos rotineiramente (OBLAK *et al.*, 2021). Trataremos aqui de diversos desses fatores ambientais que podem predispor o indivíduo ao CM ao propiciar condições adequadas para alterações epigenéticas específicas.

A exposição a altos níveis séricos de hormônios andrógenos no período pré-natal, como o estradiol, tem sido visada como potencial desencadeador do CM na prole (SAMAVAT; KURZER, 2015). Estudos com neonatos equinos mostram que uma redução abrupta no fornecimento de estrogênios maternos para o feto diminui a incidência de estradiol circulante no neonato, o que sugere que aumentos expressivos de hormônios poderiam condicionar um acréscimo da concentração hormonal na prole (ESTELLER-VICO *et al.*, 2017). Segundo Hulka e Moorman (2001), os níveis de estrogênio em mulheres que já desenvolveram o CM são notadamente maiores que os do grupo controle. Além dos níveis hormonais, a automedicação com ácido fólico acima de 5mg por dia no período gestacional – parece estar associada a um maior desenvolvimento de CM. No caso do ácido fólico, a predisposição é derivada de modificações na *DNMTs*, que ocasionam uma maior metilação no epigenoma das células mamárias (PERAL-SANCHEZ *et al.*, 2021).

A partir do neonato, as modulações epigenéticas por exposição ambiental direta ao ar, à alimentação, aos hábitos e a substâncias químicas presentes no cotidiano tornam-se decisivas para a maturidade do organismo ao meio externo. A intensa frequência de mitoses na glândula mamária abre uma janela de suscetibilidade importante do ponto de vista epigenético (TERRY *et al.*, 2019).

O ar poluído é saturado de pequenas partículas e moléculas -- como MP (material particulado: poeira, metais, ozônio e óxidos de nitrogênio) e HAP (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos) (SAHAY *et al.*, 2019, DUTTA *et al.*, 2022). Os HAP, por serem lipossolúveis, podem ser armazenados nos tecidos adiposos da mama. Eles são capazes de interromper a metilação do DNA nas células e tecidos mamários, favorecendo o CM (SAHAY *et al.*, 2019). Além disso, a prolongada exposição ao *NO2* tem sido ligada a uma hipometilação em diversos genes, e entre eles, o *EPH Receptor B2 (EPHB2)*, que é aumentado em carcinomas invasivos de mama (SAHAY *et al.*, 2019). Uma exposição direta e frequente a esses compostos pode ser decisiva para a oncogênese da mama, mesmo que não haja qualquer predisposição genética ((TERRY *et al.*, 2019).

Além dos poluentes aéreos, o contato frequente com cosméticos, como maquiagem, hidratantes e desodorantes, compostos por parabenos (conservantes), tem forte atuação no desenvolvimento posterior da carcinogênese mamária (SAHAY *et al.*, 2019). Assim como os parabenos, a exposição ao bisfenol-A (BPA), um estrogênio sintético atualmente utilizado para fabricação de plásticos cotidianos, como garrafas e mamadeiras, tem sido estudada como potencial modulador epigenético no CM (LI *et al.*, 2020). Li *et al.* (2020) apontam que a exposição prolongada de células da glândula mamária ao BPA favorece a diminuição na expressão da proteína *TET2*, por regulação epigenética favorecendo o desenvolvimento de processos inflamatórios.

A plasticidade epigenética permite modulações na fase adulta, favorecendo a carcinogênese. Nesse contexto, a obesidade parece estar associada, na pós-menopausa, ao surgimento de carcinomas mamários associados aos receptores hormonais, enquanto, antes da menopausa, tem sido ligada a variantes mais agressivas e de pior prognóstico do câncer (como o CMTN). Essa inflamação gerada no tecido adiposo é ligada a uma desregulação na produção de estradiol: a alta produção de leptina, e, assim, predispondo a ocorrência pós-menopáusicas de carcinomas ligados aos ER (GARCIA-ESTEVEZ; MORENO BUENO, 2019).

O consumo de álcool em altas doses está associado a uma maior incidência do CM. O consumo de vinho tinto, apesar de rico em resveratrol, também está associado ao CM pelo efeito etílico na monoubiquitinação do gene *FA Complementation Group D2 (FANCD2)* e na fosforilação do *Breast Cancer gene 1 (BRCA1)* (LAUDISIO *et al.*, 2019). O acetaldeído, em si, está ligado a aberrações cromossômicas em células humanas (KOUAL *et al.*, 2020).

71 EXPLORANDO A EPIGENÉTICA COMO ALVO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Diferente das mutações genéticas, que são notoriamente desafiadoras de serem corrigidas, os mecanismos epigenéticos desregulados podem ser foco de compostos constituídos por moléculas pequenas. Diversas terapias epigenéticas já existem, sendo *HDACi*, inibidores de *DNMT (DNMTi)* e inibidores de RNA os mais usuais (SCHRÖDER *et al.*, 2021). Os *HDACis* ocasionam a ativação de genes supressores de tumor e modificações na cromatina (SZCZEPANEK *et al.* 2023). De outro modo, os *DNMTis* têm papel antagonista ao atuar bloqueando genes supressores de tumor (SZCZEPANEK *et al.*, 2023.) A epigenética impulsiona avanços na oncologia de precisão por meio de abordagens diagnósticas e prognósticas, enquanto estimula o desenvolvimento de epi-drogas, medicamentos que atuam como moduladores epigenéticos (LUU *et al.*, 2008).

O Vorinostat, um *HDACi*, foi a primeira “epi-droga” aprovada no tratamento do câncer. Ele induz a acetilação de histonas, inibindo *HDACs* catalíticos e causando uma parada no crescimento e a morte de células cancerosas (MIRANDA FURTADO *et al.*,

2019). Um estudo inicial de fase II envolvendo pacientes com CM metastático revelou que os benefícios terapêuticos do Vorinostat foram mais significativos quando combinados com estratégias terapêuticas já estabelecidas (LUU *et al.*, 2008). Um estudo de fase I/II realizado em 2014 avaliou a combinação de Vorinostat e Paclitaxel em pacientes com CM em estágio avançado (estágios IIA-IIIC). Resultados significativos foram observados, incluindo boa tolerabilidade, notadamente em pacientes Her2+ com adição de *Trastuzumabe* (LUU *et al.*, 2018).

Atualmente, nove *epidrugs* já foram aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*). Vale destacar os ensaios de fase II no CM com ER+ (NCT04190056, NCT00828854, NCT00676663), nos quais a eficácia de *epidrugs* em combinação com terapias tradicionais está sendo testada (MIRANDA FURTADO *et al.*, 2019).

O *ladademstat*, um inibidor específico de enzima *lisina demetilase 1 (LSD1)*, está sendo investigado atualmente em um estudo de fase II do tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (DEY *et al.*, 2022). No CM, em particular nos tumores de mama do subtipo Luminal-B (caracterizado pela expressão de ER+), o *ladademstat* tem demonstrado potencial como um tratamento anti-SOX2, uma proteína associada a CSCs (FANG *et al.*, 2021). E, mais especificamente, à inibição de *LSD1*, alvo específico do *ladademstat*, parece ser eficaz em tumores de CM que expressam *SOX2* (FANG *et al.*, 2021).

A decitabina (5-aza-2'-desoxicidina), um *DNMTi* aprovado pela FDA, mostrou eficácia na inibição do crescimento tumoral no CMTN (YU *et al.*, 2018). A fusão de decitabina com o DNA resulta na inibição enzimática e degradação de *DNMT1*, *DNMT3A* e *DNMT3B*. A decitabina também parece estimular a autofagia em células de CM e ovário (VERNIER *et al.*, 2020). A azacitidina, um derivado análogo de nucleosídeo de pirimidina, desencadeia a desmetilação do DNA ao exercer sua função inibitória sobre a atividade da *DNMT1* (RAMOS *et al.*, 2018).

A terapia endócrina pode levar a mudanças nas vias de sinalização epigenética, resultando em resistência secundária ao tratamento (WU *et al.*, 2018). A reprogramação epigenética dessas vias surge como uma abordagem promissora. Nesse contexto, um estudo de fase II avaliou o uso conjunto de *vorinostat* e *tamoxifeno* (modulador seletivo do ER) em pacientes com CM refratário a hormônios e que já haviam progredido sob terapia hormonal (MUNSTER *et al.*, 2011). Essa combinação foi bem tolerada e resultou em uma taxa de resposta objetiva de 19%, com benefícios clínicos observados em 40% dos pacientes. Uma compreensão mais aprofundada das mudanças epigenéticas relacionadas ao surgimento e progressão do câncer é fundamental para o desenvolvimento de medicamentos e tratamentos antitumorais mais acessíveis e eficientes (MIRANDA FURTADO *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

As perspectivas futuras para a interseção entre epigenética e CM são extremamente empolgantes e repletas de promessas. A crescente compreensão das complexas alterações epigenéticas associadas a essa doença está revolucionando nossa visão sobre sua origem, desenvolvimento e tratamento. A capacidade de identificar biomarcadores específicos, personalizar tratamentos, prevenir doenças e superar resistências a terapias oferece esperança renovada para pacientes e profissionais de saúde. À medida que as tecnologias avançam e a pesquisa continua a desvendar os segredos da epigenética, podemos prever um futuro em que os avanços nesse campo contribuirão significativamente para melhorar os resultados e a qualidade de vida das pessoas afetadas pelo CM.

REFERÊNCIAS

SARVARI, P. *et al.* Advances of Epigenetic Biomarkers and Epigenome Editing for Early Diagnosis in Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9521, 1 jan. 2022.

LI, N. *et al.* Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, dez. 2019.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021.

SHER, G. *et al.* Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. **Seminars in Cancer Biology**, ago. 2020.

KARAMI FATH, M. *et al.* The role of epigenetic modifications in drug resistance and treatment of breast cancer. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 27, n. 1, 28 jun. 2022.

AYIPO, Y. O. *et al.* Epigenetic oncogenesis, biomarkers and emerging chemotherapeutics for breast cancer. **Biochimica Et Biophysica Acta. Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1865, n. 7, p. 194873, 1 out. 2022.

GARCIA-MARTINEZ, L. *et al.* Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1786, 2021.

RAHMANI, F. *et al.* Role of regulatory miRNAs of the PI3K/AKT signaling pathway in the pathogenesis of breast cancer. **Gene**, v. 737, p. 144459, 5 mai. 2020.

PARK, H. L. Epigenetic biomarkers for environmental exposures and personalized breast cancer prevention. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 4, p. 1181, 2020.

QI, M.; XIONG, X. Promoter hypermethylation of RAR β 2, DAPK, hMLH1, p14, and p15 is associated with progression of breast cancer. **Medicine**, v. 97, n. 51, p. e13666, dez. 2018.

ENNOUR-IDRISSI, K. *et al.* Epigenome-wide DNA methylation and risk of breast cancer: a systematic review. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, 31 out. 2020.

MA, L. *et al.* The Mechanism of DNA Methylation and miRNA in Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9360, 1 jan. 2023.

DEATON, A. M.; BIRD, A. CpG islands and the regulation of transcription. **Genes & Development**, v. 25, n. 10, p. 1010–1022, 15 maio. 2011.

YE, D. *et al.* The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 749–757, 1 ago. 2017.

TANG, Q. *et al.* Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. **Clinical Epigenetics**, v. 8, p. 115, 2016.

LIU, Y. *et al.* DNA methylation of claudin-6 promotes breast cancer cell migration and invasion by recruiting MeCP2 and deacetylating H3Ac and H4Ac. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 35, n. 1, 26 jul. 2016.

GOOD, C. R. *et al.* TET1-Mediated Hypomethylation Activates Oncogenic Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. **Cancer Research**, v. 78, n. 15, p. 4126–4137, 1 ago. 2018.

MUHAMMAD, J. S. *et al.* Estrogen-induced hypomethylation and overexpression of YAP1 facilitate breast cancer cell growth and survival. **Neoplasia (New York, N.Y.)**, v. 23, n. 1, p. 68–79, 1 jan. 2021.

YARI, K.; RAHIMI, Z. Promoter Methylation Status of the Retinoic Acid Receptor-Beta 2 Gene in Breast Cancer Patients: A Case Control Study and Systematic Review. **Breast Care**, v. 14, n. 2, p. 117–123, 2019.

MIYAMOTO, K.; USHIJIMA, T. Diagnostic and Therapeutic Applications of Epigenetics. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 6, p. 293–301, 1 jun. 2005.

PERRI, A. M. *et al.* Histone proteomics reveals novel post-translational modifications in breast cancer. **Aging**, v. 11, n. 23, p. 11722–11755, 8 dez. 2019.

EDIRIWEERA, M. K.; TENNEKOON, K. H.; SAMARAKOON, S. R. Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer agents. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 3, p. 685–702, mar. 2019.

BOUYAHYA, A. *et al.* The Role of Epigenetic Modifications in Human Cancers and the Use of Natural Compounds as Epidrugs: Mechanistic Pathways and Pharmacodynamic Actions. **Biomolecules**, v. 12, n. 3, p. 367, 25 fev. 2022.

LIU, J. *et al.* Unconventional protein post-translational modifications: the helmsmen in breast cancer. **Cell & Bioscience**, v. 12, n. 1, 25 fev. 2022.

MILAZZO, G. *et al.* Histone Deacetylases (HDACs): Evolution, Specificity, Role in Transcriptional Complexes, and Pharmacological Actionability. **Genes**, v. 11, n. 5, p. 556, 15 maio 2020.

ZHAO, Q.-Y. *et al.* Global histone modification profiling reveals the epigenomic dynamics during malignant transformation in a four-stage breast cancer model. **Clinical Epigenetics**, v. 8, p. 34, 2016.

SETO, E.; YOSHIDA, M. Erasers of Histone Acetylation: The Histone Deacetylase Enzymes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 4, p. a018713–a018713, 1 abr. 2014.

PARK, S.-Y.; KIM, J.-S. A short guide to histone deacetylases including recent progress on class II enzymes. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 2, p. 204–212, fev. 2020.

TANG, Z. *et al.* HDAC1 triggers the proliferation and migration of breast cancer cells via upregulation of interleukin-8. **Biological Chemistry**, v. 398, n. 12, p. 1347–1356, 27 nov. 2017.

JIN, X. *et al.* SIRT1 promotes formation of breast cancer through modulating Akt activity. **Journal of Cancer**, v. 9, n. 11, p. 2012–2023, 2018.

LEE, J. J. *et al.* Inhibition of epithelial cell migration and Src/FAK signaling by SIRT3. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 27, p. 7057–7062, 3 jul. 2018.

JIN, Y. *et al.* LSD1 knockdown reveals novel histone lysine methylation in human breast cancer MCF-7 cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 92, p. 896–904, 1 ago. 2017.

KARSLI-CEPPIOGLU, S. *et al.* Epigenetic mechanisms of breast cancer: an update of the current knowledge. **Epigenomics**, v. 6, n. 6, p. 651–664, dez. 2014.

BIANCHINI, G. *et al.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 11, p. 674–690, 17 mai. 2016.

ZHOU, M. *et al.* KDM1A inhibition is effective in reducing stemness and treating triple negative breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 185, n. 2, p. 343–357, 1 jan. 2021.

CHEN, W. *et al.* The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers. **Tumor Biology**, v. 34, n. 1, p. 455–462, 14 dez. 2012.

TANG, J.; AHMAD, A.; SARKAR, F. H. The Role of MicroRNAs in Breast Cancer Migration, Invasion and Metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 12, p. 13414–13437, 18 out. 2012.

GARRIDO-PALACIOS, A. *et al.* MicroRNA Dysregulation in Early Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8270, 5 maio 2023.

LUO, Q. *et al.* MiRNA-497 regulates cell growth and invasion by targeting cyclin E1 in breast cancer. **Cancer Cell International**, v. 13, n. 1, p. 95, 2013.

XIA, C. *et al.* MiR-143-3p inhibits the proliferation, cell migration and invasion of human breast cancer cells by modulating the expression of MAPK7. **Biochimie**, v. 147, p. 98–104, abr. 2018.

ZHOU, L. L. *et al.* MicroRNA-143 inhibits cell growth by targeting ERK5 and MAP3K7 in breast cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 8, 2017.

HU, Y.; ZHU, Q.; TANG, L. MiR-99a Antitumor Activity in Human Breast Cancer Cells through Targeting of mTOR Expression. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92099, 17 mar. 2014.

WANG, B.; WANG, H.; YANG, Z. MiR-122 Inhibits Cell Proliferation and Tumorigenesis of Breast Cancer by Targeting IGF1R. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. e47053, 8 out. 2012.

SAFAEI, S. *et al.* miR-200c increases the sensitivity of breast cancer cells to Doxorubicin through downregulating MDR1 gene. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 125, p. 104753, abr. 2022.

SONG, C. *et al.* miR-200c inhibits breast cancer proliferation by targeting KRAS. **Oncotarget**, v. 6, n. 33, 10 set. 2015.

CHEN, W. *et al.* The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers. **Tumor Biology**, v. 34, n. 1, p. 455–462, 14 dez. 2012.

WANG, B. *et al.* A dual role of miR-22 modulated by RelA/p65 in resensitizing fulvestrant-resistant breast cancer cells to fulvestrant by targeting FOXP1 and HDAC4 and constitutive acetylation of p53 at Lys382. **Oncogenesis**, v. 7, n. 7, 30 jul. 2018.

KLEIVI SAHLBERG, K. *et al.* A Serum MicroRNA Signature Predicts Tumor Relapse and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Patients. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 5, p. 1207–1214, 29 dez. 2014.

HALVORSEN, A. R. *et al.* Profiling of microRNAs in tumor interstitial fluid of breast tumors - a novel resource to identify biomarkers for prognostic classification and detection of cancer. **Molecular Oncology**, v. 11, n. 2, p. 220–234, 1 fev. 2017.

MARTÍNEZ-GUTIERREZ, A. *et al.* miRNA profile obtained by next-generation sequencing in metastatic breast cancer patients is able to predict the response to systemic treatments. **International Journal of Molecular Medicine**, 30 jul. 2019.

KIM, A. *et al.* Epigenetic Regulation in Breast Cancer: Insights on Epidrugs. v. 7, n. 1, p. 6–6, 18 fev. 2023.

SCHRÖDER, R. *et al.* The epigenetics of breast cancer – Opportunities for diagnostics, risk stratification and therapy. **Epigenetics**, p. 1–13, 23 jun. 2021.

SZCZEPANEK, J. *et al.* Harnessing Epigenetics for Breast Cancer Therapy: The Role of DNA Methylation, Histone Modifications, and MicroRNA. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7235, 13 abr. 2023.

LUU, T. H. *et al.* A Phase II Trial of Vorinostat (Suberoylanilide Hydroxamic Acid) in Metastatic Breast Cancer: A California Cancer Consortium Study. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 21, p. 7138–7142, 1 nov. 2008.

LUU, T. *et al.* Phase IB trial of ixabepilone and vorinostat in metastatic breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 167, n. 2, p. 469–478, 27 set. 2017.

MIRANDA FURTADO, C. L. *et al.* Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. **Epigenetics**, v. 14, n. 12, p. 1164–1176, 13 jul. 2019.

DEY, A. *et al.* Understanding the function and regulation of Sox2 for its therapeutic potential in breast cancer. **Biochimica Et Biophysica Acta. Reviews on Cancer**, v. 1877, n. 2, p. 188692, 1 mar. 2022.

FANG, Y. *et al.* Natural products as LSD1 inhibitors for cancer therapy. **Acta Pharmaceutica Sinica. B**, v. 11, n. 3, p. 621–631, 1 mar. 2021.

YU, J. *et al.* DNA methyltransferase expression in triple-negative breast cancer predicts sensitivity to decitabine. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 128, n. 6, p. 2376–2388, 1 jun. 2018.

VERNIER, M. *et al.* Inhibition of DNMT1 and ERRA crosstalk suppresses breast cancer via derepression of IRF4. **Oncogene**, v. 39, n. 41, p. 6406–6420, 1 out. 2020.

RAMOS, F. Pre-emptive azacitidine for relapse prevention in acute myeloid leukaemia. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 12, p. 1557–1558, dez. 2018.

WU, Y. *et al.* Tamoxifen Resistance in Breast Cancer Is Regulated by the EZH2-ER α -GREB1 Transcriptional Axis. **Cancer Research**, v. 78, n. 3, p. 671–684, 1 fev. 2018.

MUNSTER, P. N. *et al.* A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy-resistant breast cancer. v. 104, n. 12, p. 1828–1835, 7 jun. 2011.

OH, E. S.; PETRONIS, A. Origins of human disease: the chrono-epigenetic perspective. **Nature Reviews Genetics**, v. 22, n. 8, p. 533–546, 26 abr. 2021.

OBLAK, L. *et al.* A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. **Ageing Research Reviews**, v. 69, p. 101348, ago. 2021.

SAMAVAT, H.; KURZER, M. S. Estrogen metabolism and breast cancer. **Cancer Letters**, v. 356, n. 2, p. 231–243, jan. 2015.

HULKA, B. S.; MOORMAN, P. G. Breast cancer: hormones and other risk factors. **Maturitas**, v. 38, n. 1, p. 103–113; discussion 113-116, 28 fev. 2001.

ESTELLER-VICO, A. *et al.* Endocrine changes, fetal growth, and uterine artery hemodynamics after chronic estrogen suppression during the last trimester of equine pregnancy†. **Biology of Reproduction**, v. 96, n. 2, p. 414–423, fev. 2017.

PERAL-SANCHEZ, I. *et al.* Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. **Genes**, v. 13, n. 1, p. 31, 23 dez. 2021.

TERRY, M. B. *et al.* Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, 20 ago. 2019.

SAHAY, D.; TERRY, M. B.; MILLER, R. Is breast cancer a result of epigenetic responses to traffic-related air pollution? A review of the latest evidence. **Epigenomics**, v. 11, n. 6, p. 701–714, maio 2019.

LI, Z. *et al.* Role of TET Dioxygenases and DNA Hydroxymethylation in Bisphenols-Stimulated Proliferation of Breast Cancer Cells. **Environmental Health Perspectives**, v. 128, n. 2, p. 027008, fev. 2020.

GARCIA-ESTEVEZ, L.; MORENO-BUENO, G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, 1 mar. 2019.

LAUDISIO, D. *et al.* Breast cancer prevention in premenopausal women: role of the Mediterranean diet and its components. **Nutrition Research Reviews**, p. 1–14, 1 out. 2019.

KOUAL, M. *et al.* Environmental chemicals, breast cancer progression, and drug resistance. **Environmental Health**, v. 19, p. 117, 17 nov. 2020.

STEFANSKI, Casey D. *et al.* APC loss affects DNA damage repair causing doxorubicin resistance in breast cancer cells. *Neoplasia*, v. 21, n. 12, p. 1143-1150, 2019.

DUTTA, Parna; SENGUPTA, Arunima; CHAKRABORTY, Santanu. Epigenetics: a new warrior against cardiovascular calcification, a forerunner in modern lifestyle diseases. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 1-18, 2022.

ARAÚJO, Aldo M. de. **Spreading the evolutionary synthesis: Theodosius Dobzhansky and Genetics in Brazil**. Genetics and molecular biology, Ribeirão Preto, v.27, n.2, p.467-475. 2004.

ARLSON, Elof Axel. **Mendel's legacy: the origin of classical genetics**. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2004.

FORMIGA, Dayana de O. **A escola de genética Dreyfus-Dobzhansky: a institucionalização da genética na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo (1934-1956)**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

FORTUNA, C. M. *et al.* **O trabalho de equipe no Programa de Saúde da Família: reflexões a partir de conceitos do processo grupal e de grupos operativos**. Rev. Latino-am. Enfermagem, 2005. v. 13.

FRIEDMANN T. **The road toward human gene therapy- a 25-year perspective**. Ann Med., v.29 n.6 p.575-7, 1997.

HABIB, Paula A.B.B. **Agricultura e biologia na Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" (Esalq): os estudos de genética nas trajetórias de Carlos Teixeira Mendes, Octavio Domingues e Salvador de Toledo Piza Jr. (1917-1937)**. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em História das Ciências e da Saúde, Casa de Oswaldo Cruz/ Fiocruz, Rio de Janeiro. 2010.

HINKLE, Janice L.; CHEEVER, Kerry H. Brunner & Suddarth - **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

MAYR, Ernst. **The growth of biological thought: diversity, evolution, and inheritance**. Cambridge: Harvard University Press. 1982.

PEDUZZI, Marina. **Equipe multiprofissional de saúde: a interface entre trabalho e interação**. Tese de Doutorado, Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, 1998.

SCHAEFER G.B.; THOMPSON JR, J.N. **Genética Médica – uma abordagem integrada**. Trad. Andréia Escosteguy. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2015.

LUANA DA SILVA FERREIRA: Graduada em Enfermagem e Obstetrícia pela Universidade Federal do Espírito Santo, presidente da Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES). Desenvolveu Iniciação Científica na temática de Violência Psicológica, com o título “Violência psicológica: análise dos casos notificados no Espírito Santo”. Foi membro do Projeto “Atenção Nutricional no Aleitamento Materno – ANAMATER” (2021-2022), do Projeto de “Sistematização da Assistência de Enfermagem na prevenção e tratamento de Lesões de Pele - SAE-LP” (2021-2023), do ‘Projeto Práticas de Enfermagem no Contexto da Atenção Primária à Saúde: um Estudo Nacional de Métodos Mistos” (2020-2021). Fez parte do Grupo de Pesquisa Nutrição e Saúde da Mulher, Criança e Adolescente – MUCA (2021-2022), do Laboratório de estudos sobre Violência, Saúde e Acidentes - LAVISA (2021-2022) e do Laboratório De Pesquisa em Práticas Integrativas e Complementares em Saúde - LAPPICS (2020-2022). Em 2021, Luana publicou o capítulo de livro “ATUALIZAÇÕES DA NANOMEDICINA NO TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER” no livro Genética: Molecular, Humana e Médica pela Atena Editora.

MATHEUS CORREIA CASOTTI: Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas do Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) pertencente ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Goiabeiras - Vitória. Atualmente, mestrando e doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (UFES e RENORBIO/UFES). Desenvolve pesquisas holísticas, multidisciplinares e colaborativas nas áreas de biologia molecular, genética, biologia de sistemas, biologia computacional e bioinformática translacional. Realizou estágio no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), por meio do Programa Aristides Pacheco Leão sob investimento da Academia Brasileira de Ciências (ABC), sob tutela do Prof. Dr. Roger Chammas. Realizou de Curso de Verão no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com a participação no minicurso sobre Bioinformática aplicada em RNA-seq sob a tutela central da Profa. Dra. Mariana Lima Boroni Martins e seus alunos. Desenvolve atualmente pesquisas sob tutela do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e a Profa. Dra. Débora Dummer Meira, em pesquisas com múltiplas temáticas tais como: Biologia Computacional, Biologia de Sistemas, Bioinformática, Saúde Mental (Relação Depressão e Eixo Intestino-cérebro), Biologia Regenerativa (Tecido Nervoso e a via PIWI/piRNA), Epigenética, Biologia Celular e Citologia em Poliploides (Sincícios, Células Poliploides Cancerígenas Gigantes - PGCCs e etc.), Oncologia (Glioblastoma Multiforme, Gliomas Pediátricos de Alto Grau, Microambiente Tumoral, Resistência Tumoral, Recidiva Tumoral, Dormência Tumoral, Evolução Tumoral e PGCCs), assim como, desenvolve o projeto de pesquisa intitulado: Câncer Holístico e Variações de Ploidia frente às potenciais inovações biotecnológicas bioprospectivas e bioeconômicas.

LUANA SANTOS LOURO: Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas sob orientação do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro, Profa. Dra. Débora Dummer Meira e Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success*; *2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End*; *3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases*; *4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

GABRIEL MENDONÇA SANTANA: Graduando em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success*; *2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End*; *3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases*; *4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

THOMAS ERIK SANTOS LOURO: Graduando em Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: *1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success*; *2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End*; *3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases*; *4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*. Publicou recentemente o livro intitulado “CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?” pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

PABLO CAVALCANTI: Possui graduação em Ciências Biológicas (2013) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Mestrado e Doutorado em Biociências (2016 e 2021) também pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Atualmente é pesquisador colaborador no Laboratório de Diagnósticos por DNA da UERJ. Atua na área da Genética Molecular, com ênfase em Genética Populacional, Forense e Ancestralidade. Dispõe de expertise em tipagem de DNA, sequenciamento genômico de 1a (STS) e 2a geração (NGS).

SONIA GROISMAN: Possui Graduação em Odontologia pela Universidade Federal Fluminense (1984). Especialização em Periodontia pela UFRJ. Periodontia, Cariologia e Saúde Pública pela Universidade de Lund, Malmö-Suecia. Especialização em radiologia pela UFRJ. Mestrado em Odontologia (Odontologia Social) pela Universidade Federal Fluminense (1989). Doutorado em Odontologia (Odontologia Social) pela Universidade Federal Fluminense (1995). Foi Coordenadora de Saúde Bucal do Município de Niterói/Rio de Janeiro por 4 anos, saindo dali para ocupar o cargo de docente, na UFRJ, por concurso Público. Foi por 10 anos colaboradora do Conselho Regional de Odontologia, como Presidente da Comissão de Políticas Públicas em Saúde Oral. Foi Membro da Diretoria e depois Presidente da ABOPREV (Associação Brasileira de odontologia Preventiva). Foi Diretora Acadêmica - PRÓ-ODONTO Prevenção, da Associação Brasileira de Odontologia. Orientei teses de Mestrado e Doutorado da AMERICAN WORLD UNIVERSITY. Após o Curso de Senior Dental Leadership (Boston,2015), Faculdade de Odontologia de Harvard, em Conjunto com a King Colledge of London, ganhei o prêmio (Tony Volpi) de melhor pesquisadora em promoção da Saúde em áreas carentes. Foi convidada a ser a representante da UFRJ na Alliance For Oral Health Across Borders e atualmente Membro do Comitê do Grant de 5 mil dólares para programas de prevenção em áreas carentes, no mundo. Sou Membro da Equipe de Saúde Oral - World Federation Of Public Health Associations; representante e consultora - Global Child Dental Fund e eleita representante da America Latina para desigualdades de saúde bucal, por votação para a International Association for Dental Research. Sou Coordenadora da Especialização em Saúde Coletiva e da Família da Faculdade de Odontologia da UFRJ. Coordenadora dos Projetos de Extensão do Uso da Diplomacia para Promoção de Saúde e Promoção de Saúde do Trabalhador. Tem experiência na área de Odontologia, com ênfase em Odontologia Social e Preventiva, atuando principalmente nos seguintes temas: saúde bucal, cariologia, promoção de saúde, doença cárie, odontologia materno-infantil e de forma multiprofissional. Atualmente é Professora Titular Aposentada da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO: Bacharel em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da UERJ (1977). Mestre em Ciências Biológicas (1981) e Doutor em Ciências (1989) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Pesquisador Associado/Pós-Doutoramento na Washington University in Saint Louis, USA (1990). Bolsista do Programa TDR para Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (1990). Professor Titular do Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes (IBRAG) da UERJ (1981-Atual). Pesquisador do CNPq (1991 a 1996). Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia, área de concentração em Biociências Nucleares, do Instituto de Biologia da UERJ (1991 a 1996), atualmente Programa de Pós-Graduação em Biociências - nível 6 da CAPES. Coordenador da Implantação do Programa de Doutorado (Aprovação pelo Conselho Superior de Pesquisa e Extensão da UERJ em 1993 e pela CAPES em 1995) e Reestruturação do Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Biologia-Biociências Nucleares (Aprovação pela CAPES em 1995). Diretor do Instituto de Biologia da UERJ (1996 a 2000). Membro do Conselho Superior de Ensino e Pesquisa e do Conselho Universitário da UERJ (1993 a 2000, 2011 a 2015, 2018 a 2021). Membro da Sociedade Internacional de Genética Forense - ISFG (1997 - atual). Organizador dos I, II, III e IV Simpósios Internacionais de Identificação Humana por DNA do Rio de Janeiro, nos anos de 1999, 2003, 2008 e 2017, respectivamente, sendo a FAPERJ, o TJRJ e a UERJ as instituições promotoras. Organizador da XII Jornada do Grupo Espanhol e Português da ISFG (2008). Conselheiro do Conselho Regional de Biologia (1999 a 2003). Conselheiro do Conselho Federal de Biologia (2003 a 2007, 2007 a 2011, 2011 a 2015, 2015 a 2020). Experiência profissional na área da Biologia Molecular. Atua na formação de recursos humanos especializados (mestrado e doutorado) na área da genética forense e de populações. Coordenador Adjunto do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2012 a 2016). Coordenador do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2016 a 2021). Coordenador da implantação do Laboratório de Diagnósticos por DNA da UERJ, do qual é Coordenador Geral (1996 a 2023). Coordenador e Pesquisador Responsável de Projetos de Pesquisa financiados pela FAPERJ, FINEP e da CAPES.

IÚRI DRUMOND LOURO: Médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o Posdoc em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. É Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética,

oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, University of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Johns Hopkins University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

ELDAMÁRIA DE VARGAS WOLFGRAMM DOS SANTOS: Possui graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (2008), graduação em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (2007) e doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) vinculado à Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Foi Perita Criminal da Polícia Civil do estado do Espírito Santo. Atualmente é Professora Adjunta da Universidade Federal do Espírito Santo e Docente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia pela mesma universidade. Atua na área de Genética Humana e Genética Molecular, tendo experiência na área de Biologia Molecular, Biologia Celular, Biotecnologia e Genética.

DÉBORA DUMMER MEIRA: Iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003-2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Após o doutoramento, realizou estágio de curta duração no Weizmann Institute of Science (WIS, Israel). Durante o Doutorado, especializou-se em Oncologia Molecular e Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas em “Novas Terapias para o Tratamento do Câncer” e “Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos”. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada e atuando como Coordenadora da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2004-2013). Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora (40h DE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática/Biologia

Computacional Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Atualmente, Dra. Débora Dummer Meira é bolsista DTI-A do CNPq (Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A) e pós-doutoranda na renomada Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado “A genética da COVID Longa”. Na UFES, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética para alunos da Graduação em Medicina e Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas e Nutrição. Outrossim, Professora Doutora Débora Dummer Meira é coorientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte da Comissão Permanente de Pessoal Docente (CPPD) da UFES e do Colegiado de Farmácia, do Colegiado de Enfermagem e do Colegiado de Ciências Biológicas EAD da Universidade Federal do Espírito Santo. Profa. Dra. Débora Dummer Meira coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo realizado mais de 120 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: *Genes*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Diagnostics*, *Genetics and Molecular Research*, *British Journal of Cancer Research*, *International Journal of Cancer*, *Industrial Crops and Products*, *Letters in Applied Microbiology*, *Journal of Advances in Biology Biotechnology*, *Infarme Scielo*, *Agriculture and Natural Resources*, *The Philippine Agriculture Scientist*, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *Journal of Plant Protection Research*, *Scientia Agriculturae Bohemica*, *African Journal Of Agricultural Research*, *Horticulturae* e *Journal of Applied Microbiology* e faz parte do “Editorial Board” na área de Bioquímica e Oncologia do *Journal of Research in Pharmacy* e do *Journal of Translational Biotechnology*.



GENÉTICA

HUMANA E MOLECULAR: UM OLHAR MULTIDISCIPLINAR

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br



GENÉTICA

HUMANA E MOLECULAR: UM OLHAR MULTIDISCIPLINAR

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br