



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

ELEICY MARGARITA HERNANDEZ RAMIREZ

**AVALIAÇÃO DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, FATORES DE RISCO E
ALTERAÇÕES EM MAMOGRAFIA E/OU ULTRASSONOGRRAFIA PARA CÂNCER
DE MAMA EM PORTADORAS NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO-1**

FORTALEZA

2022

ELEICY MARGARITA HERNÁNDEZ RAMÍREZ

**AVALIAÇÃO DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, FATORES DE RISCO E
ALTERAÇÕES EM MAMOGRAFIA E/OU ULTRASSONOGRAFIA PARA CÂNCER
DE MAMA EM PORTADORAS NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO-1**

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

H478a Hernández Ramírez, Eleicy Margarita.
Avaliação dos dados epidemiológicos, fatores de risco e alterações em mamografia e/ou ultrassonografia para câncer de mama em portadoras neoplasia endócrina múltipla tipo-1 / Eleicy Margarita Hernández Ramírez. – 2022.
108 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Raquel Carvalho Montenegro.

Coorientação: Prof. Dr. Ana Rosa Pinto Quidute.

1. Câncer de mama. 2. rastreamento. 3. fatores de risco. 4. NEM-1. I. Título.

CDD 610

ELEICY MARGARITA HERNANDEZ RAMIREZ

**AVALIAÇÃO DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, FATORES DE RISCO E
ALTERAÇÕES EM MAMOGRAFIA E/OU ULTRASSONOGRAFIA PARA CÂNCER
DE MAMA EM PORTADORAS NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO-1**

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa.Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Co-orientadora: Profa.Dra. Ana Rosa Pinto Quidute

Aprovada em: 10/02/2022.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Dra. Ana Rosa Pinto Quidute

Dra. Maria Cecília Martins Costa

Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinhero

AGRADECIMENTOS

A Deus por seu amor incondicional que nos ajuda a superar as dificuldades, nos protege, ilumina e coloca pessoas do bem em nosso caminho para que seja o suporte e a força nesses momentos de dificuldade e fraqueza. A todos esses anjos que ao longo de minha vida tem sido parte fundamental da minha história, pois, em diversos momentos foram capazes de alterar o curso de minha vida para o bem, por isso agradeço a todos em especial.

À minha família, pelo amor, incentivo e apoio incondicional; Nathaly você foi a maior motivação para alcançar esta meta, pois sem a sua ajuda eu não teria conseguido desenvolver com sucesso meu projeto de graduação. Essa conquista e experiência de vida é de nós duas. Nunca é tarde para começar de novo, te quero.

À Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes pelo seu incentivo, generosidade, carinho, apoio e confiança e oportunidades concedidas, que abriram horizontes e contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. A você meu respeito, afeto, admiração e gratidão eterna.

À Dra. Raquel Carvalho, minha orientadora. Por ter me acolhido, por acreditar nas minhas capacidades mesmo sem me conhecer, tenho um carinho tão grande e especial por você. À Dra. Ana Rosa Quidute, minha co-orientadora pela confiança em mim depositada para a realização deste projeto e pelo apoio, por me incentivar na pesquisa, por me ensinar muitas coisas e estar disponível sempre que precisei; Anjo, muito obrigada! Espero ter correspondido às expectativas. E tenho a honra de tê-los como orientadores.

Aos profissionais do HUWC por todo o suporte e acessibilidade durante o tempo de execução deste trabalho.

Aos funcionários do GEEON, em especial ao Dr. Luiz Porto, pela paciência e receptividade.

Às pacientes por sua coragem na vida, e apesar de enfrentar dificuldades se puseram a colaborar com a pesquisa, meus sinceros agradecimentos!

À banca examinadora, Dra. Maria Cecília Martins Costa e Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinhero, por aceitarem o convite e pelas sugestões, comentários e críticas que com toda certeza em muito contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

Ao estatístico Brazil Junior pela dedicação para tirar as dúvidas que surgiram na realização desse projeto.

À Ivone secretária da pós-graduação de ciências médicas agradeço de coração sua ajuda, foi muito importante para mim e Fabia Secretaria da UNIFAC, obrigada pela dedicação e apoio.

À Universidade Estadual do Ceará que me proporcionou uma formação acadêmica e profissional sólida e de qualidade. Gratidão pela experiência de vida, ensinamentos e inspirações. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha nova experiência.

Muito obrigada!

*“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor,
a eletricidade e a energia atômica: a vontade”*

– Albert Einstein

RESUMO

O câncer de mama representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira. Estudos têm demonstrado que pacientes Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM-1) têm um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama mais precoce. A NEM-1 é considerada uma doença complexa e multissistêmica, caracterizada pela perda do gene supressor de tumor *MEN1*. Tornam-se necessários novos protocolos de rastreamento para avaliar possíveis riscos de câncer de mama nessa população. **Objetivo:** Avaliar os dados epidemiológicos, fatores de risco para câncer de mama e alterações em mamografia e/ou ultrassonografia em portadoras de NEM-1. **Metodologia:** Estudo transversal, observacional, sendo realizadas entrevistas em 56 pacientes(p), todas do sexo feminino, com diagnóstico clínico e/ou molecular de NEM-1, sendo avaliadas as características epidemiológicas, histórico obstétrico, ocupacional e fatores de risco para câncer de mama e próprios da NEM-1. Para avaliar a presença das alterações mamárias foram analisados os achados de mamografia e/ou ultrassom e classificados pelo sistema BI-RADS em baixo risco (1-3), alto risco (4-6) ou diagnóstico de câncer de mama, sendo comparados pelo teste exato de Fisher, com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Do total de 56p, 33 completaram todo o protocolo do estudo. A média de idade foi de $48,7 \pm 1,8$ anos e IMC de $27,56 \pm 0,73$ kg/m², sendo 18% obesas. O relato de dislipidemia foi observado em 39% e diabetes mellitus 2 em 36%. A menopausa ocorreu em média aos $47,7 \pm 1,4$ anos e 45% possuíam um familiar com câncer de mama. 28 (85 %) pacientes foram consideradas como baixo risco para câncer de mama e 5 (15%) como alto risco. Três pacientes (9%) receberam o diagnóstico de câncer de mama tipo Luminal B. Houve maior frequência de exposição a agentes tóxicos ($p=0,01$), baixa escolaridade ($p= 0,04$) e ausência de aleitamento materno ($p=0,02$) no grupo com achados de alto risco para câncer de mama. **Conclusão:** Observamos a presença de fatores risco relacionados ao câncer de mama entre portadoras de NEM-1 e alterações nos exames de rastreio classificadas como alto risco ou com diagnóstico em 15%, sendo os fatores como a exposição a agentes tóxicos, baixo nível de escolaridade e ausência de aleitamento os achados mais frequentes. Os fatores descritos na pesquisa podem trazer riscos adicionais também aos portadores de NEM-1. Assim, a elaboração de um programa sistemático de rastreio mais precoce se faz necessário nessa população.

Palavras chaves: Câncer de mama, rastreamento, fatores de risco, NEM-1.

ABSTRACT

Breast cancer represents the leading cause of cancer death in the Brazilian female population. Studies have shown that MEN-1 patients have an increased risk of developing breast cancer earlier. MEN-1 is considered a complex and multisystemic disease, characterized by the loss of the MEN1 tumor suppressor gene. New screening protocols are needed to assess possible breast cancer risks in this population. Objective: To evaluate epidemiological data, risk factors for breast cancer and changes in mammogram and/or ultrasound in MEN-1 carriers. Methodology: Cross-sectional, observational study, with interviews being carried out with 56 patients (p), all female, with a clinical and/or molecular diagnosis of MEN-1, being evaluated the epidemiological characteristics, obstetrical and occupational history and risk factors for cancer breast and MEN-1. To assess the presence of breast alterations, mammography and/or USG findings were analyzed and classified by the BI-RADS system as low risk (1-3), high risk (4-6) or diagnosis of breast cancer, being compared by the Fisher's exact test, with significance of $p < 0.05$. Results: Of the total of 56p, 33 completed the entire study protocol. The mean age was 48.7 ± 1.8 years and the BMI was 27.56 ± 0.73 kg/m², 18% of whom were obese. The report of dyslipidemia was observed in 39% and diabetes mellitus 2 in 36%. Menopause occurred on average at 47.7 ± 1.4 years and 45% had a family member with breast cancer. 28 (85%) patients were considered as low risk for breast cancer and 5 (15%) as high risk. Three patients (9%) were diagnosed with Luminal B type breast cancer. There was a higher frequency of exposure to toxic agents ($p=0.01$), low education ($p=0.04$) and absence of breastfeeding ($p= 0.02$) in the group with high-risk findings for breast cancer. Conclusion: We observed the presence of risk factors related to breast cancer among MEN-1 carriers and alterations in screening tests classified as high risk or with diagnosis in 15%, with factors such as exposure to toxic agents, low level of schooling and lack of breastfeeding the most frequent findings. The factors described in the research may also bring additional risks to MEN-1 carriers. Thus, the development of an earlier systematic screening program is necessary in this population.

Keywords: Breast cancer, screening, risk factors, MEN-1.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

1,25-(OH) ₂ D	Calcitriol
ACS	American Cancer Society
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	Anemia de Fanconi
ATM	Ataxia telangiectasia mutado
ACO	Anticoncepcional combinado oral
BI-RADS®	Sistema de Laudos e Registros de Dados de Imagens Mamárias BI-RADS
BRCA1	Breast Cancer Susceptibility Gene 1
BRIP1	BRCA1-interacting protein 1
CEBAS	Certificada como Entidade Beneficente em Assistência Social
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
CDH1	Genes cadherin 1
Ca ²⁺	Cálcio
CHK2	Checkpoint Kinase 2
DDE	Diclorodifenildicloroetileno
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
Des	Desreguladores Endócrinos
ETO	Óxido de etileno
GEEON	Grupo de Educação e Estudos Oncológicos
HER2- ErbB-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio

IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Ki67	Antígeno marcador de proliferação celular
MEN1	Gene Neoplasia Endócrina Múltipla
MRE11:	Proteína de recombinação meiótica tipo 11
OMS	Organização Mundial de Saúde
RE alfa	Receptor de Estrogênio Alfa
RP	Receptor de progesterona
RAD50	DNA repair protein RAD50
SLX4	Subunidade de endonucleases estrutura-específica; FANCP
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
p53	Gene p53
PCB	Bifenila policloradas
PHTP	Hiperparatireoidismo primário.
PTHrP	Peptídeo relacionado a hormônio paratireoide
PTH	Hormônio paratireoide
PRL	Prolactina
PVC	Cloruro de vinilo
RE+	Receptor estrogênio positivo
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
TCDD	Tetraclorodibenzo-p-dioxina
TP53	Proteína p53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Câncer de mama	15
1.2. Fatores de risco clássicos associados ao desenvolvimento de câncer de mama.	16
1.2.1. <i>Fatores de risco modificáveis</i>	17
1.2.2. <i>Fatores de risco não modificáveis.</i>	21
1.3.A Neoplasia Endócrina Múltipla de Tipo 1	26
1.4 NEM-1 e câncer de mama	28
1.5 Fatores próprios da doença NEM-1 que poderiam estar associados ao desenvolvimento de câncer de mama	29
1.5.1. <i>A Proteína Menin</i>	29
1.5.2.- <i>Índice de massa corpórea/adipocinas em NEM-1.</i>	30
1.5.3. <i>Desregulações hormonais associadas à NEM-1.</i>	31
1.5.4. <i>Níveis baixos de Vitamina D, efeito secundário a PHTP</i>	34
1.5.5. <i>Procedência das pacientes NEM-1 em Ceará</i>	34
1.5.6. <i>Impacto psicossocial do diagnóstico da NEM-1</i>	36
1.5.7. <i>Exposição a produtos químicos de uso hospitalar</i>	36
2.- RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVO GERAL	41
3.1. Objetivos específicos:	41
4. - CASUÍSTICA E METODOLOGIA	41
4.2.- Critérios de inclusão.	44
4.3 Critérios de exclusão	45
4.4 Instrumentos e medidas	45
4.4.1 <i>Questionário sociodemográfico e clínico</i>	45
4.5. Risco do estudo	45
4.6. Análises Estatístico:	46
5. RESULTADOS	47
5.1 Caracterização das participantes do estudo	47
5.1.1 <i>Perfil sociodemográfico</i>	47
5.1.2 <i>Estilo de vida</i>	49
5.1.3 <i>IMC</i>	50

	12
<i>5.1.4 Comorbidades associadas</i>	51
<i>5.1.5 Fases do desenvolvimento de ciclo de vida reprodutiva.</i>	52
<i>5.1.6 Experiências reprodutivas</i>	53
<i>5.1.7 Uso de hormônios exógenos</i>	55
<i>5.1.8 Condutas preventivas do câncer de mama</i>	55
<i>5.1.9 Manifestações clínicas em portadoras de NEM-1</i>	57
<i>5.1.10 Perfil de dosagem laboratorial em portadoras de NEM-1</i>	58
<i>5.1.11 Avaliação de resultados das mamografia/ultrassom em portadoras de NEM-1</i>	60
<i>5.1.12 Antecedentes de câncer de mama na população</i>	62
5.2 Comparação de fatores clássicos e possíveis fatores associados à NEM-1 e câncer de mama	63
<i>5.3 Análises das biópsias das pacientes com câncer de mama no estudo</i>	65
6. DISCUSSÃO	66
6.1 Caracterização da população do estudo	66
<i>6.1.1 Perfil sociodemográfico</i>	66
<i>6.1.2 Estilo de vida</i>	67
<i>6.1.3 Comorbidades associadas</i>	69
<i>6.1.4 Fase de desenvolvimento do ciclo de vida reprodutiva das participantes</i>	71
<i>6.1.5 Uso de hormônios exógenos</i>	71
<i>6.1.6 Experiências reprodutivas</i>	71
<i>6.1.7 Condutas preventivas do câncer de mama</i>	72
<i>6.1.8 Manifestações clínicas</i>	74
<i>6.1.9 Perfil de dosagem laboratorial em portadoras de NEM-1</i>	75
<i>6.1.10. Avaliação de resultados das mamografias/ultrassom em portadoras de NEM-1</i>	77
<i>6.1.11 Histórico familiar de câncer de mama</i>	77
6.2 Comparação de fatores clássicos e possíveis fatores associados à NEM-1 e câncer de mama em mulheres com baixo e alto risco para câncer de mama	78
7. CONCLUSÃO	84
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	85
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	86
ANEXO A	101
ANEXO B	104

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Principais órgãos afetados pela NEM-1.....	27
Figura 2 Funções e interações da proteína MENIN.....	30
Figura 3 Fatores de risco clássico e fatores de risco associados à NEM-1 para câncer de mama.....	38
Figura 4 Fluxograma do delineamento experimental, etapas executadas para o diagnóstico clínico em verde, e em vermelho a indicação de testes molecular.....	43
Figura 5 Fluxograma da população de estudo.....	44

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Fatores de risco ocupacionais para o câncer da mama.....	21
Tabela 2 Características clínicas da NEM-1.....	28
Tabela 3 Fatores próprios da NEM-1 que poderiam estar associados ao desenvolvimento de câncer de mama.....	38
Tabela 4 Perfil sociodemográfico das participantes do estudo.....	48
Tabela 5 Caracterização do estilo de vida das participantes do estudo	50
Tabela 6 Distribuição do índice de massa corpórea das participantes.....	51
Tabela 7 Distribuição das comorbidades associadas em participantes do estudo.....	51
Tabela 8 Distribuição das fases do ciclo reprodutivo.....	52
Tabela 9 Distribuição das experiências reprodutivas.....	53
Tabela 10 Distribuição relacionadas ao uso de hormônios exógenos	55
Tabela 11 Condutas preventivas do câncer de mama.....	56
Tabela 12 Caracterização e Manifestações clínicas.....	57
Tabela 13 Distribuição de perfil de laboratório.....	59
Tabela 14 Classificação radiológica da mamografia (segundo a Reunião de Consenso e o BI- RADS).....	60
Tabela 15 Classificação radiológica do ultrassom (segundo a Reunião de Consenso e o BI- RADS).....	61
Tabela 16 Histórico familiar de câncer de mama da população estudo	62
Tabela 17 Comparação de perfil epidemiológico, fatores de risco para câncer de mama e aspectos clínicos entre portadores de NEM-1 com baixo risco e alto risco para CM ou CM diagnosticado.....	63
Tabela 18 . Perfil de IHQ e fatores de riscos em pacientes com CM e NEM- 1.....	65

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de mama

Desde tempos antigos, o câncer desafia a humanidade ao se apresentar como uma doença de causas desconhecidas, invasiva e com alto risco de morbidade e mortalidade. O câncer de mama é uma doença heterogênea, com ampla variação de comportamento biológico, diferentes taxas de crescimento e potencial metastático distinto (DIRETRIZES BRASIL, 2018).

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres no mundo, representando 24,20% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhão de casos novos. É a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (DIRETRIZES BRASIL, 2018).

No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões. Para 2020 foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2020).

A incidência de casos tem aumentado na maioria das regiões do mundo. Entretanto, nos países altamente desenvolvidos, a incidência atingiu uma estabilidade, seguida de uma queda na última década. As taxas de mortalidade nesses países apresentaram uma tendência de declínio desde o final da década de 1980 e início de 1990, refletindo uma combinação de melhoria na detecção precoce, por meio de rastreamento populacional, e intervenções terapêuticas mais eficazes (STEWART & WILD, 2014).

Hoje em dia, o modelo de atenção de saúde ainda está centrado na assistência curativa individual, com foco no atendimento hospitalar. Este modelo não tem resolvido os problemas de saúde da população, por isso surge a necessidade de estratégias de atenção primária, com ações de promoção, prevenção e detecção precoce do câncer (STARFIELD, 2002).

O Brasil, há décadas, mantém taxas de mortalidade elevadas por causa do câncer, muito provavelmente porque a doença em 60% dos casos é diagnosticada em estádios avançados (III e IV), por consequente, o número de mastectomias realizadas no Brasil é considerado alto (DIRETRIZES BRASIL, 2018). Em tais condições observa-se uma diminuição das chances de sobrevida, comprometendo os resultados do tratamento e a sua vez perdida na qualidade de vida das pacientes (INCA, 2020).

Tornam-se necessárias novas pesquisas que estudem com profundidade os possíveis fatores de risco da patologia, fundamentalmente, aqueles que podem ser detectados e/ou modificados por meio de ações de rastreamento e prevenção, que levem a um diagnóstico precoce; entre os principais exames de rastreio se encontram:

O exame clínico de mamas é realizado por um especialista na área da medicina, por outro lado, o autoexame se sugere para que a mulher conheça a mama e dê sinais de alarma. O autoexame pode desestimular outras avaliações, ao fazer a palpação e não identificar nódulo, a pessoa pode acreditar que não tem problema algum em deixar de fazer exames de rotina mais eficazes como a mamografia ou ultrassom. (MS, 2019)

A mamografia é um exame de alta precisão que pode contribuir para diminuir as mortes devido ao câncer de mama em até 40%, segundo estudo feito pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC, 2008, DIRETRIZES BRASIL, 2018). As mulheres acima dos 50 anos que fazem mamografias a cada dois anos podem ser mais beneficiadas com o diagnóstico precoce através de rastreamento preventivo. O estudo da mamografia é o método padronizado para o rastreamento de rotina da atenção integral à saúde da mulher (DIRETRIZES BRASIL, 2018).

Outro exame utilizado comumente é a ultrassonografia, indicado para mulheres com menos de 35 anos de idade com mamas densas, nódulos palpáveis com/sem mamografia negativa, processos inflamatórios e grávidas com sintomas mamários, pois não usa radiação ionizante e sua acuidade diagnóstica não depende da densidade mamária (SILVA & RIUL, 2011, DIRETRIZES BRASIL, 2018)

A prevenção do câncer de mama engloba ações realizadas para identificar e reduzir diversos fatores relacionados ao surgimento da doença, os fatores de risco determinam os grupos de pessoas expostas a maior probabilidade de desenvolverem uma patologia, os quais deverão ser examinados com maior cuidado e frequência (BARRETO, 2006; DIRETRIZES BRASIL, 2018).

1.2. Fatores de risco clássicos associados ao desenvolvimento de câncer de mama.

Embora a verdadeira causa do câncer de mama seja desconhecida, são conhecidas várias das causas relacionadas com o aumento de sua incidência, que são consideradas como fatores de risco que influenciam de forma significativa o desenvolvimento da patologia. A identificação

desses fatores contribui para que medidas preventivas possam ser priorizadas. Os fatores de risco podem ser classificados como: endógenos ou exógenos, ou como: Modificáveis e Não modificáveis (MEISTER & MORGAN, 2000; NOMENIMOVAHED, 2019).

1.2.1. Fatores de risco modificáveis

Entre os diversos fatores modificáveis encontram-se: o tabagismo, o álcool, a dieta, a obesidade, a atividade física, a exposição à radiação ionizante em altas doses e a exposição a pesticidas-organoclorados.

1.2.1.1. O tabagismo

De acordo com um novo estudo de Jones, *et al.*, (2017), fumar pode causar um aumento significativo no risco de câncer de mama, especialmente em mulheres que começaram a fumar na adolescência ou que têm histórico familiar da doença. Os resultados do estudo mostraram que as mulheres fumantes têm 14% mais chances de desenvolver câncer de mama do que aquelas que nunca fumaram. Em particular, mulheres que começaram a fumar antes dos 17 anos tiveram um risco 24% maior.

1.2.1.2. O álcool

O álcool pode aumentar os níveis de estrogênio e outros hormônios associados ao câncer de mama com receptor hormonal estrogênio positivo (RE +). O álcool também pode aumentar o risco de câncer de mama ao danificar o DNA das células. Silva, *et al.*, (2011) ratificam que o uso regular de álcool acima de 60 gramas por dia é um fator de risco para o câncer de mama, pois o acetaldeído, primeiro metabólito do álcool, é carcinogênico, mutagênico, estimulador da produção de estrogênio e imunodepressor, desta forma aumentando a exposição do tecido mamário a este hormônio (LASH, 2000; NOMENIMOVAHED, 2019).

Segundo a Breast Cancer Organization (2020), em comparação com mulheres que não consomem álcool, as mulheres que tomam três bebidas alcoólicas por semana têm um risco 15% maior de câncer de mama.

1.2.1.3. Dieta.

Nas últimas décadas, a influência dos padrões alimentares e de seus constituintes dietéticos na modulação do risco de vários cânceres tem sido cada vez mais estudada, por seu impacto e possibilidade de intervenção (GE, *et al.*, 2015). O consumo excessivo de alimentos industrializados, ricos em calorias, gorduras saturadas, ácidos graxos trans, açúcares simples e sódio, somado ao consumo reduzido de verduras, legumes e frutas, Alimentos que foi demonstrado como padrão alimentar favorável ao desenvolvimento do câncer de mama (TORRES, *et al.*, 2015). Mesmo assim, ainda não está claro se isso é devido aos efeitos sobre o câncer de mama ou possivelmente a outros benefícios para a saúde de uma dieta saudável.

1.2.1.4. Obesidade

Vários estudos associam valores elevados de Índice de Massa Corpórea (IMC) (Obesidade, ≥ 30 kg/m²), com o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, incluindo diabetes, doenças cardíacas e alguns tipos de câncer, como o câncer de mama. De forma pontual, a obesidade é identificada como um fator de mau prognóstico na neoplasia mamária, gerando maior impacto em mulheres pós-menopáusicas (IYENGAR, *et al.*, 2013). Na obesidade ocorre maior risco porque as células de gordura produzem estrogênio. Em consequência, o estrogênio extra produzido nas mulheres obesas pode fazer com que o câncer de mama RE + se desenvolva e cresça, assim como também que o risco e mortalidade aumente na menopausa (BREAST CANCER ORGANIZATION, 2020).

O aumento de estrogênios e mediadores inflamatórios interferem na agressividade do câncer de mama na obesidade. Além disso, as mulheres com sobrepeso possuem tendência a ter níveis mais elevados de insulina, que são associados a alguns tipos de câncer, incluindo o câncer de mama (PICON&RUIZ, 2017). A obesidade pode favorecer no desenvolvimento de alterações no microbioma, sinalização modulada pela insulina e modificações nas concentrações de adipocinas (leptina e adiponectina), que podem ter sua contribuição no câncer, mecanismo ainda não esclarecidos (ARGOLO, *et al.*, 2018).

1.2.1.5. Atividade física

Existem inúmeras evidências de que diferentes exercícios físicos promovem reduções consideráveis na taxa de mortalidade dos indivíduos com algum tipo de câncer, quando comparado com os indivíduos sedentários (SPÍNOLA, *et al.*, 2007, NOMENIMOVAHED, 2019). Várias

evidências mostram que a atividade física reduz o risco de câncer de mama. Nomenimovahed, (2019), atribui 15,30% do câncer de mama em mulheres é resultado da inatividade física. No Brasil, dados do IBGE (2019) apontam que 40,30% da população é fisicamente inativa, caracterizando o sedentarismo como um grande problema de saúde pública.

1.2.1.6 Exposição a Pesticidas

O Brasil é o maior consumidor de pesticidas proibidos em comparação a outros países do mundo (CARNEIRO, *et al.*, 2015), o que significa que grande parte da população está exposta direta ou indiretamente a pesticidas. Desse modo, a utilização de agrotóxicos no Brasil tem trazido sérias consequências, tanto para o meio ambiente como para a saúde da população, especialmente dos agricultores e dos consumidores.

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) registrou 99.035 casos de intoxicação humana por agentes tóxicos, sendo 5.989 casos (6,00%) foram em ambiente ocupacional (BRASIL, 2012). Destes casos, 883 foram causados por produtos químicos industriais e 1.172 foram causados por agrotóxicos.

Muitos desses produtos químicos são considerados desreguladores hormonais. Os desreguladores hormonais podem afetar a forma como o estrogênio e outros hormônios atuam no corpo, bloqueando-os ou imitando-os, o que prejudica o equilíbrio hormonal do corpo. Estas substâncias químicas podem fazer com que o câncer de mama RE + se desenvolva e cresça (Breast Cancer Organization, 2020).

A revisão bibliográfica de Gray, *et al.*, (2010) classificou os compostos químicos com associação reconhecida com o câncer da mama, pertencentes ao Grupo I da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) em: 1) Hormônios: de terapia de reposição hormonal e contraceptiva, dietilbestrol-DES, estrógenos e hormônios placentários presentes em produtos de beleza; 2) Desreguladores endócrinos (DEs): dioxinas, exposição ativa ou passiva à fumaça de tabaco e metais (ferro, níquel, cromo, zinco, cádmio, mercúrio e chumbo); 3) Substâncias químicas industriais não DEs: benzeno, cloreto de vinila e óxido de etileno. Destacam-se também as seguintes substâncias classificadas como cancerígenas conhecidas para humanos e animais pela NTP: agrotóxicos organoclorados Diclorodifenildicloroetileno (DDE) Diclorodifeniltricloroetano (DDT) e 1,3-butadieno (RUDEL, *et al.*, 2007).

Muitos desses agentes cancerígenos, como dioxinas, DDT/DDE e Bifenil policlorado (PCB), são persistentes no ambiente, acumulam-se no organismo e permanecem no tecido mamário (GRAY, *et al.*, 2010).

Metais como ferro, níquel, cromo, zinco, cádmio, mercúrio e chumbo foram achados em maiores concentrações em biópsias de câncer da mama do que em biópsias da mama em mulheres sem câncer (GRAY, *et al.*, 2010).

1.2.1.7 Produtos cosmético

Os produtos de higiene pessoal possuem uma combinação diversificada de produtos químicos, o que faz que seja quase impossível atribuir um efeito tóxico para qualquer produto químico específico por si só. No entanto, várias pesquisas sugerem fortemente que, em certos níveis de exposição, alguns desses produtos químicos podem contribuir para o desenvolvimento de câncer.

Um estudo de caso-controle hospitalar relatou que o uso de produtos cosméticos nas axilas várias vezes ao dia em mulheres menores de 30 anos, representa um aumento no risco de câncer de mama. Os autores levantaram a hipótese de que a associação se devia aos compostos à base de alumínio encontrados nos produtos cosméticos nas axilas (LINHART, *et al.*, 2017).

1.2.1.8 Ocupacionais

É amplamente reconhecido que os agentes ambientais incluindo riscos no local de trabalho desempenham um papel significativo na causa do câncer, modulado por fatores genéticos e relacionados ao estilo de vida (NOMENIMOVAHED, 2019). A participação da mulher no mercado de trabalho brasileiro aumentou consideravelmente a partir da década dos 70. E, até recentemente, os riscos para a saúde ocupacional das mulheres continuavam a ser invisíveis, estudados de forma inadequada e com pouca frequência, apesar da participação de longa data das mulheres na força de trabalho (NOMENIMOVAHED, 2019). Eliminar os riscos é uma estratégia de saúde pública bem estabelecida, e há evidências de que a prevenção primária de riscos ocupacionais e outros riscos ambientais relacionados ao câncer reduz a incidência e mortalidade do câncer e é altamente econômica (ESPINA, *et al.*, 2012).

A falta de atenção aos riscos do câncer de mama relacionados ao trabalho tem sérias implicações no que diz respeito à prevenção primária, não apenas para os muitos milhares de mulheres empregadas em empregos potencialmente de alto risco, mas para o público em geral (CLAPP, *et al.*, 2006). Um estudo no ano 2012, mostrou taxas particularmente altas de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa empregadas em plásticos automotivos e enlatados de alimentos. Outros setores associados a riscos elevados entre as mulheres em geral incluem agricultura, bares/jogos de azar e metalurgia (BROPHY, *et al.*, 2012); também demonstrou que muitos plásticos liberam substâncias subprodutos, vapores e fumos de produtos particularmente quando o calor está presente, como na produção e fabricação de resinas plásticas. Além disso, certos aditivos (por exemplo, ftalatos, éteres difenílicos polibromados) foram identificados como DEs.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer publicou uma monografia sobre a provável associação entre trabalho noturno e câncer de mama (IARC, 2018). Em particular, no trabalho de enfermeiras, auxiliares de enfermagem, médicas (KOLSTAD, *et al.*, 2008) e comissárias de bordo de avião (MEGDAL, *et al.*, 2005). O mecanismo de explicação tem sido chamado Light-at-night, que pode ser entendido como luz à noite, e associa a exposição à luz artificial com a redução da secreção da melatonina, reguladora da secreção de hormônios ovarianos, incluindo estradiol.

Tabela 1. Fatores de risco ocupacionais para o câncer da mama.

AGENTE	<p>1) Hormônios: terapia de reposição hormonal e contraceptivo, dietilbestrol-DES, estrógenos e hormônios placentários presentes em produtos de beleza, dioxinas</p> <p>2) Desreguladores endócrinos: dioxinas, exposição ativa ou passiva à fumaça de tabaco e metais</p> <p>3) Substâncias químicas industriais não desreguladores endócrinos: benzeno, cloreto de vinila e óxido de etileno. Agrotóxicos organoclorados DDE, DDT, Bifenil policlorado e 1,3-butadieno, o benzeno, o cloreto de vinila e o óxido de etileno.</p> <p>4) Campos eletromagnéticos de baixa frequência, campos magnéticos, compostos orgânicos voláteis.</p>
	Cabeleireiro, operador de rádio e telefone, enfermeiro e auxiliar de enfermagem, comissário de bordo, trabalho noturno, aeronautas, engenharia aeroespacial e às tecnologias de isolamento da exposição no interior da

OCUPAÇÃO	aeronave, trabalhar em zonas rurais com pesticidas, lavar roupas de uma pessoa que trabalhou com pesticidas.
ATIVIDADE ECONÔMICA	Indústrias químicas e petroquímicas, de borracha, de calçados e nas refinarias de petróleo manufatura de PVC.

Fonte: adaptado Momenimovahed, 2019, Dreijerink, et al., 2017, Marike et al., 2018, Molena et al., 2020, Safaa et al., 2021, Wahyu, et al., 2016; IARC, 2014.

1.2.2. Fatores de risco não modificáveis

Fatores como sexo feminino, idade avançada, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia após os 30 anos, uso de contraceptivos orais (estrogênio-progesterona), terapia de reposição hormonal pós-menopausa (IARC, 2018), história de câncer de ovário ou doença mamária benigna, alta densidade mamária e fatores genético-hereditários (NOMENIMOVAHED, 2019), são associados como fatores de risco para o câncer de mama.

1.2.2.1. Idade

O processo de envelhecimento é o maior fator de risco para o câncer de mama. Isso porque, quanto mais idade, mais oportunidades para danos genéticos (mutações) no corpo. Também, o acúmulo de exposições agentes tóxicos ao longo da vida e as próprias alterações biológicas com o envelhecimento aumentam, de modo geral, esse risco. Cerca de 70-80% dos tumores diagnosticados são em pacientes acima de 50 anos de idade (NOMENIMOVAHED, 2019).

1.2.2.2. Menarca Precoce

Quanto menor a idade da menarca maior para risco de câncer de mama. As mulheres com idade da menarca igual ou inferior a 11 anos apresentam uma chance maior de desenvolver a doença. Quanto mais cedo for à idade da menarca, o desenvolvimento das mamas também será precocemente, o que pode estar relacionado com o aumento de células mamárias susceptíveis a transformação maligna, também, o fato de que mulheres que tiveram a menarca precoce inicia mais cedo o uso de contraceptivos orais, o que as tornam expostas a diferentes níveis de estrógenos exógenos em idade precoce (NOMENIMOVAHED, 2019).

1.2.2.3. *Uso de hormônios exógenos*

O contraceptivo oral (ACO) é uma das maiores fontes de hormônios exógenos utilizadas pelas mulheres. Estudos epidemiológicos apontam que as mulheres que usam anticoncepcionais orais têm um ligeiro aumento (7%) no risco relativo de câncer de mama em comparação com mulheres que nunca usaram anticoncepcionais orais. Também outra fonte exógena de estrogênio é a terapia de reposição hormonal (TRH), que aumenta a proliferação das células mamárias (WESTHOFF e PIKE, 2018). Segundo Tessaro (2001), o uso por mais de quatro anos de contraceptivos orais aumenta ainda mais o risco de desenvolvimento de câncer mamário.

1.2.2.4. *Paridade*

A literatura destaca a nuliparidade como um importante fator de risco para o câncer de mama. Devido à baixa diferenciação das estruturas na glândula mamária das mulheres nulíparas, que retém uma grande quantidade de células epiteliais indiferenciadas, mais susceptíveis à transformação neoplásica (NOMENIMOVAHED, 2019). Estudos demonstraram que a lactância materna conferia uma redução no risco de câncer de mama, que era aparente apenas entre mulheres com quatro ou mais nascimentos e longas períodos de lactância materna (MURADAS, *et al.*, 2015)

Em relação da idade das mulheres na primeira gestação, os estudos mostram que mulheres que não tiveram uma gravidez a termo ou tiveram seu primeiro filho após os 30 anos têm um risco maior de câncer de mama em comparação com mulheres que deram à luz antes dos 30 anos (NOMENIMOVAHED, 2019).

1.2.2.5. *Raça*

A literatura aponta que as mulheres negras são mais propensas a ter fatores de mau prognóstico, incluindo doença metastática no diagnóstico e câncer de mama triplo negativo, levando a maiores taxas de recorrência e mortalidade (GOZZI *et al.*, 2021).

1.2.2.6. *Genética*

A Genética Médica, que até pouco tempo era utilizada como uma ferramenta para diagnosticar um número relativamente pequeno de doenças raras e herdadas, sofreu recentemente

uma grande expansão possibilitando sua aplicação a previsões sobre o risco de desenvolvimento de doenças mais complexas como o câncer.

Nomenimovahed, (2019), destaca em seu estudo que até 10% dos carcinomas mamários são devidos à predisposição genética. Pherson e Dixon (2000), apontam que a suscetibilidade ao câncer de mama geralmente é herdada de forma autossômica dominante com penetrância limitada. O que significa que a neoplasia pode ser transmitida através de ambos os sexos e que alguns membros da família podem transmitir o gene anormal.

Existem alguns genes associados a síndromes familiares, em que a incidência de câncer de mama se encontra aumentada. Estas mutações acometem os genes; segundo Shiovitz, Korde (2015) :*CDHI* (Câncer Gástrico Hereditário), o gene *TP53* observadas em famílias com a síndrome Li-Fraumeni-like, o gene *STK11* com a síndromes de Petz Jeghers, Muir-Torre , no gene *PTEN* observadas em famílias com a síndrome de Cowden, adenocarcinoma de esôfago, tumor anaplásico de tireóide, *ATM* (ataxia-telangiectasia), mutações nos genes, de penetrância incompleta, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C* e *XRCC2*, da via de sinalização da Anemia de Fanconi (AF), também foram reportadas, além destas, mutações em outros genes, *CHEK2*, *NBS1*, *RAD50*, *RAD51D* e *RAD51B*, que também conferem uma suscetibilidade moderada.

Atualmente, os genes que têm sido apontados como principais no desenvolvimento do câncer hereditário de mama são: *BRCA1*, *BRCA2*, *CHK2*, *ATM* e o *TP53* que é o gene que se apresenta mais mutado nesta doença (SHIOVITZ, KORDE, 2015); ficando um 83% das mutações restantes, correspondentes a genes não identificados (SHIOVITZ, KORDE, 2015). Nos últimos anos, houve também descrições da associação do gene *MEN1* Neoplasia Endócrina Múltipla e câncer de mama (DREIJERINK, *et al.*, 2014).

1.2.2.6.1. *BRCA1* e *BRCA2*

São genes supressores de tumores que codificam proteínas que funcionam no processo de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA). Portanto, uma mutação ou exclusão de um gene supressor de tumor causaria uma perda de sua função, e como consequência, aumentaria a probabilidade de desenvolver um tumor. Mulheres que herdam uma mutação deletéria de *BRCA1* ou *BRCA2* enfrentam um alto risco ao longo da vida de desenvolver câncer de mama, um risco entre 69 e 72% maior em comparação com 12% na população geral (KUCHENBAECKER, *et al.*,

2017). Embora os indivíduos com síndrome hereditária do câncer de mama e ovário herdam um único alelo defeituoso no *BRCA1* ou *BRCA2* da mãe ou do pai, eles têm um segundo alelo funcional, esse segundo alelo for afetado, uma célula cancerígena pode se desenvolver através do acúmulo de mutações adicionais no DNA da célula (NAROD e FOULKES, 2004).

1.2.2.6.2. Gene *TP53*

Conhecido como gene supressor de tumor, codifica uma fosfoproteína de 53kDa, tetramérica, que se liga especificamente ao DNA e age como fator de transcrição. Mutações neste gene, localizado no cromossomo 17, estão presentes em aproximadamente 50% dos cânceres humanos, tornando este gene o alvo mais comum de alterações genéticas no processo neoplásico (SHIOVITZ, KORDE, 2015). A análise de mutações encontradas no gene *TP53* tem sido muito valorizada em estudos de epidemiologia molecular de câncer (SHIOVITZ, KORDE, 2015).

1.2.2.6.3. *ATM*

A *ATM* é uma proteína serina/treonina pertencente a uma família fosfatidilinositol-3-quinase esse gene hereditário está localizado no braço longo do cromossomo 11 entre as posições 22 e 23, mais precisamente, o gene *ATM* situa-se a partir do par de bases 108.222.500 para 108.369.102 de pares de bases no cromossomo 11, e abrange cerca de 150 quilo bases de DNA genômico, contendo 66 éxons (SHIOVITZ, KORDE, 2015).

A *ATM* é o quinto gene de reparo do DNA, junto com *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *CHEK2*, está envolvido na predisposição ao câncer de mama. Enquanto *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* estão associados a altos riscos de câncer de mama, *ATM* e *CHEK2* estão associados a riscos mais modestos (SHIOVITZ, KORDE, 2015).

As mutações deletérias da *ATM* apesar de ser uma síndrome autossômica recessiva, mulheres heterozigotas apresentam risco significativamente aumentado para câncer de mama em relação às homozigotas para o alelo normal (GENETESTS, 2015).

1.2.2.6.4. *CHEK2*

O gene *CHEK2* codifica uma quinase, que regula proteínas de controle (*BRCA1*, *P53* e *Cdc25c*). De acordo com Shiovitz, Korde (2015), a mesma mutação deste gene resulta em um

risco moderado para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres e homens. No entanto, o risco não se altera quando esses indivíduos são portadores das mutações *BRCA1* ou *BRCA2*. O último pode ser causado devido a interações entre *BRCA1*, *BRCA2* e *CHEK2*, porque eles estão envolvidos nas mesmas vias de sinalização.

1.2.2.6.5. Complexo MRN (*MRE11*, *RAD50* e *NBS1*)

O complexo *MRN* é o sensor principal na detecção do dano, pela sinalização para *ATM*, direcionando aos locais de quebra da dupla fita. Portadores de mutação nestes genes apresentam maior probabilidade de desenvolver câncer de mama. O complexo *MRN*, composto pelas proteínas *MRE11*, *NBS1* e *RAD50*, participa na detecção e reparo de lesões de DNA e em funções de controle do ciclo celular e interage com o *BRCA1*, formando focos nucleares após irradiação. *MRE11*, *NBS1* e *RAD50*, juntamente com *ATM*, *BRCA1* e outras proteínas, fazem parte do complexo de vigilância do genoma associado ao *BRCA1* (SHIOVITZ, KORDE, 2015).

1.2.2.6.6 Genes da via da Anemia de Fanconi (*AF*) (*BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *SLX4*)

Um defeito em qualquer das proteínas ao longo da via de sinalização da *AF* impede que as células efetuem um reparo de DNA efetivo, predispondo a quebra cromossômica e morte celular. A relação entre a *AF* e a suscetibilidade ao câncer de mama tornou-se aparente quando se descobriu que a *BRCA2* é de fato uma proteína da via da *AF*. Mutações monoalélicas em outros genes que codificam proteínas da via da *AF*, *BRIP1* e *PALB2* também foram associadas a um risco relativo aumentado de 2 vezes, para a predisposição ao câncer de mama, em relação à população controle (SHIOVITZ, KORDE, 2015).

1.3.A Neoplasia Endócrina Múltipla de Tipo 1 (NEM-1)

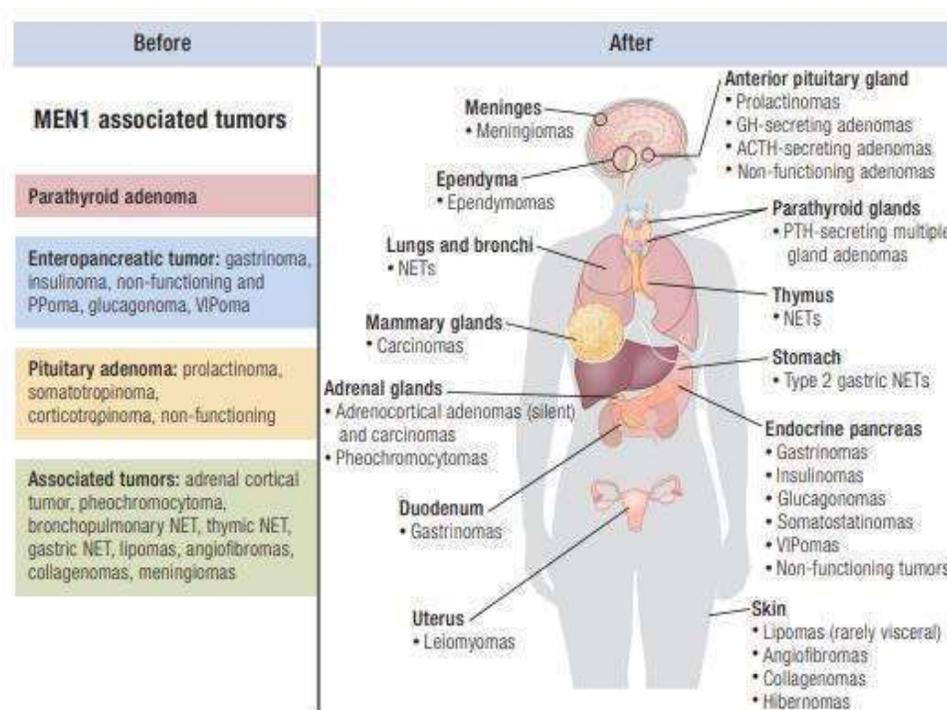
A NEM-1 é uma doença genética, herdada de forma autossômica dominante. Trata-se de uma síndrome rara com uma prevalência estimada de 2-3/100000 indivíduos que é causada por mutações no gene *MEN1* localizado no braço longo (q13) do cromossomo 11 (KAMILARIS, 2019).

A NEM-1 é uma doença tumoral, de ocorrência familiar ou esporádica, caracterizada essencialmente por sua complexidade e variabilidade clínica (KAMILARIS, 2019). O diagnóstico clínico da doença é realizado pela presença de dois dos três tumores endócrinos: tumor da

paratireóide, prolactinoma e tumor diferenciado do trato gastro-pancreático total. O diagnóstico clínico da NEM-1 familiar é feito: a) naqueles indivíduos com histórico de parente de primeiro grau com um dos três tumores endócrinos necessários para o diagnóstico; b) em indivíduos com um órgão envolvido e a detecção da mutação germinativa *MEN1* (SAKURAI, *et al.*, 2007).

O gene *MEN1* é um gene supressor de tumor com 10 éxons e uma região codificadora de 1.830 pares de bases que codifica uma proteína de 610 aminoácidos (KAMILARIS, 2019), apresentando distribuição igual entre os sexos e raças, atinge todos os grupos etários, particularmente dos 5 aos 81 anos, sendo que, em 80% dos casos, as manifestações clínicas se desenvolvem entre 40 e 50 anos. Marini, *et al.*, (2018) publicou uma análise das mutações da linha germinativa *MEN1* em 410 pacientes e encontrou 99 mutações diferentes, 41 frameshift, 26 missense, 13 nonsense, 11 mutações no local de splicing, 4 pequenas deleções in-frame e 4 grandes deleções intragênicas abrangendo mais de 1 exon (MARINI, *et al.*, 2018).

Figura 1. Principais órgãos afetados pela NEM-1



Fonte: Adaptada de M L BRANDI, *et al.*, 2021

1.4 NEM-1 e câncer de mama

Um estudo feito na Holanda, avaliou o risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres com NEM-1, este estudo envolveu 90% da população holandesa com essa doença, com um seguimento médio de 20 anos. Os resultados mostraram que 73% das mulheres com NEM-1 e câncer de mama não tinham histórico familiar desse tipo de tumor. Não foram achadas diferenças na prevalência de fatores de risco clássicos para o câncer de mama, no entanto, os resultados deste estudo demonstraram que o risco relativo nas pacientes NEM-1 foi moderado (2,83), o que classifica o gene *MEN1* como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, à idade média para o diagnóstico de câncer de mama em pacientes NEM-1 foi de 45 anos, em comparação ao grupo controle que foi de 57,50 anos (VAN LEEUWAARDE, *et al.*, 2017).

Outros estudos desenvolvidos em Estados Unidos, Tasmânia e França, incluindo um total de 675 pacientes, demonstraram que a incidência de câncer de mama é 1,96 maior em pacientes NEM-1 do que em mulheres sem NEM-1 (DREIJERINK, *et al.*, 2014). Van Leeuwaarde, *et al.*, (2020), indica que o câncer de mama é mais comum em idade precoce em pacientes do sexo feminino com diagnóstico de NEM-1.

Tabela 2. Características clínicas da NEM-1.

ÓRGÃO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
PARATIROIDES	Hiperparatireoidismo, aumento da calcitonina, hipercalcemia, nefrolitíase.
PÂNCREAS	Tumores de células ilhotas pancreáticas, tumor entero pancreático (gastrinoma), úlceras pépticas, níveis elevados de gastrina, hipocalcemia e acloridria, polipeptídeo intestinal vasoativo, prostaglandina, glucagon, somatostatina.
HIPÓFISE	Prolactinoma a hiperprolactinemia que pode causar galactorréia, alterações FSH-LH, estrogênio, puberdade atrasada ou interrompida, diminuição da libido Amenorreia, oligomenorreia, anovulação e infertilidade) transtorno secreção do hormônio do crescimento (acromegalia) ACTH e causa doença de cushing.
OUTRAS MANIFESTAÇÕES	Tumores adrenais, angiofibromas faciais, collagenomas, lipomas, tumores carcinóides, em particular aqueles originados no contorno embrionário do intestino anterior (timo, pulmões, estômago).

Fonte: *Adaptado de Kamilaris, 2019.*

1.5 Fatores próprios da doença NEM-1 que poderiam estar associados ao desenvolvimento de câncer de mama

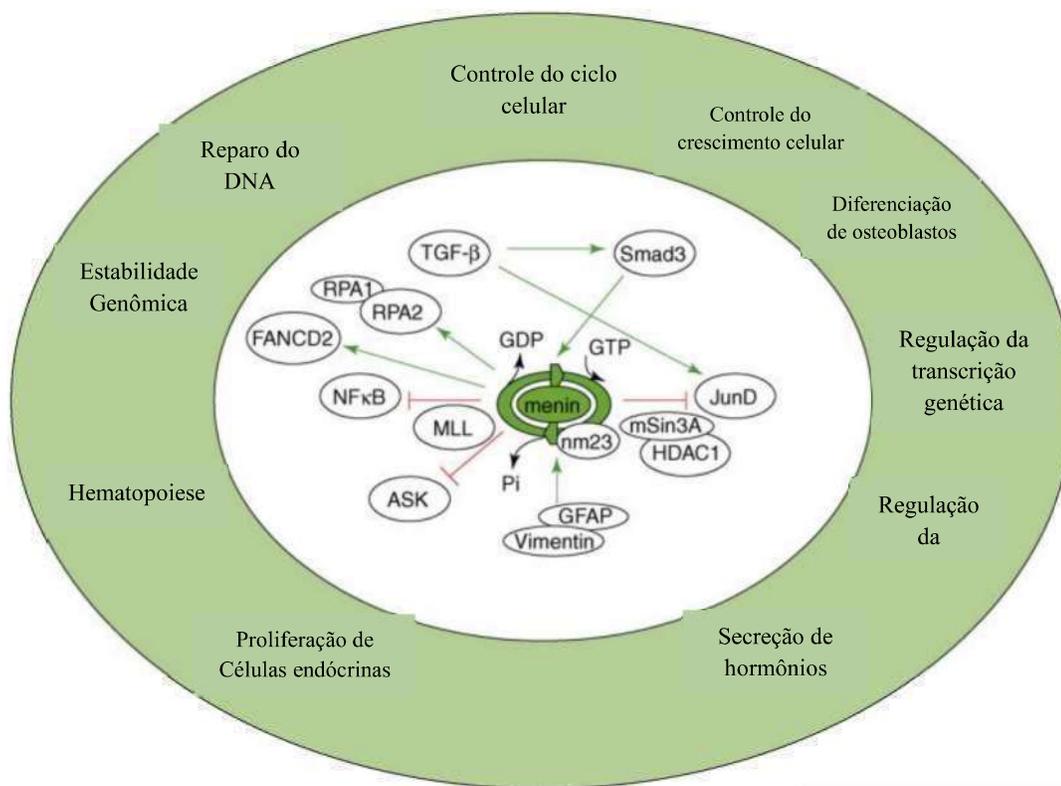
1.5.1. A Proteína Menin

As mutações no gene supressor de tumor *MEN1* são encontradas em aproximadamente 70-90% dos casos hereditários de NEM-1 (MARX, 2005). As mutações inativadoras no gene *MEN1* estão associadas ao desenvolvimento de tumores endócrinos pela inativação da proteína supressora de tumor *menin* que é envolvida em processos celulares essenciais, e atua como uma proteína-esqueleto multifuncional e controla a sinalização celular e a expressão gênica (MATKAR, *et al.*, 2013).

Vários estudos têm sido feitos para conhecer os mecanismos da tumorigênese na *MEN1*. O primeiro seria a inativação da proteína *menin* que levaria a promover o crescimento tumoral (AGARWAL, *et al.*, 2003). O segundo mecanismo seria que a perda da regulação da proteína *menin* sobre os genes supressores tumorais p18 e p27 levaria ao desenvolvimento de tumores (MILNE, *et al.*, 2005). Estudos apoiam um papel da proteína *menin* no controle do crescimento e diferenciação celular e na detecção ou reparação de danos no DNA (ITAKURA, *et al.*, 2000). A versatilidade das funções da proteína *menin* em diferentes tecidos pode ajudar a compreender a seletividade para determinados tecidos na doença de NEM-1 e a variabilidade da expressão fenotípica mesmo entre familiares (FALCHETTI, *et al.*, 2017).

Em consequência, existem vários mecanismos possíveis de envolvimento da *MEN1* na formação do câncer de mama. Foi evidenciado que a proteína *menin* está envolvida nas vias de sinalização que têm um papel na formação do câncer de mama também pode controlar a progressão do ciclo celular e a integridade genômica (BUSYGINA e BALE, 2006). Existe evidência do papel da proteína *menin* associada ao câncer de mama hereditário sem mutações germinativas em genes *BRCA1* e *BRCA2*, (JEONG, *et al.*, 2014). Da mesma forma, existem evidências de casos publicados de mulheres com NEM-1 que também apresentam mutações em genes *BRCA1* e *BRCA2* (PAPI, *et al.*, 2009).

Figura 2. Funções e interações da proteína menin



Fonte: Figura adaptada de Balogh, 2006

1.5.2.- Índice de massa corpórea/adipocinas em NEM-1

A obesidade é hoje uma crise global. Na atualidade o 40% da população mundial encontra-se acima do peso ideal (OMS, 2018). Para o ano 2019 segundo IBGE, no Brasil um 62,60 % das mulheres adultas apresenta excesso de peso. O desenvolvimento precoce de doenças crônicas não transmissíveis está associado significativamente com elevados níveis de gordura corporal (CAMPBELL, 2003). O tecido adiposo é um órgão altamente ativo que, além de apresentar funções de armazenamento energético, regulação da termogênese e proteção contra choques mecânicos, exerce uma função endócrina importante, pois secreta uma série de hormônios proteicos que são sintetizados e liberados pelos adipócitos, conhecidos como adipocinas. Entre as mais conhecidas estão: a leptina, adiponectina e resistina (MADHAV, *et al.*, 2018).

A adiponectina é uma adipocina secretada pelos adipócitos, junto com outras adipocinas, mantém a homeostase metabólica. Níveis elevados de adiponectina no soro tem demonstrado funcionar como um fator protetor anti-vascular, antiinflamatório, antidiabético e possui efeitos de sensibilização à insulina (HOUSA, *et al.*, 2006). Além disso, tem sido reportada uma associação inversa significativa dos níveis de adiponectina sérica com risco de desenvolvimento de câncer de mama (KELESIDIS, *et al.*, 2006).

Assim como foi demonstrado por Madhav, *et al.*, (2018) e Zeping, *et al.*, (2019), níveis séricos de adiponectina significativamente reduzidos foram encontrados em pacientes com câncer de mama. A relação adiponectina-leptina foi significativamente menor em caso de câncer de mama, em comparação aos controles. Por outro lado, os níveis de adiponectina sérica, níveis de leptina, ou a relação adiponectina-leptina, não apresentaram correlação entre o tipo de receptor (RE, RP, Her2), agressividade da doença em termos do tamanho do tumor, metástases nodais, estágio e grau do tumor.

Gondim *et al.*, (2018), em um estudo realizado no HUWC, com população de pacientes portadoras de NEM-1, foi encontrado uma alta prevalência de obesidade e sobrepeso o que pode significar um aumento no risco de câncer de mama.

1.5.3. Desregulações hormonais associadas à NEM-1

A incidência de adenomas hipofisários em pacientes com NEM-1 varia de 10% a 65% e a prevalência de doença hipofisária em pacientes com NEM-1 pode chegar a 42% dos casos (KAMILARIS, 2019).

As manifestações clínicas da doença estão relacionadas de acordo com as glândulas endócrinas afetadas, que resultam principalmente do excesso de hormônios produzidos por estes tumores e/ou efeito de massa decorrente do crescimento dos diferentes tumores (BRANDI, 2001). Hormônios nas mulheres podem desempenhar um papel importante no início e na promoção do câncer de mama (HADDAD, *et al.*, 2015).

Embora a etiologia das doenças benignas e malignas da glândula mamária ainda não seja bem conhecida, considera-se classicamente que a base fisiopatológica dessas doenças pode estar na alteração das concentrações séricas de hormônios ligados ao eixo hipotálamo-hipófise-

ovário. Essa desregulação hormonal leva a manifestações nas mulheres como fase lútea curta, ciclos anovulatórios, oligo e amenorreia (DE ROSA, *et al.*, 2003). O papel dos hormônios na carcinogênese mamária foi corroborado por estudos que mostram riscos crescentes dependentes da dose associados a níveis crescentes de hormônios sexuais endógenos no sangue (EHBCCG, 2002).

1.5.3.1. Estrógenos

O estrogênio e seus receptores estão relacionados no desenvolvimento e disseminação de vários tumores malignos (MARZAGALLI, *et al.*, 2016). Durante a vida das mulheres, a secreção cíclica de estrogênio provoca um impacto e se transforma em um fator de risco para o câncer de mama. O estrogênio interage com um receptor encontrado no núcleo celular, chamado RE α e liga-se às regiões reguladoras de seus genes-alvo, dentre os quais alguns estão envolvidos na proliferação celular, e promove sua ativação (NOMENIMOVAHED, 2019). A proteína *menin* pode diretamente interagir com o RE α de uma maneira dependente de hormônio. Além disso, a proteína *menin* tem um papel demonstrável como um coativador para transcrição mediada por RE α aumentando a metilação de lisina 4 da histona 3 (DREIJERINK, *et al.*, 2006). Acredita-se que existe relação entre o número desses receptores e a capacidade proliferativa das células neoplásicas (COSTA, *et al.*, 2002).

1.5.3.2. Prolactina

Com base em estudos morfológicos da glândula pituitária e em níveis hormonais no soro, foi sugerido que qualquer desequilíbrio de o prolactina (PRL) pode ser associado com a carcinogênese mamária (MIDSORP, 2002).

A PRL, um hormônio peptídico, mas principalmente reconhecido como um hormônio lactogênico, é liberada de lactotrofos na glândula pituitária anterior, a PRL também é secretada por locais extra-hipofisários, onde se comporta como uma sinalização parácrina/autócrina (MARANO, *et al.*, 2014). A PRL modula mudanças na função celular, direciona o destino da célula, modula a homeostase fisiológica, bem como modula o tecido microambiente (ODUL KARAYAZI, *et al.*, 2020).

Dados experimentais revelam que a PRL pode induzir a proliferação celular, a vascularização tumoral e a motilidade celular, assim como também, inibindo a apoptose, que

funcionam de forma independente e sinérgica para promover a carcinogênese em estágio avançado do câncer de mama e aumentar sua propensão a metastizar para órgãos distantes (KUAN *et al.*, 2021). Embora tenha sido identificada uma associação positiva significativa entre os níveis plasmáticos de prolactina e o risco de câncer de mama, os mecanismos subjacentes a essa relação permanecem totalmente ilusórios.

1.5.3.3- Efeito sinérgico estrógeno/prolactina/progesterona.

A glândula mamária é caracterizada como um órgão hormônio-dependente, em que a exposição cíclica, intensidade e duração da exposição do epitélio mamário à PRL e o estrógeno, está associada ao risco de desenvolver câncer de mama (NOMENIMOVAHED, 2019). Rose-Hellekant, *et al.*, (2003), demonstraram que níveis aumentados de expressão de PRL ativa podem induzir potencialmente o desenvolvimento de tumores RE +. A modulação da via RE influencia as vias PRL e vice-versa, a PRL aumenta a expressão e fosforilação de RE α , e aumenta a sinalização alternativa de estrogênio, enquanto o estrogênio induz a transcrição de PRL e PRLR e potencializa a atividade STAT5 dependente de PRL (CARVER, *et al.*, 2009). A proteína menin é capaz de interagir e co-ativar o RE α , um fator crítico em aproximadamente 70% dos casos esporádicos de câncer de mama (DREIJERINK, *et al.*, 2006, IMACHI, *et al.*, 2010). Essa correlação é marcadamente proeminente para aqueles que são diagnosticados como o subtipo RE+/RP+ e pacientes na pós-menopausa (WANG, *et al.*, 2016). A PRL modula a atividade da progesterona diretamente e de outros hormônios como o estrogênio (O'LEARY, *et al.*, 2017).

1.5.3.4. Hiperparatireoidismo em NEM-1

O hiperparatireoidismo primário (PHTP) é definido como elevado níveis séricos de cálcio ou cálcio sérico amplamente flutuante resultantes da secreção inapropriada ou autógena do hormônio paratireóide (PTH) por uma ou mais paratireóides glândulas na ausência de um estímulo conhecido (ARRANGOIZ, *et al.*, 2016). Em geral, o quadro clínico caracterizado por hipercalcemia assintomática, entretanto os casos não tratados podem evoluir gradativamente para uma forma mais grave, com o desenvolvimento de nefrolitíases de repetição, complicações renais, fraqueza muscular, artralgia, osteoporose e um aumento dos riscos de fraturas ósseas (LOURENÇO, 2010).

Estudos têm demonstrado que existe uma relação entre câncer de mama e PHTP, embora o mecanismo permaneça incerto (RAO, CHAUKAR, 2009). Fierabracci *et al.*, (2001), identificou 7 mulheres com PHTP entre 100 pacientes com câncer de mama, seis dessas pacientes foram submetidas a uma exploração do pescoço para remover um adenoma da paratireóide. Foi encontrada uma incidência de câncer de mama acima do esperado no PHTP, também o risco persiste por mais de uma década após a cirurgia da paratireóide (RAO, CHAUKAR, 2009).

1.5.4. Níveis baixos de Vitamina D, efeito secundário a PHTP

Atualmente, a hipovitaminose D tem sido considerada um problema de saúde pública mundial, devido a sua implicação no desenvolvimento de doenças do músculo esqueléticas, cardiovasculares e a associação ao risco de câncer é uma que ganha destaque (FELDMAN, *et al.*, 2014).

Estudos experimentais revelaram que o metabólito ativo da vitamina D, 1, 25-(OH) - 2D, inibe a progressão e as metástases do câncer de mama, induzindo apoptose, reduzindo o crescimento celular e a angiogênese (YIN, *et al.*, 2010). Também foi demonstrado que a deficiência dela, promove a tumorigênese aumentando o estresse oxidativo e o dano ao DNA das células malignas, ativando oncogenes e inativando genes supressores de tumores (CHEN, *et al.*, 2018).

Existe evidência da redução da expressão do Receptor da Vitamina D em células de câncer de mama, em comparação a células normais da mama, devido a polimorfismos do gene do Receptor da Vitamina D (WAMBERG, *et al.*, 2013). Embora o mecanismo exato pelo qual a vitamina D esteja ligada ao risco de câncer de mama permaneça incerto, é importante ter em conta a carência de vitamina D como um possível fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama nas pacientes NEM-1, posto que baixos níveis de vitamina D são reportados como efeito secundário a presença de hiperparatireoidismo, característica principal da clínica de NEM-1.

1.5.5. Procedência das pacientes NEM-1 em Ceará

A maioria da população com NEM-1 no Ceará atendidas no HUWC, fazem parte do grupo das 9 famílias diagnosticadas com a doença, provenientes da Microrregião do Baixo Jaguaribe. Baixo Jaguaribe é uma das áreas no Nordeste brasileiro voltada para a produção e exportação de frutas tropicais. Também existem outras indústrias importantes para a economia da

microrregião, como: as pequenas e médias indústrias ligadas à agroindústria, metalomecânica, confecções e à pecuária, indústrias de fabricação de móveis, redes, cerâmica vermelha e calçados. Atividades em que participantes e moradores nas proximidades poderiam estar sujeitos a risco de ser expostos direta ou indiretamente a uma ampla variedade de compostos químicos.

Em particular, com os pesticidas, vários estudos sugerem seu potencial genotoxicidade, imunotoxicidade, capacidade de atuar como promotores de tumores e como desreguladores endócrinos, relacionados ao aumento do risco de câncer de mama (HE, *et al.*, 2017). Os produtos químicos e drogas como dietilestilbestrol, Diclorofenoxiacético e trifuralina, dioxinas, desinfetantes, lubrificantes, solventes químicos, tintas, óleos industriais, metais pesados e pesticidas, podem se acumular e agir como desreguladores endócrinos (DEs) (ACHEAMPONG, *et al.*, 2018). A exposição a pesticidas transcende as fronteiras das áreas agrícolas, observando um risco maior de contaminação também em trabalhadores rurais, moradores urbanos, crianças, jovens e adultos com risco de contaminação (FERREIRA e VIANA JÚNIOR, 2016).

Assim mesmo, em mulheres expostas indiretamente a pesticidas, existe um aumento de 43% no risco de câncer de mama (EL-ZAEMEY, *et al.*, 2013). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020), de todos os casos relatados de câncer no país, cerca de 60% a 70% estão associados em maior ou menor grau a fatores ambientais, incluindo a exposição a pesticidas.

Os DEs afetam a glândula mamária que sofre alterações funcionais e morfológicas ao longo de seu desenvolvimento, reguladas em grande parte pelo sistema endócrino. Em ratos foi observado como o tratamento com bisfenol, modificou a histoarquitetura da mama, alterando a taxa de maturação da mama e aumentando o crescimento ductal, resposta secundária ao estrogênio e suscetibilidade à carcinogênese da mama (BETANCOURT, *et al.*, 2010).

Os xenoestrogênios são um grupo especial de DEs capazes de gerar efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos, porque imitam ou antagonizam estrogênios naturais, alterando a síntese e o metabolismo de hormônios endógenos, modificando os níveis de receptores hormonais ou acionando várias vias de sinalização. Eles geralmente não são ligantes específicos do RE e possuem uma afinidade de ligação muito baixa em relação ao RE, cerca de 1000-2000 vezes menos que o 17- β estradiol (BOUSKINE, *et al.*, 2009; HAYASHI, *et al.*, 2007).

1.5.6. Impacto psicossocial do diagnóstico da doença NEM-1

Sofrer qualquer tipo de doença representa uma ameaça contra os objetivos e planos de vida da pessoa, adicionalmente, a NEM-1 é uma doença de baixa prevalência com complexidade etiológica, diagnóstica e evolutiva, com alta morbimortalidade, o que acarreta um impacto tanto físico como emocional para as portadoras da síndrome, que pode afetar o equilíbrio da integridade física e psicológica. Foi demonstrado que os pacientes NEM-1 têm uma qualidade de vida comprometida, quando comparado com a população em geral (VAN LEEUWAARDE, *et al.*, 2020).

Recentemente, foi relatado que os pacientes com NEM-1 vivem com medo de recorrência de tumor relacionado ao NEM-1 (VAN LEEUWAARDE, *et al.*, 2018), além disso, um prognóstico incerto provoca uma série de reações emocionais que impedem que o processo de adaptação seja realizado de forma construtiva, piorando o quadro clínico e trazendo consigo mais complicações ao estado de saúde do paciente.

É conhecido que o estresse psicológico/fisiológico pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama (ANTONOVA, *et al.*, 2011). Um possível contribuinte para o câncer induzido pelo estresse é a produção de hormônios do estresse, como glicocorticóides e catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que causam danos ao DNA (FLINT, *et al.*, 2007).

1.5.7. Exposição a produtos químicos de uso hospitalar

Os pacientes NEM-1 frequentemente necessitam de várias intervenções médicas ao longo de suas vidas, as quais devem ser individualizadas, devido a morbidade significativa por complicações cirúrgicas (TAKKER, *et al.*, 2012). O ambiente hospitalar ou médico pode ser uma fonte potencial de exposição a fenôis ambientais, incluindo produtos químicos usados como produtos de limpeza, como antimicrobianos (DODSON *et al.*, 2012). Os pacientes NEM-1 têm diversas consultas de seguimentos e internações hospitalares a causa da doença, em consequência, podem passar tempo significativo em submetidos a riscos de contato direto ou indireto de vestígios de substâncias químicas no ambiente hospitalar.

Entre as intervenções cirúrgicas mais comuns estão a paratireoidectomia subtotal e timectomia transcervical bilateral, com uma taxa de recorrência de até 30%, o que significa que cerca da metade dos pacientes necessitará de pelo menos duas intervenções para controlar o HPT (DOTZENRATH, *et al.*, 2001). Também entre 30-80% dos portadores de NEM-1, desenvolvem tumores neuroendócrinos pancreáticos duodenais, que podem começar a se manifestar na adolescência (BRANDI, GAGEL, *et al.*, 2001). Em relação à abordagem cirúrgica dos prolactinomas, os tumores principais são os macroprolactinomas já que eles têm extensão e possíveis afetações das áreas vizinhas (VERGE, FRANC, *et al.*, 2002).

O óxido de etileno é um gás esterilizante, utilizado na esterilização de instrumentos cirúrgicos, é considerado cancerígeno humano. A ETO causa tumores mamários em camundongos e foi associada à incidência de câncer de mama em um pequeno estudo epidemiológico (SHEEHAN, *et al.*, 2021).

1.5.8. Exposição à radiação ionizante durante exames ao longo da doença (efeito cumulativo)

Vários exames de imagem são realizados a cada ano ou a cada dois anos, em portadores de NEM-1 seguindo o protocolo de diretrizes de consenso do Workshop Internacional sobre Neoplasia Endócrina Múltipla, em uma tentativa de diagnosticar tumores que afetam a partir de certa idade (BRANDI, *et al.*, 2001). A quantidade de exposição à radiação em um estudo de imagem depende do teste usado e a parte do corpo seja estudada.

Os exames de imagem médica são procedimentos que permitem ao médico diagnosticar doenças e lesões sem ser invasivo. No entanto, o uso de radiação na medicina constitui, hoje em dia, a maior fonte de exposição à radiação gerada pelo ser humano (UNSCEAR, 2010), O dano principal que pode ser causado pelas radiações ionizantes é causado no DNA; as células com DNA alterado ou mal reparado, posteriormente, podem ser removidas por mecanismos de resposta imune. Esse mecanismo, no entanto, pode apresentar falhas, possibilitando o desenvolvimento eventual de câncer a partir de células com o genoma alterado (C NASTASI *et al.*, 2020). Há poucos estudos avaliando o risco de câncer em populações expostas à radiação médica em testes diagnósticos (WALL, *et al.*, 2006). Um estudo de coorte retrospectivo, GENE-RAD-RISK, (1993), relatou uma associação entre a exposição à radiação médica, incluindo mamografia e câncer de mama em mulheres com mutações BRCA1/2. A mama é um órgão muito sensível à radiação, razão

pela qual é um elemento de risco principalmente em idades mais jovens (VICH, *et al.*, 2014). Aqueles que foram expostos antes de 30 anos à radiação na forma de múltiplas fluoroscopias ou ao tratamento da doença de Hodgkin mostram um aumento significativo no risco de desenvolver câncer de mama (VIAL e IBARRA, 2017). Os problemas com equipamentos, falhas e erros humanos nos cuidados prestados também põem em risco a segurança dos doentes. Este é um componente intrínseco de responsabilidade dos profissionais nos serviços de saúde (LONELLY, *et al.*, 2009).

Tabela 3. Fatores próprios da NEM-1 que poderiam estar associados ao desenvolvimento de câncer de mama

FATOR DE RISCO	MECANISMO
Proteína Menin	A perda da função da proteína menin está envolvida no mecanismo de formação do tumor na NEM-1 (DREIJERINK, 2006).
Obesidade	A alta prevalência de obesidade e sobrepeso pode significar um aumento no risco de câncer de mama. Stravos, <i>et al.</i> , (2012) demonstraram que mulheres obesas (IMC > 30) têm uma chance 25% maior de apresentar câncer de mama em comparação com o peso normal.
Hormônios	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Estrógenos</i>: O impacto provocado pela secreção cíclica de estrogênio durante a vida das mulheres é um fator de risco para o câncer de mama. NOMENIMOV AHED, 2019. ● <i>Sinergismo estrógeno-prolactina</i>: Níveis aumentados de expressão de PRL ativa podem induzir potentemente o desenvolvimento de tumores RE + (ROSE-HELLEKANT, <i>et al.</i>, 2003). ● <i>Prolactina</i>: a PRL pode induzir a proliferação celular, a vascularização tumoral e a motilidade celular, assim como também, inibindo a apoptose KUAN, 2021. ● <i>Hiperparatireoidismo</i>: mecanismo ainda incerto (RAO, CHAUKA, 2009).
Deficiência Vitamina D	Promove a tumorigênese, aumentando o estresse oxidativo e o dano ao DNA das células malignas, ativando oncogenes e inativando genes supressores de tumores (CHEN, <i>et al.</i> , 2018).
Procedência	Alguns produtos químicos como os pesticidas, atuam como desreguladores endócrino, possuem potencial de genotoxicidade, imunotoxicidade, capacidade de atuar como promotores de tumores (INCA, 2017)

Impacto psicossocial	O estresse gerado por ter a doença NEM-1 pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama (SOMININSKI, 2014).
Exposição a produtos químicos de uso hospitalar	O óxido de etileno (agente esterilizante), possui efeitos mutagênicos, teratogênicos e cancerígenos como os mais importantes (STEENLAND, <i>et al.</i> , 2003).
Radiação	A mama é um órgão muito sensível à radiação, razão pela qual é um elemento de risco principalmente em idades mais jovens (VICH, <i>et al.</i> , 2014).

Figura 3. Fatores de risco clássico e fatores de risco associados à NEM-1 para câncer de mama.



Fonte: adaptado de Momenimovahed, 2019, Dreijerink, *et al.*, 2017, Marike *et al.*, 2018, Molena *et al.*, 2020, Safaa *et al.*, 2021, Wahyu, *et al.*, 2016; IARC, 2014, Shiovitz, Korde, 2015.

2.- RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é o tipo de doença mais comum entre as mulheres no mundo. A incidência dos casos de câncer, no Brasil, tem aumentado, e o câncer de mama representa 24,20 % do total de casos de câncer femininos no mundo, em 2018, sendo a quinta causa de morte por câncer

em geral (OMS, 2019). Estudos recentes têm demonstrado que mulheres portadoras de NEM-1, possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama em idade precoce. A idade média no diagnóstico de câncer de mama de mulheres com NEM-1 é de 45 anos, em comparação com 57,50 anos em pacientes do sexo feminino sem NEM-1 (VAN LEEUWAARDE, *et al.*, 2017 e 2020). Os autores concluíram com estes achados que existe justificativa suficiente para iniciar o rastreamento de tumores de mama a partir dos 40 anos de idade em pacientes NEM-1, de igual maneira mais pesquisas são indispensáveis para validar esse achado e identificar possíveis fatores de risco adicionais que podem ter influenciado esse resultado (BRENNAN e VALK, 2015).

Desta maneira, parece razoável intensificar a triagem em mulheres com NEM-1 mais cedo do que na população em geral, e com periodicidade que deve ser estabelecida individualmente. Torna-se importante criar e desenvolver ações preventivas de rastreamento para um diagnóstico precoce, assim como seria necessário alterar as diretrizes da prática clínica sobre o manejo do NEM-1 publicado em 2012, já que não se incluem a triagem do câncer de mama, uma vez que a associação não tinha sido relatada para o momento (THAKKER, *et al.*, 2012).

O câncer de mama pode ser diagnosticado em fases iniciais, na maioria dos casos, aumentando assim a possibilidade de tratamentos menos agressivos e com taxas de sucesso satisfatórias. Ainda na atualidade, existem desconhecimentos das características envolvidas na etiologia de câncer, assim como também da doença NEM-1 por tratar-se doenças complexas, o que pode levar a dificultar o diagnóstico oportuno (em fase pré-clínica assintomática).

A criação de um fluxograma de rastreamento precoce em este grupo de mulheres com risco de sofrer câncer de mama pode se converter em um fator determinante para uma intervenção efetiva e de baixo custo em estratégias de prevenção. Um controle e seguimento mais rigoroso pode ser realizado para reduzir a incidência e morbimortalidade consequência destas doenças. Nos últimos anos, uma das estratégias de prevenção precoce do câncer de mama mais aceita mundialmente é formada pelo tripé: 1) população alerta para os sinais e sintomas suspeitos de câncer; 2) profissionais de saúde capacitados para avaliação dos casos; 3) sistemas e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna, com qualidade e garantia da integralidade da assistência em toda a linha de cuidado (DIRETRIZES BRASIL, 2018).

Espera-se que este estudo possa contribuir na elaboração e execução efetiva de ações voltadas para a prevenção e detecção precoce do câncer de mama em pacientes femininas portadoras da doença NEM-1. Baseado no conhecimento dos fatores de risco e através de rastreamento precoce, pois eles determinam grupos de pessoas vulneráveis a desenvolvimento de outros tumores ainda não elucidados devido a que o NEM-1 é uma doença heterogênea de baixa prevalência com complexidade etiológica e relativamente pouco estudada no Brasil.

3. OBJETIVO GERAL

Analisar os dados epidemiológicos, fatores de risco e alterações em mamografias e/ou ultrassonografia para câncer de mama em portadoras NEM-1, atendidas no Hospital Universitário Walter Cantídio.

3.1. Objetivos específicos:

1. Identificar os possíveis fatores de risco de câncer de mama em portadoras de NEM-1
2. Detectar possíveis novos casos de câncer de mama em estágio assintomático associados à NEM-1, através de rastreamento mamográfico e/ou ultrassonografia.
3. Estabelecer possíveis associações existentes entre os fatores de riscos clássicos do câncer de mama, as alterações detectadas na mamografia e/ou ultrassonografia e as outras manifestações clínicas que compõem a síndrome de NEM-1.
4. Estabelecer associações existentes entre os fatores de riscos próprios da doença NEM-1 com o câncer de mama.

4. - CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Trata-se de um estudo tipo transversal e analítico, com abordagem quantitativa. Os dados foram coletados através de um questionário desenvolvido para a pesquisa, contendo questões de forma clara, simples e de fácil compreensão, visando à detecção e um melhor entendimento dos possíveis fatores de risco de câncer de mama em pacientes femininas portadoras de NEM-1. Adicionalmente, visando à detecção precoce de alterações mamárias, através de mamografia e/ou ultrassom mamário, que já se conhece a sua importância como ações preventivas na população geral (DIRETRIZES BRASIL, 2018), contribuindo assim com a diminuição da morbimortalidade

e conseqüentemente melhorando a sobrevivência destes pacientes (LOURENÇO, 2007; DIRETRIZES BRASIL, 2018).

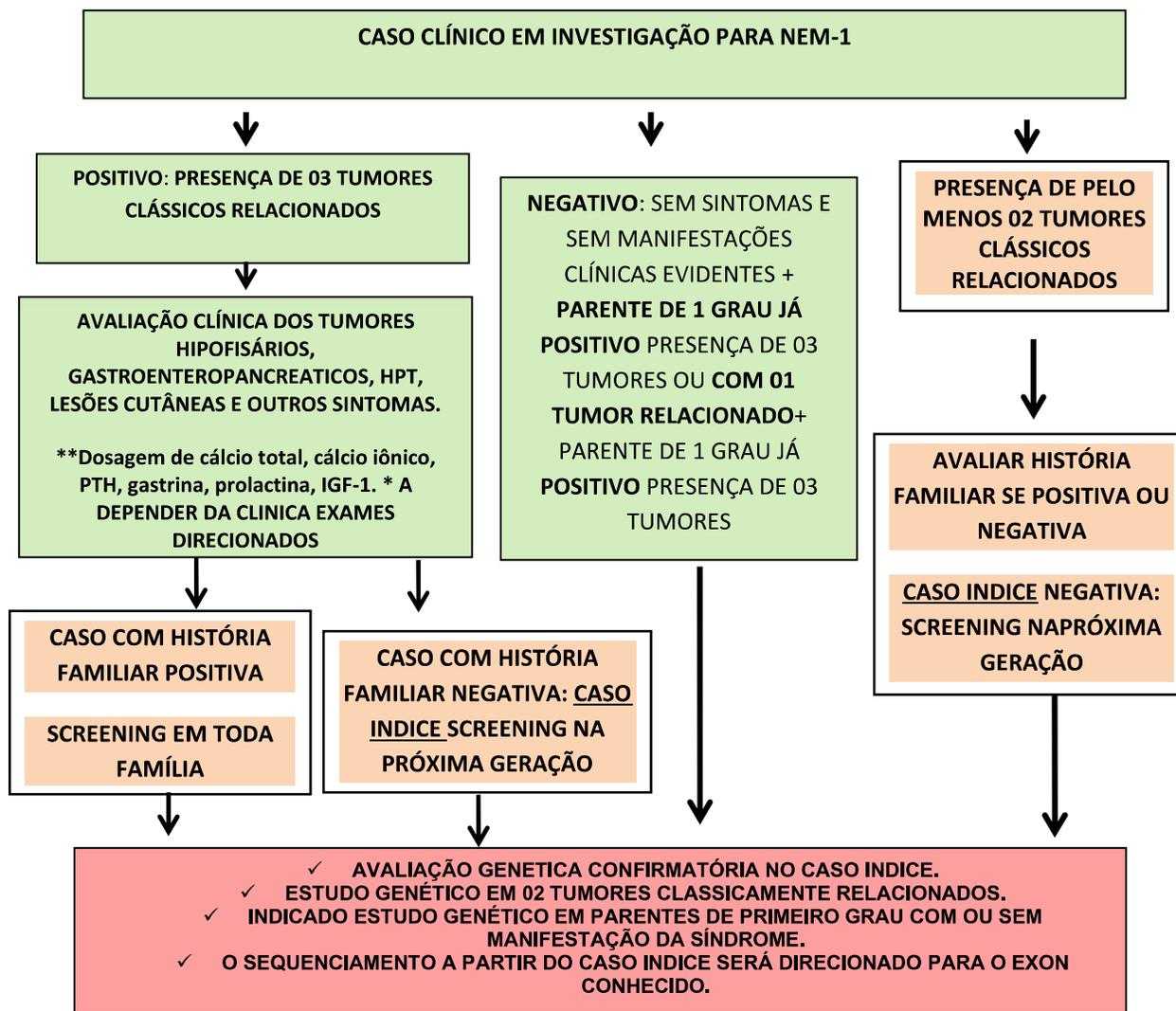
A população do estudo compreendeu 56 pacientes femininas voluntárias, não havendo recusa à realização de questionário, os dados foram coletados em uma maioria através de entrevista, prontuários e alguns através de telemedicina; das 56 participantes em total, 23 delas não cumpriram todos os critérios de inclusão já seja pela falta do estudo de mamografia ou ultrassom de mama, preenchimento incompleto de questionário, ou não tinham diagnóstico NEM-1 confirmado, no final do estudo só 33 participantes cumpriram com todos os critérios de inclusão de estudo.

Durante a pesquisa o GEEON facilitou o acesso à mamografia e ultrassom para aquelas mulheres que não tinham realizado este tipo de exame anteriormente, embora já tivessem idade para rastreamento bianual (DIRETRIZES BRASIL, 2018). Devido à pandemia de COVID-19 vários atendimentos foram suspensos ou interrompidos, afetando assim a muitas das pacientes NEM-1 que estavam agendadas para realização de mamografia no GEEON, durante nosso estudo as participantes fizeram uso do GEEON e outras instituições acreditadas do Sistema Único de Saúde (SUS), onde receberam atendimento especializados e realização de mamografia e ultrassom mamário, os laudos dos estudos imagenológicos foram avaliadas por radiologistas com qualificação.

O Grupo de Educação e Estudos Oncológicos GEEON, Organização da Sociedade Civil de Interesse Público e instituição certificada como Entidade Beneficente em Assistência Social CEBAS (portaria nº 1299, de 18/12/2015, Ministério da Saúde). Os procedimentos foram realizados por pessoal treinado, com experiência na área, formando parte da equipe de pesquisadores no Ambulatorial em Mastologia no GEEON: Professor Dr. Luiz Gonzaga Porto (Coordenador médico do GEEON).

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição número CAAE: 27934619.1.0000.5054, foram respeitadas todas as determinações legais em pesquisas, que descreve todos os preceitos da população voluntária, estando de acordo com os Direitos Humanos, garantindo total sigilo quanto à identidade e direito a desistência a qualquer momento, e assinaram quando lhes foi proposto o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Figura 4. Fluxograma do delineamento experimental, etapas executadas para o diagnóstico clínico em verde, e em vermelho a indicação de testes moleculares.

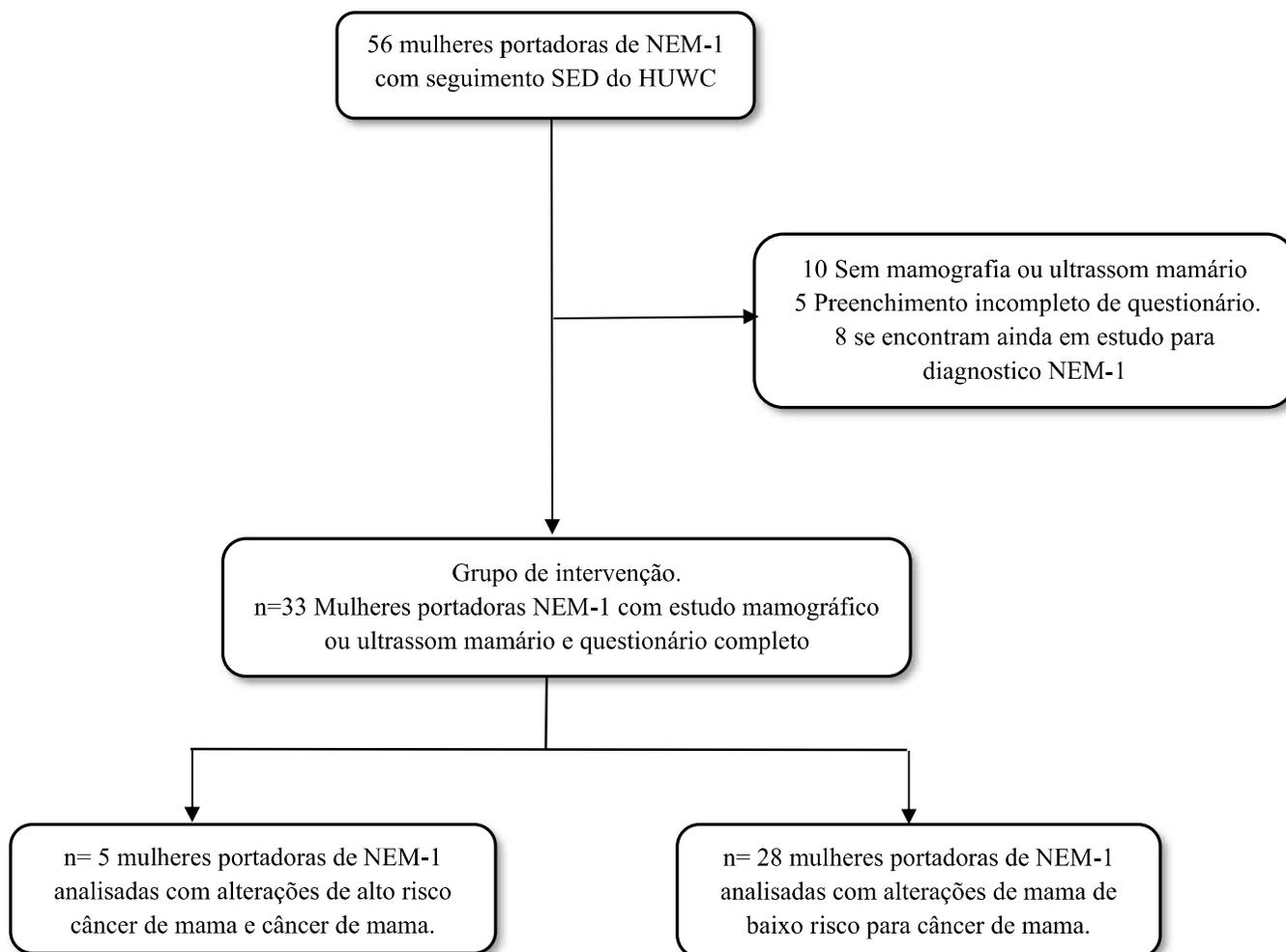


4.1. População do estudo

A amostra foi por conveniência, composta por pacientes com diagnóstico de NEM-1 em seguimento pelo Serviço de endocrinologia e diabetologia (SED) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), que cumpriram os critérios de inclusão do estudo, no período de setembro 2019 a fevereiro de 2021. Um total de 56 participantes, mulheres a partir de 18 anos, diagnosticadas clinicamente com a doença NEM-1, população em estudo pertencente a 9 famílias diagnosticadas com NEM-1. O seguimento feito nesta pesquisa não modificou o tratamento de sua doença de base. Durante o estudo foram feitos segmentos rotineiros através de análise bioquímica

e de imagens, seguindo o protocolo de diretrizes de consenso do Workshop Internacional sobre Neoplasia Endócrina Múltipla 2012.

Figura 5. Fluxograma da população de estudo



4.2.- Critérios de inclusão.

1. Paciente feminina voluntária, portadora da patologia NEM-1 atendida no serviço de endocrinologia e diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio, período 2019-2021.
2. Idade maior a 18 anos
3. Capacidade de compreender e cooperar com a realização da entrevista (questionário)
4. Capacidade de compreender e cooperar com a realização do rastreamento com estudo mamográfico e/ou ultrassom.
5. Estudo mamográfico e/ou ultrassom. Não superior a 6 meses para o momento da entrevista.

4.3 Critérios de exclusão

1. Menor de idade
3. Pacientes grávidas
4. Pacientes em aleitamento materno.
5. Paciente com câncer de mama prévio ao diagnóstico de NEM-1.

4.4 Instrumentos e medidas

4.4.1 *Questionário sociodemográfico e clínico*

Foi aplicado um questionário dividido em 3 partes e desenvolvido para a pesquisa, na primeira parte foram obtidas informações sobre as características sociodemográficas da população em estudo, tais como: sexo, idade, cidade de procedência, estado civil, escolaridade e religião. Na segunda parte informações sobre os fatores de risco clássicos relacionados ao câncer de mama: IMC, história familiar de câncer de mama até parentes de terceiro grau, história pessoal de biópsia ou cirurgia mamária prévia, história ocupacionais (exposição a substâncias tóxicas), uso de TRH e ACO, paridade, idade menarca e menopausa, tempo de amamentação, uso de álcool, tabagismo, dieta e atividade física. Na terceira parte informações relacionadas aos possíveis riscos de câncer de mama associado às características clínicas de NEM-1 independente dos fatores clássicos.

4.5. Risco do estudo

A pesquisa teve risco mínimo devido a que não foram realizadas intervenções ou modificações nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais dos indivíduos que participaram no estudo. Simplesmente, foi coletada a informação através de questionários, entrevistas, que tiveram como característica não ser invasivo à intimidade, foram salvaguardados nesta pesquisa o anonimato dos participantes, respeitando os princípios éticos e legais, de acordo com as recomendações da Resolução nº 466, aprovada em 12 de dezembro de 2012. Os principais malefícios relacionados ao rastreamento mamográfico e/ou ultrassom são: os resultados falso-positivos o sobrediagnóstico e a exposição à radiação que foram submetidas às pacientes durante a mamografia (DEHKORDY, *et. al.*, 2015). Estudo mamográfico foi realizado só se era necessário e se a paciente precisava ou cumpria os requisitos como idade mínima para a realização segundo diretrizes para rastreamento de câncer de mama 2018.

4.6. Análise Estatístico

As variáveis quantitativas (contínuas e discretas) foram inicialmente analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, foi calculada a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana (dados não paramétricos). Comparações entre os dois estratos em relação a variáveis quantitativas foram realizadas mediante o uso do teste t para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste U de Mann Whitney (variáveis não paramétricas). Comparações entre diferentes estratos em relação às variáveis categóricas foram realizadas pelo teste exato de Fisher. O nível de significância foi de 0,05 (5%), considerando-se, por conseguinte, como estatisticamente significativo um valor P menor que 0,05. O software GraphPad Prism versão 7.0 foi utilizado para a realização de todos os procedimentos estatísticos.

Os resultados da incidência dos estudos de imagem (mamografia e ultrassom mamário) serão apresentados de acordo com o sistema de classificação BI-RADS®. Para fins de análise estatística, a população BI-RADS 1, BI-RADS 2 e BI-RADS 3 foram consideradas pacientes com baixo risco para câncer de mama, pelo contrário, as pacientes com classificação BI-RADS 4, BI-RADS 5 e BI-RADS 6 foram consideradas como participantes com alto risco de câncer de mama. As características clínicas, imunohistoquímica das participantes do estudo serão baseadas no Sistema de Classificação de Nottingham e utilizando-se estatísticas descritivas, incluindo medianas, médias e desvios-padrão para dados contínuos, com o intuito de evidenciar algum padrão no espectro de tumores ou outras características clínicas, histológicas identificadas nos pacientes portadoras de NEM-1.

De acordo com o nível de escolaridade, foram classificadas em alta escolaridade (superior completo, técnico superior e ensino médio) e baixa escolaridade (ensino fundamental e analfabetas).

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização das participantes do estudo

Um total de 33 pacientes femininas, voluntárias, portadoras de NEM-1, provenientes de 9 famílias portadoras da síndrome, da região do Baixo de Jaguaribe. Alguns pacientes declararam residir na região Metropolitana, porém possuir parentes pai e/ou mãe, avós da região do baixo Jaguaribe, Ceará. Todas cumpriram com os critérios de inclusão delimitados no presente estudo, os resultados apresentados foram obtidos do questionário, entrevista e dos prontuários das participantes.

5.1.1 Perfil sociodemográfico

Foram avaliados os dados clínicos das pacientes, todas provenientes de 9 famílias da região do Baixo de Jaguaribe, zona rural do nosso Estado. A média de idade das participantes foi de $48,76 \pm 1,81$ anos, com idades variando entre os 35 a 72 anos (27% na faixa etária maior 56 anos). Segundo a religião, 73 % declarou ser católica, testemunha de Jeová 15% e evangélicas 12%. 91% declarou-se de raça parda e 9% branca.

De acordo com o nível de escolaridade, as participantes relataram que tinham superior completo 33%, técnico superior 3%, ensino médio 27%, ensino fundamental 27% e analfabetas 10%. Enquanto ao estado civil 67% são casadas, divorciadas 16% e solteiras 17%.

No momento da coleta de dados, 37% das mulheres declararam estar exercendo funções de dona do lar, sem salário fixo, embora algumas possuam ocupações anteriores à doença, várias declararam se encontrar afastadas do emprego por causa das manifestações clínicas da doença. Das mulheres que continuam trabalhando, 21 % exercem empregos administrativos, 15% docentes, 12% artesã (tecelagem de rede) e 15% agricultora. Notou-se que 27% possuem atividade ocupacional com exposição a produtos químicos e agrotóxicos.

Tabela 4. Perfil sociodemográfico das participantes do estudo

Idade	Nº	%
25-35	2	6
36-45	13	40
46-55	9	27
> 56	9	27
Média de idade 48,76 ± 1,81 anos		
Religião	Nº	%
Católica	24	73
T. de Jeová	5	15
Evangélica	4	12
Raça	Nº	%
Parda	30	91
Branca	3	9
Escolaridade	Nº	%
Analfabeta	3	10
Ensino Fundamental	9	27
Ensino Médio	9	27
Técnico Superior	1	3
Superior Completo	11	33
Estado civil	Nº	%
Casado	22	67
Divorciada	5	16
Solteira	6	17

Ocupações	Nº	%
Atividade do lar	12	37
Administrativa	7	21
Agricultura	5	15
Docente	5	15
Artesanais	4	12

5.1.2 *Estilo de vida*

Referente à dieta, 100% declararam dieta completa, rica em proteínas e leguminosas. Não houve relato de transgressões alimentares e nem de ingestão de bebidas alcoólicas. O tabagismo foi relatado em 6%.

Das participantes, 84% disseram sofrer de estresse por diferentes motivos, mas a maioria referiu que a origem do estresse é ocasionada pela preocupação de sua doença, outro fator que atualmente refere é a pandemia de COVID-19.

O sedentarismo foi observado em 67% das entrevistadas, 33% dizem praticar atividade física 150 minutos por semana.

Notou-se que 42% das participantes disseram estar em algum momento de suas vidas expostas a produtos tóxicos, direta ou indiretamente. A exposição direta, refere-se a trabalhos de agricultura ou tecelagem de redes, 15% declararam ter exercido trabalhos na agricultura, e 12% como artesã, para um total de 27% de participantes expostas diretamente a produtos tóxicos. A exposição indireta a agrotóxicos foi relatada, devido à poluição das águas subterrâneas de poço que elas consomem, podendo estar expostas de maneira indireta aos agrotóxicos. Também 8% das entrevistadas referem ter sido expostas à radiação, uma delas devido a tratamento para linfoma de Hodgkin e outra por tratamento de câncer de mama.

Tabela 5. Caracterização do estilo de vida das participantes do estudo

Dieta	Nº	%
Completa	33	100
Vegetariana	0	0
Consumo de álcool	Nº	%
Sim	0	0
Não	33	100
Tabagismo	Nº	%
Sim	2	6
Não	31	94
Estresse	Nº	%
Sim	28	84
Não	5	16
Atividade física	Nº	%
Sim	11	33
Não	22	67
Exposição de agentes tóxicos	Nº	%
Sim	14	42
Não	19	58

5.1.3 IMC

A média de IMC foi $27,56 \pm 4,73 \text{ kg/m}^2$, sendo 18% obesas, 49% com sobrepeso e 33% com peso normal.

Tabela 6. Distribuição do índice de massa corpórea das participantes

I.M.C (kg/m²)	Classificação	Nº	%
< 18,5	Baixo peso	0	0
18.5 - 24.9	Normopeso	11	33
25- 29.9	Sobrepeso	16	49
> 30	Obesidade		
30 – 34.9	Obesidade grau I	3	9
35- 39.9	Obesidade grau II	2	6
> 40	Obesidade grau III	1	3
<i>Média de IMC = 27,56 ± 0,73</i>			

5.1.4 Comorbidades associadas

Em relação às comorbidades de impacto endócrino/metabólicas associadas a NEM-1, houve em 27% hipertensão arterial, 39% dislipidemia, 36% diabetes mellitus tipo 2, 73% osteoporose, cisto de ovário 22% e mioma 31%.

Tabela 7. Distribuição das comorbidades associadas em participantes do estudo

Hipertensão	Nº	%
Sim	9	27
Não	24	73
Dislipidemia	Nº	%
Sim	13	39
Não	20	61
Diabetes Mellitus	Nº	%
Sim	12	36

Não	21	64
Osteoporose	Nº	%
Sim	24	73
Não	9	27
Cisto ovariano	Nº	%
Sim	7	22
Não	26	78
Mioma	Nº	%
Sim	10	31
Não	23	69

5.1.5 Fases do desenvolvimento de ciclo de vida reprodutiva.

A menarca ocorreu em média aos $13,53 \pm 0,25$ anos, com idades variando entre os 10 a 18 anos. A menarca precoce (menor de 12 anos), ocorreu em apenas 6%.

No momento da entrevista, 16% das participantes declararam estar no período de climatério e 42% estar na menopausa com ausência de menstruação a mais de 1 ano, com uma idade média de $47,77 \pm 1,49$ anos. Do total das mulheres na menopausa, 14% foram submetidas a histerectomia por miomatose uterina antes dos 40 anos.

Tabela 8. Distribuição das fases do ciclo reprodutivo

Menarca	Nº	%
<12	2	6
12-15	28	85
> 15	3	9
<i>Média da menarca $13,53 \pm 0,25$ anos</i>		

Climatério	Nº	%
Sim	5	16
Não	28	84
Menopausa	Nº	%
Sim	14	42
Não	19	58
Idade da menopausa	Nº	%
<40	2	14
40- <45	2	14
>45-49	6	43
50-56	4	29
<i>Média da menopausa 47,77 ± 1,49</i>		

5.1.6 Experiências reprodutivas

A infertilidade foi observada em 18% das participantes, 82% apresentaram gestação, sendo a idade da primeira gestação em média aos 26,15 ± 1,07 anos, com idades variando entre os 17 a 39 anos. A média de número de filhos foi de 1,72 ± 0,26. Entre as mulheres que engravidaram, 78% amamentaram, dessas, 30% por um período maior a 12 meses.

Tabela 9. Distribuição das experiências reprodutivas

Infertilidade	Nº	%
Sim	6	18
Não	27	82
Idade 1^{ra} gravidez	Nº	%
Não	6	18

< 19 anos	1	2
19-24 anos	10	31
25-29	10	31
> 30 anos	6	18
<i>Média de idade 26,15 ± 1,07</i>		
Número de Filhos	Nº	%
0	6	18
1-2	21	64
3-4	4	12
> 4	2	6
<i>Média de Número de Filhos 1,72 ± 0,26</i>		
Tipo de Parto	Nº	%
Parto Natural	24	73
Cesárea	15	45
Aborto	6	18
Aleitamento	Nº	%
Sim	26	78
Não	7	22
Tempo do aleitamento	Nº	%
Não	7	21
< 6 meses	2	6
6-12 meses	14	43
> 12 meses	10	30

5.1.7 Uso de hormônios exógenos

O uso de ACO esteve presente em 30% das participantes, 24% disseram fazer uso do ACO há mais de 5 anos. 8% das participantes declararam receber reposição hormonal.

Tabela 10. Distribuição relacionadas ao uso de hormônios exógenos

Uso de contraceptivo hormonal	Nº	%
Sim	10	30
Não	23	70
Tempo de uso	Nº	%
Não	23	70
< 1-2 anos	1	3
3- 4 anos	1	3
> 5 anos	8	24
Terapia de reposição hormonal	Nº	%
Sim	3	9
Não	30	91
Tempo da utilização	Nº	%
Não	30	91
< 1-2 anos	2	6
3-5 anos	1	3
> 5 anos	0	0

5.1.8 Conduitas preventivas do câncer de mama

A realização do autoexame foi relatada por 70% ao menos uma vez ao mês nos últimos dois meses anteriores à entrevista.

O estudo de mamografia tinha sido solicitado pelo médico assistente em 79% das participantes. Devido a possíveis alterações de mama, em todos os casos a mamografia tinha sido realizada há menos de 6 meses. Do mesmo jeito, a ultrassonografia mamária, tinha sido realizada por 73% das participantes.

Em relação à última consulta ginecológica, 42% tinham realizado a menos de um ano e 58% das participantes tinham recebido consulta ginecológica em um tempo maior de 2 anos.

Tabela 11. Condutas preventivas do câncer de mama

Última consulta ginecológica	Nº	%
<1 ano	14	42
>2anos	19	58
Citologia (Papanicolau)	Nº	%
Sim	12	36
Não	21	64
Tempo da realização	Nº	%
<1 ano	12	36
>2 anos	21	64
Autoexame de mamas	Nº	%
Sim	23	70
Não	10	30
Tempo de realização	Nº	%
Todos os meses	0	0
< 2 meses	23	70
> 2 meses	10	30
Mamografia	Nº	%
Sim	26	79

Não	8	21
Ultrassonografia mamário	Nº	%
Sim	24	73
Não	7	27

5.1.9 Manifestações clínicas em portadoras de NEM-1

As datas da manifestação das primeiras sintomatologias de NEM-1 e data do diagnóstico da doença foram imprecisas, as participantes referem estar em seguimento para rastreamento da doença desde o ano 2008, data em que iniciou os serviços ambulatoriais especializados em NEM-1 no SED do HUWC.

As manifestações clínicas mais comuns foram o hiperparatireoidismo e o tumor enteropancreatico com 82% cada um, cefaleia com uma prevalência 78%, seguido de prolactinomas 76%, osteoporose 73%, úlcera gástrica 64%, amenorreia 58%, galactorreia 42%, lipomas 30% oligomenorreia 24% e acromegalia 2%.

Os prolactinomas presentes na população foram em sua maioria de tipo microprolactinoma 56% e macroprolactinoma 44%.

Tabela 12. Caracterização e Manifestações clínicas

Manifestações clínicas	Nº	%
Cefaleia	26	78
Úlcera gástrica	21	64
Diarreia	5	16
Tumor enteropancreatico	27	82
Lipomas	10	30
Acromegalia	1	2
Hiperparatireoidismo	27	82

Osteoporose	24	73
Prolactinomas	25	76
Galactorreia	14	42
Amenorreia	19	58
Oligomenorreia	8	24
Infertilidade	6	18

5.1.10 Perfil de dosagem laboratorial em portadoras de NEM-1

Os dados relacionados ao perfil laboratorial foram coletados dos prontuários e das entrevistadas. As concentrações de cálcio total e iônico, PTH, gastrina e PRL, foram estudadas.

A dosagem de cálcio total, teve uma média de $10,54 \pm 0,15$ mg/dl, 48% das pacientes apresentou níveis dentro dos parâmetros considerados como normais e 52% apresentou níveis acima do normal. Quando analisado o cálcio ionizado em soro se obteve uma média de $1,34 \pm 0,03$ mmol/L, média acima do limite considerado como normal, assim mesmo, a maior parte das participantes, 42% das entrevistadas possuem níveis de cálcio iônico elevado.

Em relação à PTH, foi obtida uma média de $130,50 \pm 24,06$ pg/ml, valor acima dos parâmetros considerados como normal, do mesmo jeito, 73 % apresentou níveis acima do limite normal.

Em relação à concentração circulante da gastrina, observou-se uma média de $132 \pm 58,11$ pg/ml, 94% apresentou níveis dentro do parâmetro da normalidade.

A PRL teve uma média de $67,22 \pm 14,90$ ng/ml, grande parte da população, 61% tinha níveis acima do limite considerado como normal, ressalta-se que em relação ao tratamento, os medicamentos mais administrados na população do estudo foram os agonistas dopaminérgicos que constituem a primeira opção de tratamento da hiperprolactinemia.

Tabela 13. Distribuição de perfil de laboratório

Cálcio Total	Nº	%
<8.50 mg/dl	0	0
Dentro do limite normal	16	48
>10.50 mg/dl	17	52
<i>Média do Cálcio total 10,54 ± 0,15</i>		
Cálcio Iônico	Nº	%
< 1.14 mmol/L	1	3
Dentro do limite normal	18	55
>1.30 mmol/L	14	42
<i>Média do cálcio iônico 1,34 ± 0,03</i>		
PTH	Nº	%
<10 pg/ml	0	0
Dentro do limite normal	9	27
>65 pg/ml	24	73
<i>Média do PTH 130,50 ± 24,06</i>		
Gastrina	Nº	%
Dentro do limite normal	31	94
>200 pg/ml	2	6
<i>Média da Gastrina 132 ± 58,11</i>		
Prolactina	Nº	%
<2 ng/ml	0	0
Dentro do limite normal <25 ng/ml	13	39
>25 ng/ml	20	61

<i>Média da PRL 67,22 ± 14,90</i>

5.1.11 Avaliação de resultados das mamografias e ou ultrassonografias em portadoras de NEM-1

Os achados das mamografias e ultrassom estão representados nas tabelas 14 e 15, onde são mostrados os resultados dos estudos das 33 participantes. Para aquelas participantes que não tinham realizado ainda a mamografia, seja por que ainda não tinham sido convocadas para o estúdio ou por não terem os requerimentos necessários para serem feitas, foi tido em conta o resultado obtido na ultrassonografia mamária

Os resultados foram classificados nas tabelas de acordo com a Reunião de Consenso e o BI-RADS correspondente para mamografia e ultrassom (ATLAS, 2016). Os resultados das 26 das mamografias mostraram BI-RADS 1= 5 mulheres, com BI-RADS 2=12 mulheres, BI-RADS 3 = 4 participantes, BI-RADS 4 = 1 participantes, BI-RADS 5 = 1 participante e cada um e BI-RADS 6= 3 mulheres.

Tabela 14. Classificação radiológica da mamografia (segundo a Reunião de Consenso e o BI-RADS).

Categorias BI-RADS®	Achados mamográficos	Avaliação	Pacientes NEM -1
BI-RADS 0	Incompleta	Precisa de avaliação adicional por imagem e/ou mamografias prévias para comparação	0
BI-RADS 1	Normal	O exame deve ser repetido anualmente ou bianualmente.	5
BI-RADS 2	Achado benigno	O exame deve ser repetido anualmente ou bianualmente.	12
BI-RADS 3	Provavelmente benigno	Torna-se necessário descobrir a sua estabilidade ao longo do tempo. O acompanhamento deve ser feito entre 4 a 6 meses	4

BI-RADS 4	Suspeito	Biópsia	1
BI-RADS 5	Altamente suspeito de malignidade ($\geq 95\%$)	Biópsia	1
BI-RADS 6	Lesão com 100% de malignidade comprovada	Avaliação anatomopatológica depende de cada caso e da resposta de câncer ao tratamento	3

Das 33 participantes, 7 participantes não tinham feito a mamografia, porém mostraram os seguintes resultados para ultrassom: para BI-RADS 1= 3 mulheres, BI-RADS 2= 2 mulheres e BI-RADS 3= 2 duas mulheres.

Tabela 15. Classificação radiológica da ultrassonografia (segundo a Reunião de Consenso e o BI-RADS).

Categorias BI-RADS	Achados de USG	Avaliação	Pacientes NEM-1
BI-RADS 0	Necessita avaliação adicional	Precisa de complementação diagnóstica com MMG	0
BI-RADS 1	USG normal	O exame deve ser repetido anualmente ou bianualmente.	3
BI-RADS 2	Achado benigno	O exame deve ser repetido anualmente ou bianualmente.	2
BI-RADS 3	Provavelmente benigno nesta categoria a chance de malignidade é menor que 2%	Torna-se necessário averiguar a sua estabilidade ao longo do tempo. O acompanhamento deve ser feito entre 4 a 6 meses	2

BI-RADS 4	Nesta categoria a chance de malignidade é menor que 2%	É recomendado acompanhamento inicial em curto intervalo (6 meses).	0
BI-RADS 5	Altamente suspeito malignidade	Biópsia	0
BI-RADS 6	Lesão com 100% de malignidade comprovada	Avaliação anatomopatológica depende de cada caso e da resposta de câncer ao tratamento	0

Em resumo, o achado de BI-RADS 1 evidenciou-se em 21% da população, BI-RADS 2 em 49%, BI-RADS 3 em 15%, BI-RADS 4 em 3%, BI-RADS 5 em 3% e BI-RADS 6 em 9%

Os achados benignos das mamografias e ultrassonografias de mama foram classificados por frequência, assim se obteve que os cistos simples foram o resultado mais comum com 35%, seguido de parênquima mamário denso 25%, nódulos hipoeecóicos 25%, calcificações de aspecto benigno, elementos lipomatosos e mastopatia fibrocística 5%. Além, da descarga papilar espontânea, aspecto leitoso pelo mamilo de origem bilateral fora do período lactacional que pode estar ligada à síndrome de NEM-1.

5.1.12 Antecedentes de câncer de mama da população

Das 33 mulheres estudadas, 15 (45%) possuíam histórico familiar de câncer de mama. As que possuíam histórico familiar de câncer de mama, 6/15 (18%) era parente de segundo grau, sendo que correspondia a irmãs com câncer de mama, uma delas com câncer de mama antes dos 50 anos de idade, 9/15 (27%) das entrevistadas possuíam tias que tinha sido diagnosticada com câncer de mama.

Tabela 16. Histórico familiar de câncer de mama da população estudo

Parente com câncer de mama	Nº	%
Mãe	0	0
Irmã	6	18

Filho	0	0
Outros familiares (tias)	9	27
Sem parentes	18	55

5.2 Comparação de fatores clássicos e possíveis fatores associados à NEM-1 e câncer de mama em mulheres com baixo e alto risco para câncer de mama

Das 33 participantes foram achadas 28 (85 %) com baixo risco para câncer de mama e 5 (15%) com alto risco de câncer de mama, assim mesmo, foram comparados os parâmetros obtidos do questionário, das entrevistas e dos prontuários. As pacientes que apresentaram BI-RADS 1, BI-RADS 2 e BI-RADS 3 foram consideradas pacientes com baixo risco para câncer de mama, pelo contrário, as pacientes com classificação BI-RADS 4, BI-RADS 5 e BI-RADS 6 foram consideradas como participantes com alto risco e câncer de mama diagnosticada.

Quando comparados diferentes características epidemiológicas, estilo de vida, histórico obstétrico, comorbidades, manifestações clínicas e perfil laboratorial, os parâmetros considerados estatisticamente significativos ($P < 0,05$) foram ($p =$ valor: 0,01 trabalho com agrotóxicos ($p =$ valor: 0,04 nível de escolaridade e $p =$ valor: 0,02 o não aleitamento).

Tabela 17. Comparação do perfil epidemiológico, fatores de risco para câncer de mama e aspectos clínicos entre portadores de NEM-1 com baixo risco e alto risco para CM ou CM diagnosticado.

n = 33 (100%)	Com baixo risco de CM (BI-RADS 1-3) n= 28 (85%)	Alto risco e CM (BI-RADS 4-5 e CMdig) n= 5 (15%)	p valor
Idade (anos)	47,43 ± 1,90	56,20 ± 4,66	0,08
Raça parda (%)	92,86%	80,00%	0,40
Escolaridade (%)			
Baixa	28,57%	80,00%	0,04
Alta	71,43%	20,00%	
Ocupações (%)			
Artesã/Agricultura	17,86%	80,00%	0,01
Outras	82,14%	20,00%	

Estilo de vida			
Distribuição IMC (%)			
Normal	35,71%	20,00%	0,45
Elevado IMC	64,29%	80,00%	
Fumantes (%)	3,57%	20,00%	0,28
Exposta a estresse (%)	85,71%	80,00%	0,59
Sedentarismo (%)	67,86%	60,00%	0,55
Exposição agrotóxico (%)	35,71%	80,00%	0,09
Histórico obstétrico			
Número de filios	1,60 ± 0,28	2,40 ± 0,81	0,30
Primeira gravidez (anos)	26,73 ± 1,17	23,00 ± 2,35	0,22
Infertilidade (%)	17,86%	20,00%	0,66
Não aleitamento (%)	21,43%	80,00%	0,02
Histórico ginecológico			
Idade da Menarca (anos)	13,52 ± 0,29	13,60 ± 0,40	0,91
Climatério (%)	14,29%	20,00%	0,59
Menopausa (%)	39,29%	60,00%	0,35
Idade Menopausa (anos)	48,10 ± 1,66	51,50 ± 1,50	0,40
ACO (%)	28,57%	40,00%	0,49
Histórico familiar de câncer de mama			
Sim (%)	67,86%	80,00%	0,52
Comorbidades			
Hipertensas (%)	25,00%	40,00%	0,42
Dislipidêmicas (%)	32,14%	80,00%	0,07
Diabetes mellitus (%)	28,57%	60,00%	0,19
Osteoporose (%)	67,86%	100,00%	0,18
Manifestações clínicas de NEM-1			
Cefaleia (%)	75,00%	100,00%	0,28
Úlcera gástrica (%)	57,14%	100,00%	0,08
Tumor GEP (%)	82,14%	80,00%	0,66
Lipoma (%)	32,14%	20,00%	0,51
HPT (%)	85,71%	60,00%	0,22
Prolactinoma (%)	78,57%	60,00%	0,35
Galactorreia (%)	39,29%	60,00%	0,35
Amenorreia (%)	57,14%	60,00%	0,65
Exames laboratoriais			
Cálcio Total (mg/dl)	10,55 ± 0,16	10,44 ± 0,56	0,80

Cálcio iônico (mmol/l)	1,34 ± 0,03	1,37 ± 0,08	0,73
PTH (pg/ml)	131,90 ± 27,75	122,60 ± 37,87	0,84
Gastrina (pg/ml)	73,56 ± 14,20	447,80 ± 361,80	0,43
PRL (ng/ml)	64,52 ± 15,31	82,32 ± 52,87	0,86

Variáveis analisadas por teste t para variáveis não pareadas (paramétricos) ou do teste U de Mann Whitney (não paramétricas). Variáveis categóricas analisadas pelo teste exato de Fisher. Nível de significância de $p < 0,05$ (Média ± EPM; Porcentagem).

ACH= Anticoncepcionais hormonais; GEP= Gastroenteropancreático; HTP= Hiperparatireoidismo; PTH= Paratormônio; PRL= Prolactina; CMdig= Câncer de mama diagnosticado.

5.3 Análises das biópsias das pacientes com câncer de mama do estudo

Três pacientes participantes do estudo, que eram provenientes de diferentes famílias tinham diagnóstico de câncer de mama; foi feita revisão dos laudos de patologia e sua descrição por imuno-histoquímica. Os dados foram tabulados com base na classificação de Nottingham e de Fatma, (2020), agrupando as características do tipo de câncer encontrado.

Duas pacientes foram classificadas com o subtipo luminal B, tumor fortemente positivo para os RE e RP, alto em Ki-67 e negativo para c-erbB-2. Parâmetros que tem sido demonstrado como característicos para paciente NEM-1 que desenvolvem câncer de mama, (DREIJERINK, *et al.*, 2006). Enquanto a uma terceira participante foi classificada como subtipo Luminal B HER-2 positivo, expressa RE fortemente positivo, PR positivo e C-erbB positivo escore 3+ e Ki-67 alto.

Tabela 18. Perfil de IHQ e fatores de riscos em pacientes com CM e NEM- 1

Paciente	Achados de biópsia e IHQ	Idade ao diagnóstico do CM	Idade de diagnóstico de NEM-1	Manifestações clínicas da NEM-1	Fatores de risco clínico e epidemiológico
1	Luminal B HER+ RE+80% RP+10% c-erbB-2 + Ki-67 80% Escore 3+	48 anos 2016	NEM-1 familiar 2007 mutação conhecida	Gastrinoma metastático, Tu. pâncreas, Prolactinoma, Ca. papilífero de tireoide.	HPTP, Prolactinoma, Osteoporoses, Gravidez tardia, ↓Escolaridade, E. agrotóxicos.

2	Luminal B RE + 85% RP + 85% c-erbB-2 – Ki-67 20% Escore 0	60 anos 2019	NEM-1 familiar 2008	Tu. pâncreas, Prolactinoma.	HPTP, Prolactinoma Osteoporoses, Gravidez tardia, ↓Escolaridade, E agrotóxicos.
3	Luminal B RE + 35% RP + 85% c-erbB-2 – Ki-67 20% Escore 0	40 anos 2019	NEM-1 familiar 2012 mutação conhecida	Tu. pâncreas, Prolactinoma.	HPTP, Prolactinoma, Osteoporoses, Gravidez tardia, ↓Escolaridade, E. agrotóxicos.

RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona, Ki-67: índice de proliferação celular, HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, HPTP: hiperparatireoidismo primário.; Tu: tumor, Ca: câncer

6. DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da população de estudo

A partir das entrevistas, questionário, telemedicina e prontuários, foram obtidos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais para caracterizar e conseqüentemente estudar a população NEM-1 atendida no SED-HUWC com a finalidade de avaliar as possíveis alterações de mama em pacientes com essa síndrome.

6.1.1 Perfil sociodemográfico

A população foi procedente da região do Baixo do Jaguaribe, no estado do Ceará, município de Jaguaruana, zona geográfica onde se realizam atividades de agroindústria. As participantes do estudo tinham média de idade de $48,76 \pm 1,81$ anos, 27% das participantes encontrava-se na faixa etária > 56 anos, fator mais importante na causalidade do câncer de mama. A idade elevada a partir dos 50 anos considera-se um fator de risco, embora na atualidade o câncer de mama tem sido observado em um número cada vez maior de mulheres jovens, principalmente naquelas com história familiar positiva de carcinoma mamário pré-menopausa e fatores genéticos de risco (OLIVEIRA, 2011; NOMENIMOV AHED, 2019).

Enquanto à religião, constatou-se que 100% tinham crenças religiosas, referindo acreditar em Deus e ter uma vida espiritual ativa; diversos estudos destacaram o reconhecimento da espiritualidade e da religiosidade no processo de recuperação da saúde e enfrentamento da doença (RIBEIRO, *et al.*, 2019).

Segundo a raça, evidenciou-se uma maior prevalência da raça parda, com 91%. Este ponto foi considerado como fator protetor das pacientes estudadas, uma vez que a literatura aponta que as mulheres negras são mais propensas a apresentarem fatores de mau prognóstico, incluindo doença metastática no diagnóstico e câncer de mama triplo negativo, levando a maiores taxas de recorrência e mortalidade (GOZZI, *et al.*, 2021).

De acordo com o nível de escolaridade, 37% das participantes declararam ter baixo grau de escolaridade. Cabral *et al.*, (2019) referem que um baixo grau de instrução dificulta a aquisição de informações sobre prevenção e detecção precoce de doenças, além de dificultar o acesso aos serviços de saúde. Ribeiro (2010) relata que a baixa escolaridade está associada ao diagnóstico tardio do câncer, o que reduz as chances de cura.

As ocupações das participantes foram classificadas, 37% declararam estar exercendo funções de dona de lar, principalmente por causa de licença-saúde. Notou-se que 27% atualmente possuem empregos no qual encontram-se expostas a agentes tóxicos (artesã e agricultoras).

6.1.2 Estilo de vida

A maioria das mulheres (94%) relatou não ser tabagista, sendo este achado um fator favorável, já que atualmente o tabagismo é reconhecido como fator de risco para o câncer de mama e para vários outros tipos de câncer, também aumenta a probabilidade de desenvolvimento de doenças pulmonares e cardiovasculares (IARC, 2018). Segundo Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para o ano 2019, o tabagismo estava em declínio no Brasil, entre a população com 18 anos ou mais de idade, a prevalência de usuários de produtos derivados de tabaco foi de 12,80%.

Nenhuma mulher declarou consumo de álcool, em consequência, o etilismo não se mostrou como fator de risco predominante entre as mulheres do estudo. O uso de bebida alcoólica também está associado ao aumento proporcional no desenvolvimento do câncer de mama, ou seja,

quanto mais se bebe maior é a chance de surgimento desse câncer (NOMENIMOVAHED, 2019). Segundo a PNS e IBGE, em 2019, a proporção de mulheres que tinham o hábito de consumir bebida alcoólica ao menos uma vez por semana foi 17%.

O sedentarismo esteve presente em 67% das pacientes do estudo. Segundo a PNS 2019 divulgada pelo IBGE, na população brasileira de 18 anos ou mais de idade, 40,30% foram classificados como insuficientemente ativos, ou seja, não praticaram atividade física ou praticaram por menos de 150 minutos por semana. Esse fator teve impacto no IMC do grupo, que teve uma média de $27,56 \pm 0,73$, sendo que 67% das participantes estavam acima do IMC considerado como normal, apresentando sobrepeso e obesidade. Dados referentes ao ano 2019, apontam uma prevalência de 29,50% de obesidade e 62,60% de sobrepeso em mulheres brasileiras adultas. O nível de obesidade achado neste estudo foi ainda maior que a média do país. Como é conhecido estes fatores contribuem para o desenvolvimento de diversas doenças, inclusive para o câncer, pois a obesidade, é fator de risco para câncer de mama (MOLENA, *et al.*, 2020). A obesidade na pós-menopausa é um dos fatores considerados de risco para o desenvolvimento de câncer de mama. O tecido adiposo é considerado grande depósito de esteroides e a reação enzimática responsável pela conversão de andrógenos em estrógenos ocorre tanto em homens quanto em mulheres, tornando a obesidade fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama devido ao fato da gordura ser estrogênica (NOMENIMOVAHED, 2019).

Referente à exposição ao estresse, 84% relataram ter estresse. Vários estudos demonstraram que o estresse psicológico/fisiológico pode contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama (SOMINSKI, 2014). Estudos demonstraram que os portadores de NEM-1 possuem a qualidade de vida prejudicada (VAN LEEUWAARDE, *et al.*, 2020). Segundo a OMS, no ano de 2020, cerca de 90% da população mundial sofre de estresse. E no Brasil, a preocupação também é grande; é o segundo país do mundo com o maior nível de estresse. Uma pesquisa feita pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 2020 confirma que nesse período de pandemia, as pessoas desenvolveram ou aumentaram os sintomas de estresse, ansiedade ou depressão. Até 80% da população chegou a reportar sintomas moderados a graves de ansiedade e 68% depressão. Eles associaram o achado com questões socioeconômicas e culturais, como renda e escolaridade. Cabe ressaltar que nesta pesquisa não foi usado nenhum instrumento de mensuração

como a escala de estresse percebido para validação do estresse, a variável de estresse foi referida pelas mesmas participantes, sendo uma limitação do nosso estudo.

Em relação a agentes tóxicos, 42% referem exposição a produtos tóxicos de maneira direta por possuir empregos relacionados com a agricultura ou tecelagem de redes. Todas as participantes relatam ter exposição indireta a agrotóxicos pela água de poço que pode conter substâncias químicas como os organoclorados; bifenilas policloradas (PCBs); bisfenol-A (BPA); ftalatos; hidrocarbonetos policíclicos aromáticos; solventes; alguns metais; entre outros, devido a característica rural da região (De COSTER, *et al.*, 2012). A exposição a estas substâncias pode alterar ou mimetizar a exposição ao estrogênio, por isso, acredita-se que esta possa estar associada ao câncer de mama (JENKINS, *et al.*, 2012). He, *et al.*, 2017, destacaram que nas populações rurais com produção agrícola estão submetidas a risco de câncer, especialmente em residências próximas às áreas de uso de pesticidas existe um alto risco de desenvolvimento de câncer. A exposição direta à radiação foi observada apenas em duas pacientes, uma relacionada a tratamento de linfoma não Hodgkin e outra participante por radiação de câncer de mama.

6.1.3 Comorbidades associadas

Foram estudadas outras comorbidades de impacto endócrino/metabólico como diabetes tipo 2, dislipidemias, hipertensão arterial, que poderiam estar relacionadas como uma complicação da obesidade. Molena, *et al.*, 2020, confirmou que na população obesa foi observada uma prevalência elevada de comorbidades associadas e fatores de risco cardiovascular, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes.

Semelhantemente, no presente estudo foi possível observar um número elevado de participantes com dislipidemias (39%), diabetes mellitus (36%) e hipertensão arterial (27%). Outro estudo demonstrou que as mulheres entre 50 e 75 anos que apresentavam história prévia de hipertensão tinham risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Assim também, as participantes referem níveis elevados de colesterol e triglicérides, vários estudos têm demonstrado correlação entre alterações no metabolismo lipídico, níveis de HDL baixos e aumento de triglicérides e câncer de mama (ROSATO, *et al.*, 2011, MOLENA *et al.*, 2020).

Durante anos, a exposição a glicemias elevadas foi relacionada com um maior risco de câncer. Altos níveis de glicose promovem proliferação de células de câncer de mama, estimulando

a ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico e a família Rho GTPase Rac1 e Cdc42 influem na sinalização correspondente induzida por altos níveis de glicose (YILIN HOU, *et al.*, 2017). No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes da ligação fisiopatológica ainda não são totalmente compreendidos.

Dentro de outras doenças referidas pelas pacientes também estiveram presentes as doenças crônicas degenerativas, como a osteoporose com uma prevalência de 73%, foi a comorbidade, mais comum, a qual podia estar influenciada por diversos fatores de risco como a idade, o sedentarismo. Os portadores de NEM-1 apresentam risco aumentado para osteoporose secundária devido ao HPTP, manifestação clínica característica de NEM-1, que ocasiona um déficit secundário de vitamina D, que quando não é tratado pode evoluir a complicações como um aumento dos riscos de fraturas ósseas e a osteoporose, com um padrão característico de desmineralização óssea em sal e pimenta, cistos ósseos, reabsorção subperióstea (MASI, 2019; LOURENÇO, 2010). Adicionalmente, a hiperprolactinemia encontrada em portadores NEM-1 se associam a uma diminuição da densidade mineral óssea, aumento dos marcadores de turnover ósseo e desenvolvimento de osteoporose (ZADROZNA, *et al.*, 2007, KALSI, 2020).

Além disso, 31% apresentaram miomatose uterina, que pode interferir na concepção e pode causar aborto espontâneo, uma probabilidade aumentada de partos prematuros, de apresentações anormais, placenta prévia e morte fetal intrauterina e parto cesáreo (SHEINER, *et al.*, 2004).

Assim mesmo, a população do estudo também apresentou tumores ovarianos de aspecto cístico (22%), associado a quadro disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e alterações metabólicas. No entanto, às vezes pode ser difícil diferenciar entre cistos ovarianos benignos e malignos, portanto, é necessário para confirmar a natureza dos cistos ovarianos (DHAKAL, *et al.*, 2016).

Em um relato de caso clínico publicado por Conde *et al.*, (2020) foi descrito em uma portadora feminina de NEM-1, achados de miomatose uterina e síndrome do ovário policístico, semelhante ao presente estudo.

6.1.4 Fase de desenvolvimento do ciclo de vida reprodutiva das participantes

De acordo com o relato das participantes, a menarca ocorreu em média de $13,53 \pm 0,25$. A média de idade de 13 anos é considerada um fator protetor. Segundo estudo evidenciou-se que uma menarca antes dos 11 anos aumenta de 10 a 12% o risco de maior incidência de câncer de mama (NOMENIMOVAHED, 2019). A frequência de pacientes menopausadas foi 42% das participantes, sendo a idade média de $47,77 \pm 1,49$, delas 14% menopausa iatrogênica, não ocorrendo menopausa tardia em nenhum dos casos. Considerou-se a idade da menopausa como um fator protetor, se a menopausa ocorre tardiamente (após os 53 anos) duplica-se esse risco a desenvolver câncer (MOLINA, 2006), relacionados principalmente ao estímulo estrogênico, que poderá ser de ordem endógena ou exógena, com aumento do risco quanto maior for à exposição (ANOTHASINTAWEE, 2013).

6.1.5 Uso de hormônios exógenos

A frequência de uso de contraceptivos orais foi de 30% e o tempo de uso varia de 6 meses a 13 anos de uso. Do total das participantes do estudo, 24% haviam feito uso de ACO por mais de 5 anos. O ACO é uma das maiores fontes de hormônios exógenos utilizados pelas mulheres. Estudos apontam que seu uso aumenta ligeiramente o risco de desenvolvimento de câncer de mama e outra fonte exógena de estrogênio é a TRH, que aumenta a proliferação das células mamárias (WESTHOFF; PIKE, 2018). Tal risco permanece por até 10 anos após a interrupção do uso. Passado esse período não se observa-se mais risco significativo para a neoplasia. (INUMARU, *et al.*, 2012, NOMENIMOVAHED, 2019). Dessa maneira, o uso de ACO poderia ser considerado como fator de risco importante na população estudada, já que nossas participantes tiveram moderada prevalência de uso de ACO e reposição hormonal exógena o que interfere ainda mais no desbalanço hormonal causado pelos tumores hipofisários na doença NEM-1.

6.1.6 Experiências reprodutivas

A idade média da primeira gravidez foi de $26,15 \pm 1,07$. As participantes relataram não ter filhos por problemas de infertilidade 18%, representando uma incidência maior já que infertilidade atinge aproximadamente 15% da população no Brasil, segundo a OMS no ano 2020; este achado de infertilidade de nossas participantes não foi diagnosticado e tratado por médico

especialista em reprodução humana. A gravidez tardia em mulheres maiores de 30 anos esteve presente em 18% dos casos. O número de filhos foi em média $1,72 \pm 0,26$. O efeito protetor da gravidez aumenta com a paridade e a idade precoce da primeira gestação, assim, a primeira gravidez antes dos 30 anos reduz o risco em 25% em comparação com as nulíparas. Se a primeira gravidez ocorrer antes dos 20 anos, o risco é 30% menor do que em primíparas após os 35 anos (MERVIEL, *et al.*, 2011, NOMENIMOVAHED, 2019). A nuliparidade, ou reduzido número de gestações, em muitos estudos, é colocado como importante fator para o desenvolvimento do câncer de mama, podendo significar um risco para 18% das participantes que tinham problemas de infertilidade. Estas variáveis podem estar relacionadas à ampla prevalência de tumores hipofisários em portadoras de NEM-1 apresentando manifestações clínicas características como amenorreia, galactorreia e infertilidade em mulheres, manifestações que são semelhantes às encontradas na literatura para a população que tem tumores hipofisários esporádicos (THAKKE, *et al.*, 2012), efeitos que podem estar relacionados com a hiperprolactinemia já que aproximadamente o 60% de estes tumores hipofisários secretam prolactina (MELMED, 2011, KAMILARIS, 2019).

Notou-se que houve 18% de casos de abortos espontâneo, segundo o que refere a literatura as pacientes com hiperprolactinemia tem perda recorrente da gravidez que varia de 2 a 5% (EL HACHEM, *et al.*, 2017); devido a deficiência da fase lútea é considerada uma condição de diminuição da secreção de progesterona, que é essencial tanto para a transformação secretora do endométrio quanto para a implantação e crescimento normal do embrião (PALOMBA, *et al.*, 2015).

Em relação ao aleitamento, 78% amamentaram, sendo 30% delas por um período maior a 12 meses. A amamentação é considerada como um fator protetor para o câncer de mama quando praticada no mínimo por seis meses. A amamentação pode contribuir para o efeito protetor das mamas, por promover a diferenciação completa das células mamárias, assim como a renovação do tecido mamário e das células epiteliais (NOMENIMOVAHED, 2019)

6.1.7 Condutas preventivas do câncer de mama

A realização do autoexame de mama foi relatada por 70% das participantes, com uma frequência menor de 2 meses. Atualmente não se recomenda o autoexame das mamas como técnica a ser ensinada às mulheres para rastreamento do câncer de mama. Grandes estudos sobre o tema

demonstraram baixa efetividade e possíveis danos associados a essa prática. Entretanto, a postura visa das mulheres o conhecimento do seu corpo e o reconhecimento de alterações suspeitas para procura de um serviço de saúde o mais cedo possível (MS, 2019).

A realização do exame de mamografia foi reportada por 79%, que fez o exame pela primeira vez no estudo; incluindo as participantes da faixa etária de 50-56 anos, grupo de mulheres que já deveriam ter realizado a mamografia bianual para rastreamento de câncer de mama segundo o INCA (2018).

Em relação à ultrassonografia mamária, este estudo apresentou uma prevalência de 73%, estudo que tinham feito as participantes com anterioridade a pesquisa. Além disso, foi utilizado como ferramenta para avaliação mamária e diagnóstico precoce de câncer mamário em situações especiais, como participantes na gravidez, lactação e mulheres jovens.

As mamografias e ultrassonografia feitas durante a pesquisa no GEEON serviram como uma ferramenta para a detecção precoce do câncer, e deram prioridade para aquelas mulheres que não tinham realizado este tipo de exame anteriormente. Tanir M. Allweis, *et al.*, (2021) sugeriu em seu estudo que mulheres com fatores de risco para desenvolver câncer de mama sejam submetidas a rastreamentos personalizados adaptadas à estratificação de risco para câncer de mama.

Em relação à consulta ginecológica as participantes relataram em 64 % não ter feito citologia de colo uterino, também não ter medidas de prevenção e orientação pelo profissional de saúde, em função das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para rastreamento de câncer de colo de útero (DIRETRIZES BRASIL, 2018). Muitas causas podem estar envolvidas na baixa frequência da realização do exame de Papanicolau, com por exemplo, a baixa na renda das famílias, desemprego, baixa escolaridade, falta de conhecimento sobre a importância de realizar os exames, o tipo de acolhimento recebido no sistema de saúde, vergonha, medo de contágio do COVID-19, esses fatores, juntos ou isolados, podem ter influenciado para que as mulheres não realizassem exames de prevenção do câncer de colo uterino e mama, outro lado, é importante destacar que as pacientes NEM-1 carecem de protocolo de rastreamento precoce para câncer de mama.

6.1.8 Manifestações clínicas

As participantes do estudo não conseguiram definir a data de início das manifestações clínicas da doença referem devido à diversidade de sinais e sintomas que apresentaram e a diferença clínica entre pessoas acometidas pela mesma condição o que as dificultava o diagnóstico oportuno.

A população em estudo refere manifestação clínica característica semelhantes ao referido na literatura para portadores NEM-1, a primeira manifestação clínica mais comum foi o Hiperparatireoidismo, que apresentou uma prevalência de 82%, segundo vários autores o HPTP está presente em 90-97% dos portadores desta síndrome, é geralmente a primeira manifestação da NEM-1 (SCHUSSHEIM, *et al.*, 2001, KAMILARIS, 2019). O quadro clínico HPTP é diversificado, porém, a sintomatologia mais comum pode ser observada através de alterações ósseas como fraturas, padrão de desmineralização e cistos ósseo, reabsorção subperiosteal, tumores marrons, litíase renal e hipercalcúria (MASI, 2019).

Entre 30-80% dos portadores da mutação de NEM-1 desenvolvem tumores neuroendócrinos duodeno pancreático, que podem manifestar-se a partir da adolescência (KAMILARIS, 2019), segundo outros estudos apresenta uma prevalência muito variável (MARX, 2005); na presente pesquisa teve uma prevalência (82%). Um estudo demonstrou que em sua maioria o tumor está localizado na cabeça do pâncreas ou tumores multicêntricos e pluripotentes das ilhotas pancreáticas visto em 75% a 81% dos pacientes (KAMILARIS, 2019). Ao contrário dos tumores paratireoidianos e hipofisários, os tumores pancreáticos têm potencial para malignização segundo a literatura 30% a 60% dos pacientes com lesões pancreáticas desenvolvem metástases hepáticas no decorrer da vida (KAMILARIS, 2019).

Outra manifestação clínica que teve uma alta incidência foi a cefaleia, com frequência de 78%. A cefaleia pode ser desencadeada por diversos fatores que podem variar desde estresse, ansiedade, sobrecarga da doença e a pandemia do COVID 19, além disso, como consequência dos adenomas hipofisários uma das manifestações clínicas características de NEM-1

A doença hipofisária em pacientes com NEM-1 é comum, aproximadamente 60% dos tumores hipofisários secretam prolactina (TROUILLAS, *et al.*, 2008, KAMILARIS, 2019). Neste estudo o número de casos de prolactinomas é maior quando comparado com trabalhos publicados, as participantes apresentaram uma prevalência de 76%, entre eles 56% foram microprolactinoma

e 44% foram macroprolactinoma. Entre as manifestações clínicas características dos prolactinomas se encontram: a galactorréia com uma prevalência de 42%, também se apresentaram os transtornos menstruais entre eles amenorreia com 58%, oligomenorreia com 24% e infertilidade com 18%. Segundo a literatura também a cefaleia e alterações nos campos visuais podem ocorrer como consequência do efeito de massa, sobretudo nos grandes prolactinomas (GLEZER, 2015).

A prolactina é um hormônio multifuncional relacionado múltiplos aspetos da biologia e com o desenvolvimento de algumas patologias como a diabetes mellitus, uma vez que níveis de prolactina patologicamente elevados diminuem a secreção de insulina (BERINGER, *et al.*, 2011). No tecido adiposo a prolactina parece desempenhar um importante papel no desenvolvimento de obesidade e suas complicações (DOS SANTOS SILVA, *et al.*, 2011). Estudos demonstraram a eficácia da bromocriptina na redução dos níveis de prolactina, o que constitui, por si só, um fator preditivo da sua efetividade na redução da glicemia nos doentes com diabetes (WAGNER, 2013). A utilização da bromocriptina como fármaco antidiabético e a redução ponderal, descrita em pacientes com prolactinomas (DOS SANTOS SILVA, *et al.*, 2011).

Em relação à manifestação de presença de úlcera gástrica reportada pelas pacientes apresentou uma incidência de 64%, as úlceras pépticas são as mais usuais, embora cerca de 80% destes casos presentes na primeira porção duodenal, sendo frequentemente múltiplas pépticas decorrentes do aumento da secreção de ácido gástrico estimulado pela gastrina (KAMILARIS, 2019).

Além disso, nas portadoras de NEM-1, existem evidências sobre sintomas menos comuns como fadiga, ansiedade, arritmias e um aumento significativo no risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares (SYED; KHAN, 2017).

6.1.9 Perfil de dosagem laboratorial em portadoras de NEM-1

Em relação ao perfil dos exames laboratoriais, os dados foram coletados a partir dos registros nos prontuários dos resultados de exames solicitados rotineiramente pelo serviço endocrinologia HUWC, seguindo o protocolo para detectar qualquer fator de risco associado à síndrome NEM-1.

As análises dos dados mostraram que a média dos níveis de cálcio foi $10,54 \pm 0,15$ mg/dl, 48% das pacientes apresentaram níveis dentro dos parâmetros considerados como normais e 52% apresentaram níveis acima do normal. Quando analisado o cálcio ionizado em soro se obteve uma média de $1,34 \pm 0,03$ mmol/L, média acima do limite considerado como normal. Assim mesmo, a maior parte das participantes, 42% das entrevistadas possuem níveis de cálcio iônico elevados. O cálcio sérico circula sob duas formas principais: o cálcio ionizado (que exerce a ação biológica) e o cálcio ligado a proteínas. Qualquer alteração do nível de proteínas séricas, em especial da albumina, leva à alteração do conteúdo total de cálcio no soro, sem que isso implique numa alteração da fração ionizada (JULIANO, *et al.*, 2004). Wahyu, *et al.*, (2016), comprovaram que existe uma associação inversa entre o risco de câncer de mama com o cálcio sérico total.

Em relação ao paratormônio observou-se em uma média de $130,50 \pm 24,06$ pg/ml, valor acima dos parâmetros considerados como normal. Do mesmo jeito, 73% das participantes apresentaram níveis acima do limite normal. O hiperparatireoidismo é uma das principais manifestações de NEM-1, uma doença definida pela superprodução do hormônio da paratireóide, que regula os níveis séricos de cálcio (KAMILARIS, 2019). Assim mesmo, hiperparatireoidismo é conhecido por estar associado ao aumento da prevalência de tumores malignos, especialmente carcinoma de mama em comparação com população controle saudável (NORENSTEDT, *et al.*, 2011, ARRANGOIZ, *et al.*, 2019); o mecanismo da associação entre a relação entre câncer de mama e hiperparatireoidismo primário ainda permanece incerto (RAO, *et al.*, 2009).

Em relação à concentração circulante de gastrina, observou-se uma média de $132 \pm 58,11$ pg/ml, sendo que 94% das participantes apresentaram níveis dentro do parâmetro da normalidade. Níveis acima de 500 pg/ml, estão associados a alto risco de malignidade, constituindo-se na principal causa de morte associada à NEM-1 (LAURENÇO-Jr, 2008). Meng, *et al.*, (2014), concluíram que a gastrina sérica baixa está relacionada ao risco aumentado de desenvolvimento de câncer de mama RE +. Além disso, foi verificado que a baixa expressão de gastrina / CCKBR / ERK / P65 foi correlacionada a um pior prognóstico em pacientes com câncer de mama.

A média de níveis de PRL $67,22 \pm 14,90$ ng/ml, grande parte da população, 61%, tinha níveis acima do limite considerado normal (hiperprolactinemia). Vários estudos sugerem que níveis mais altos de prolactina estão associados a um risco aumentado de câncer de mama (KUAN

et al., 2021). Algumas pesquisas têm demonstrado que a prolactina tem efeitos proliferativos nas células epiteliais mamárias (HANKINSON, 2005). Este parâmetro é de importância, ao fato das pacientes NEM-1 comumente apresentarem hiperprolactinemia ao diagnóstico da síndrome. Os níveis vão progressivamente descendo à medida que as pacientes realizam tratamento com agonista dopaminérgicos, tratamento que promove normalização da prolactina sérica e redução do volume hipofisário tumoral em 90% dos indivíduos tratados, assim com evolução satisfatória de outras manifestações clínicas como cefaleia e transtornos menstruais (BEHAN, *et al.*, 2011). Ressalta-se que em relação ao tratamento, os medicamentos mais administrados na população do estudo foram os agonistas dopaminérgicos que constituem a primeira opção de tratamento da hiperprolactinemia. O impacto do estado de hiperprolactinemia a longo prazo necessitará de novas investigações na nossa população.

6.1.10. Avaliação de resultados das mamografias e ou ultrassonografia em portadoras de NEM-1

É importante ressaltar que 85% das participantes apresentaram resultados classificados neste estudo como baixo risco para câncer de mama (BI-RADS 1, BI-RADS 2 e BI-RADS 3). Por outro lado, 15% apresentaram alto risco para câncer de mama ou câncer de mama (BI-RADS 4, BI-RADS 5 e BI-RADS 6).

Os achados benignos foram mais comuns (61%, BI-RADS 2 e BI-RADS 3), evidenciando-se uma porcentagem superior que os relatados na literatura que reportaram 48,50% de alteração benigna na população geral (RODRIGUES *et al.*, 2021).

A patologia benigna envolve entidades clínicas heterogêneas que segundo diferentes estudos podem ser um fator de risco para o câncer de mama, tanto para o câncer invasivo quanto para o não invasivo. Os precursores mais importantes são as lesões proliferativas, particularmente aquelas com atipia celular, como hiperplasia lobular atípica, hiperplasia ductal atípica e alta densidade do tecido mamário (ALR OLIVEIRA, *et al.*, 2020)

6.1.11 Histórico familiar de câncer de mama

Em relação aos antecedentes familiares de câncer de mama, 45% possuem histórico familiar. Cabe ressaltar que o risco familiar de câncer de mama neste estudo compreende um grupo

de 9 famílias diagnosticadas com NEM-1. O 18% da população relatou ter um parente de segundo grau, em todos os casos irmãs com câncer de mama. O 27% relatou ter um parente de terceiro (tias). Estudos relacionados com câncer de mama têm mostrado que mulheres com este tipo de câncer possuem geralmente em 5,26% algum familiar (mãe, irmã ou filha) com câncer de mama (BORGHESAN, *et al.*, 2008, NOMENIMOVAHED, 2019). Esse risco eleva-se quando o familiar tem câncer de mama antes dos 50 anos de idade, e em ambas as mamas (THULER, 2003). Dessa maneira, foi observado como o estudo tem ainda mais participantes com histórico familiar, o que é um risco aumentado para este tipo de câncer.

A história familiar como um fator de risco para o câncer de mama é o mais aceito pela comunidade científica, pois o risco aumenta de duas a três vezes quando a mulher possui a mãe ou irmã com câncer de mama. O câncer de mama é relativamente improvável em mulheres menores de 35 anos, porém, acima dessa idade sua incidência cresce rápida e progressivamente. Mais de 85% dos casos ocorrem após os 40 anos, alcançando seu pico dos 65 aos 70 anos (PENHA, *et al.*, 2013, NOMENIMOVAHED, 2019).

6.2 Comparação de fatores clássicos e possíveis fatores associados à NEM-1 e câncer de mama em mulheres com baixo e alto risco para câncer de mama.

Foram comparadas diferentes características epidemiológicas, estilo de vida, histórico obstétrico, ocupacionais e ginecológico, comorbidades, manifestações clínicas relacionadas à NEM-1 e perfil laboratorial entre os grupos com baixo e alto risco para câncer de mama. Entre as variáveis estudadas, os parâmetros que resultaram ser estatisticamente significativos ($P < 0,05$) foram o trabalho com agrotóxicos, nível de escolaridade e o não aleitamento.

Em relação ao trabalho com agrotóxico, o Brasil é o país com maior uso destes produtos desde 2008, em decorrência do desenvolvimento do agronegócio no setor econômico, havendo sérios problemas quanto ao uso de agrotóxicos no país, por exemplo, permissão de agrotóxicos já banidos em outros países e venda ilegal de agrotóxico que já foram proibidos. A exposição aos agrotóxicos pode causar uma série de doenças, dependendo do produto que foi utilizado, do tempo de exposição e quantidade de produto absorvido pelo organismo (INCA, 2019).

As pesquisas realizadas pela equipe do Núcleo Trabalho, Meio Ambiente e Saúde para a Sustentabilidade da Universidade Federal do Ceará demonstram o comprometimento da saúde

do trabalhador e do ambiente ao destacar o uso abusivo de agrotóxicos, na região do Baixo Jaguaribe, Ceará. Após a análise dos dados do Instituto de Câncer do Ceará, Rigotto *et al.*, (2014) verificaram a existência de números alarmantes de casos de câncer entre os agricultores. Nesse ínterim, a Região do Baixo Jaguaribe se destacou pela ocorrência de graves casos de doenças e até mortes relacionadas à contaminação por agrotóxicos.

O Baixo de Jaguaribe é uma região de atividade agrícola e de artesanatos onde grande parte dos moradores vivem dessa atividade. O trabalhador rural, está exposto ao uso inadequado das substâncias, e nem sempre tem as medidas de proteção e seguranças adequadas. Além disso, a precariedade dos mecanismos de vigilância facilita a contaminação do trabalhador com os agentes tóxicos, o que pode significar exposição crônica (TEIXEIRA, 2021). Verificamos que 82,14% das nossas participantes com alto risco para câncer de mama ou câncer de mama declarou exercer trabalhos em contato direto com substâncias tóxicas em comparação com 20% nas participantes com baixo risco de câncer de mama, comparação que foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

As situações ou atividades de trabalho que mais frequentemente expõem os trabalhadores ao contato com os agrotóxicos são o trabalho em área de pulverização o costal, a preparação de misturas, armazenamento e transporte, descarte inadequado de embalagem e limpeza de roupas (MACIEL *et al.*, 2011).

De maneira geral, vários efeitos patogênicos têm sido amplamente associados à exposição crônica a agentes tóxicos, incluindo o desenvolvimento de câncer. No entanto, pouco se sabe sobre o trabalho agrícola ou de artesanatos por período prolongado e seu impacto no desenvolvimento de câncer de mama em mulheres (PIZZATTI *et al.*, 2020). Um estudo realizado em uma população de trabalhadoras rurais no Paraná, reportou que a exposição ocupacional crônica e continuada aos pesticidas atua como um desregulador de vias de sinalização que sustentam padrões biológicos associados ao desenvolvimento e agressividade do câncer de mama (TEIXEIRA, 2021).

Outra variável de importância a ser considerada é a baixa escolaridade, parâmetro que também foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) quando comparado o grupo com alto risco e câncer de mama (80%), e grupo com baixo risco para câncer de mama (28,57%).

A educação tem sido apresentada, como o principal instrumento para solucionar os problemas de pobreza, desigualdade e falta de oportunidade que afetam os segmentos mais pobres da região. Primeiramente, acredita-se que a educação, como capital humano, aumenta a produtividade e gera riqueza. Conseqüentemente, a ampliação do acesso à educação daria mais oportunidades a todos, reduzindo a desigualdade social. Por último, ao difundir os valores de convivência social e comportamento ético, a educação fortaleceria o capital social, gerando mais confiança, honestidade e credibilidade nas transações econômicas, fortalecendo os mercados e criando um ambiente mais favorável para os investimentos. (SCHWARTZMAN, 2004).

Cabral, *et al.*, 2019 demonstraram que o acesso à saúde no Brasil é fortemente influenciado pela condição socioeconômica, pelo local de residência e pelo nível de escolaridade, uma vez que pessoas com melhor condição econômica e moradoras de regiões mais desenvolvidas, possuem um maior nível de conhecimento e maiores chances de acesso a serviços de saúde do que aquelas que vivem em regiões menos desenvolvidas, com baixa condição socioeconômica e baixa escolaridade.

A baixa escolaridade compromete o acesso à educação em saúde e apresenta maior tempo de espera para o tratamento. Isso se deve a baixa escolaridade pode interferir no acesso aos serviços de saúde, na compreensão das instruções médicas fornecidas durante confirmação diagnóstica e início do tratamento, na realização do autocuidado e no entendimento do tratamento prescrito (ZARCOS *et al.*, 2017).

Diversos estudos mencionam a baixa escolaridade dos agricultores como um agravante fator de intoxicação, sobretudo pelas dificuldades no entendimento das instruções adequadas de uso, informações e recomendações de segurança contidas nos rótulos dos produtos, limitando o conhecimento dos trabalhadores rurais acerca dos riscos que a utilização desses produtos pode causar, contribuindo desta forma para potencialização dos agravos (BEDOR *et al.*, 2009).

Desta maneira, a associação destas duas variáveis pode potencializar a vulnerabilidade de nossas participantes de estudo, já que pacientes com baixa escolaridade apresentam risco de diferentes maneiras: por não compreender a importância de descartar ou não ter conhecimento suficientes sobre as substâncias às quais estão sendo expostas (BEDOR *et al.*, 2009), assim como também a baixa escolaridade pode interferir no acesso aos serviços de saúde em procurar ajuda

profissional e no entendimento das instruções para tratamento de doenças (ZARCOS *et al.*, 2017).Adicionalmente, o INCA (2018), informa que as condutas preventivas para o câncer de mama estão relacionadas ao melhor nível de escolaridade, levando a diagnósticos oportunos que podem interromper o curso da doença em seus estágios iniciais.

Por outro lado, o aleitamento foi outra variável com diferença estatisticamente significativa entre o grupo com alto risco de câncer e câncer de mama (80,00%) e o grupo com baixo risco para câncer de mama (21,43%). A amamentação é considerada um fator protetor para o câncer de mama, uma vez que esse ato leva ao amadurecimento das glândulas mamárias, tornando as células menos suscetíveis ao desenvolvimento do câncer. Ao amamentar, a mulher se expõe menos ao estrógeno (NOMENIMOVAHED, 2019).

Durante o período de aleitamento, as taxas de determinados hormônios que favorecem o desenvolvimento de câncer de mama caem na mulher. Além disso, alguns processos que ocorrem na amamentação promovem a eliminação e renovação de células que poderiam ter lesões no material genético diminuindo assim as chances de câncer de mama na mulher (INCA, 2021). Dessa maneira, quanto mais precoce for a amamentação ou maior o número de filhos amamentados, maior será esse efeito protetor. De acordo com Morris (2009) amamentar pelo menos um ano reduz os riscos de desenvolver o câncer de mama em 48%, de forma que os doze meses de amamentação não precisam ser contínuos.

No que se refere ao grau de instrução materna e associação com o baixo aleitamento, estudos têm demonstrado que esse fator afeta a motivação para amamentar, porém não há uma correlação desse ato com o fato de as mulheres o associarem as vantagens para a mesma como o fator de proteção para o câncer de mama (FROTA, 2009,).

Ressalta-se que o leite materno é a melhor alternativa para a alimentação do bebê nos primeiros seis meses de vida. No entanto, não devemos perder de vista o fato de que grande parte dos poluentes e resíduos de agrotóxicos são transferidos durante a lactação, o que pode trazer impactos na saúde materno-infantil (SOUZA *et al.*, 2020).

Observamos uma simultaneidade de múltiplos fatores de risco para câncer de mama em portadoras NEM-1 participantes do estudo, diversos trabalhos demonstram que a etiologia é multifatorial, a combinação de vários fatores: genéticos, ambientais e de modos de vida, entre

outros. Este sinergismo potencializa o risco de desenvolvimento de câncer. Considerando-se que, frequentemente, o câncer é resultado da exposição ao longo da vida a vários fatores de risco e que, em alguns casos, um fator pode potencializar outro, alguns autores estimam a fração atribuível de cada fator isoladamente e em conjunto a diversos tipos de câncer (NOMENIMOVAHED, 2019).

6.3 Biópsias

Observamos nas 03/05 pacientes do estudo que tiveram o diagnóstico de câncer através de biópsia e análise por perfil imunohistoquímico das quais (02) participantes tinham a presença do subtipo luminal B, que inclui tumores que são RE positivos, RP positivos e índice de proliferação celular avaliado pelo Ki67 superior a 14%. A terceira participante foi classificada como subtipo Luminal B HER-2 positivo, expressou RE fortemente positivo, RP positivo e C-erbB positivo escore 3+ e Ki-67 alto, características dos tumores de mama já descritos na literatura em portadoras NEM-1 como de tipo Luminal que podem ser caracterizados como prognóstico "favorável". No presente estudo a expressão do marcador de proliferação celular ou Ki-67 superior a 14%; segundo Frontela, *et al.* (2016), aqueles tumores que expressam apenas receptores hormonais, e Ki-67 superior a 14%, são classificados como luminais B como classificamos no presente estudo.

Dreijerink *et al.*, (2014), descreveram as análises do perfil IHQ do câncer de mama em pacientes NEM-1 como luminal, no entanto, eles não subclassificaram o tumor por subtipos luminal. Um relato de caso clínico publicado por Conde *et al.*, 2020, descreveu para uma portadora feminina de NEM-1 com diagnóstico de câncer de mama, o perfil IHQ subtipo luminal B, o mesmo achado para as pacientes participantes do nosso estudo. Este conhecimento mais detalhado desses subtipos, além de potencialmente melhorar a determinação do prognóstico em pacientes com câncer de mama, é de fundamental relevância na abordagem terapêutica. Dreijerink *et al.*, (2017), confirmaram que o gene *MEN1* parece estimular a proliferação tumoral, já que a maioria dos tumores encontrados nas pacientes NEM-1 expressa RE α e PR. A expressão de menin tem sido associada à resistência à terapêutica hormonal nesses tumores e sua interação com RE α , como coativador, é observada em aproximadamente 70% dos tumores de mama esporádicos (IMACHI *et al.*, 2010).

O subtipo luminal B foi significativamente associado a um maior risco de recorrência e a uma menor sobrevida livre da doença específica em todas as categorias de tratamento adjuvante sistêmico (CHEANG, *et al.*, 2009) e ainda, associado à maior possibilidade de resistência ao tamoxifeno, demonstrando se beneficiar mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a antiestrogênicos (KENNECKE, *et al.*, 2010).

Em uma das participantes foi encontrado no perfil de imunohistoquímica luminal B HER-2 positivo, que tem como característica que codifica uma proteína de membrana das células tumorais que faz que estas se desenvolvam mais rápido e aumentem a sua duplicação, tornando os tumores mais agressivos. A presença do HER-2 está associada a maior risco de recidiva tumoral e tem prognósticos mais reservados (PEROU, 2011).

Um estudo realizado na região Sudoeste do Paraná, reportou características imunohistoquímicas semelhantes aos nossos resultados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama com exposição ocupacional crônica a agrotóxicos sem a doença NEM-1. Eles identificaram como subtipo molecular predominante o subtipo Luminal B, além disso, as pacientes com este subtipo apresentaram perfil de pior prognóstico (TEIXEIRA, 2021). A ocorrência de tumores luminais de maior proliferação observada na população ocupacionalmente exposta reforça o impacto da exposição multiresidencial aos pesticidas em eixos biológicos além do estrógeno. Tumores luminais apresentam diversas vias de sinalização alteradas que são reportadas como possíveis causas do desenvolvimento de quimiorresistência (PIRES, *et al.*, 2019). GRAY, *et al.*, (2017), destacaram a relação de resíduos de pesticida, como fatores causadores de câncer de mama e desreguladores importantes de vias de sinalização associadas a tumores de elevada agressividade. A prevalência de subtipos de pior prognóstico e associação com a ocorrência de quimiorresistência nas mulheres expostas pode ser determinante de desfechos ruins como recidiva da doença e óbito. A principal associação clínico patológica observada no estudo foi que pacientes expostas ocupacionalmente aos agrotóxicos apresentam falha de resposta ao tratamento (PIZZATTI, *et al.*, 2020).

7. CONCLUSÃO

A NEM-1 é uma doença rara e complexa, porém vários dos seus mecanismos não estão totalmente esclarecidos. O presente estudo teve como principal foco avaliar o risco de câncer de mama nesta população.

As alterações de mama para o grupo de alto risco de câncer de mama foram observadas em 15% na população; com este estudo foi possível detectar alterações mamárias em estágio assintomático e foram encaminhadas ao GEEON e outras instituições acreditadas pelo SUS para dar continuidade aos cuidados necessários para garantir o acesso ao tratamento em tempo oportuno.

Os achados estatisticamente significativos no grupo de alto risco de câncer de mama foram: Trabalho com exposição a agentes tóxicos, baixo nível de escolaridade e não aleitamento, variáveis que influenciaram negativamente aquelas pacientes com alto risco para câncer de mama e com o diagnóstico de câncer de mama. Não houve no estudo uma associação entre fatores de risco próprios de NEM-1 com câncer de mama.

Além da exposição a agentes tóxicos, a falta de informação e desconhecimento sobre intoxicação associadas agrotóxicos, à baixa percepção de risco, minimização ou eliminação de riscos inerentes e poucas atividades medidas voltadas para prevenção podem ser um agravante, já que os equipamentos de proteção individual tendem a não ser utilizados no momento do preparo e utilização dos agrotóxicos.

Os efeitos do nível intelectual se evidenciam de diferentes formas: na percepção dos problemas de saúde; na capacidade de entendimento das informações sobre saúde; na adoção de estilos de vida saudáveis; na realização de exames preventivos para câncer de mama e de colo de útero, assim como de consultas pré-natal, e nas estratégias adotadas pelas políticas públicas de incentivo do aleitamento materno.

Os problemas próprios das condições de vida da região de Baixo de Jaguaribe como ocupação, escolaridade e afastamento dos serviços dos serviços da saúde são determinantes na e nas condições de vida e saúde, de nossas participantes, além múltiplas fatores descritos na pesquisa que podem trazer riscos adicionais a populações já susceptíveis pela doença.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

- Na atualidade existem poucos estudos a respeito da associação entre câncer de mama e síndrome NEM-1. Seria interessante ampliar as pesquisas referentes ao diagnóstico precoce de novas comorbidades; as mesmas tem que ser dirigidas a promover mudanças de comportamento relacionadas ao estilo de vida, assim como também incentivar aplicação políticas e programas de saúde preventivos direcionados, não focada só na doença de NEM-1, mas também para as condições sociais e os ambientes que influenciam a saúde de maneira particular a baixa escolaridade.
- A procedência das participantes chamou a atenção. Todas as participantes tinham famílias na região do Baixo de Jaguaribe, lugar caracterizado pela produção agrícola e de artesanatos, seria interessante fazer um trabalho sobre os agrotóxicos e sua associação com o câncer de mama nessa região, considerando pertinente que o governo crie políticas de saúde pública de controle segurança sobre a manipulação dos agrotóxicos como um grande passo para tentar diminuir o impacto negativo destas substâncias no meio ambiente em os moradores.
- Para demonstrar os efeitos de agrotóxicos nas portadoras NEM-1 seria interessante um estudo especificando o perfil laboratorial toxicológico de análise para determinação de resíduos de agrotóxicos, principalmente para apoiar as ações de vigilância em saúde públicas relacionadas ao enfrentamento da problemática
- Seria importante fazer o sequenciamento genético das 3 participantes com câncer de mama para confirmar que o câncer seja devido a mutação no gene NEM-1 e para excluir a possibilidade de uma segunda mutação que possa influir nos resultados.
- Cabe ressaltar a relevância da inclusão de distintos profissionais de saúde para contribuir na melhora da qualidade de vida dos pacientes NEM-1, oferecendo uma avaliação integral que possa detectar um risco de maneira precoce antes de complicações associadas à síndrome, tendo em conta o reconhecimento crescente de novas morbidades associada à NEM-1. Neste sentido consideramos necessários que levem a cabo intervenções psicológicas da mesma forma avaliação integral da mulher por especialista em ginecologia, assim como estratégias bem-sucedidas de promoção, proteção e apoio à amamentação.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATLAS BI-RADS: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama/ American College of Radiology- 2 ed. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia, 2016.

ARRANGOIZ R *et. al.*, Is Breast Cancer Associated with Primary Hyperparathyroidism? American Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2019

AGARWAL, S. K. *et. al.*, Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. Proc Natl Acad Sci, USA, v. 100, p. 10770-10775, 2003.

ARGOLO, D.F., HUDIS, C.A., IYENGAR, N.M. (2018). The Impact of Obesity on Breast Cancer. Curr Oncol Rep, 20(6), 47.

ANTONOVA L, ARONSON K, MUELLER CR. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. Breast Cancer Res. 2011; 13:208.

ACHEAMPONG, T.; *et.al.*, Occupational exposure to endocrine disrupting substances and the risk of breast Cancer: The Singapore Chinese health study. BMC Public Health 2018, 18, 929.

ARRANGOIZ R, CORDERA F, LAMBRETON. Current Thinking on Primary Hyperparathyroidism. JSM Head Neck Cancer Cases Rev. 2016; 1: 1-15.

ALR OLIVEIRA, *et al.*, fatores de risco e prevenção do câncer de mama Cadernos da Medicina, revista.unifeso.edu.br 2020

BREAST ONCOLOGY CENTER Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center (2020) Suggested treatment modifications in multidisciplinary breast cancer management.

BRANDI ML, *et. al.*, for diagnosis and therapy of NEM type 1 and type 2, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, 86:5658-5671.

BEDOR, C.N.G. Estudo do potencial carcinogênico de agrotóxicos na fruticultura e sua Implicação para a vigilância em saúde em áreas de produção agrícola. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008

BRODY AS, FRUSH DP, HUDA W, BRENT RL (2007). Radiation risk to children from computed tomography. Pediatrics. 120(3):677-682

BOUSKINE A, NEBOUT M, BRUCKER-DAVIS F, 2009. Low doses of bisfenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect*, 117; 1053-8.

BETANCOURT AM, *et.al.*, 2010. In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environ Health Perspect*, 118; 1614-9.

BRENNAN P, VALK GD. Breast cancer risk in NEM-1: a cancer genetics perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):327–229.

BUSYGINA V AND BALE AE: Multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM-1) as a cancer predisposition syndrome: clues into the mechanisms of NEM-1-related carcinogenesis. *Yale J Biol Med* 79: 105-114, 2006.

BROPHY JT, KEITH MM, WATTERSON A, *et al.*, Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case-control study. *Environ Health*. 2012; 11:1–17

BEHAN LA, DRAMAN MS, Moran C, *et al.*, Secondary resistance to cabergoline therapy in a macroprolactinoma: a case report. *Pituitary*. 2011; 14:362-6

BORGHESAN DH, PELLOSO SM, CARVALHO MDB. Câncer de mama e fatores associados. *Ciência, Cuidado e Saúde*. 2008;7 Suppl 1:112-30

BERINDER,T.NYSTROM,C.HOYBYE,K.HALL, Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy *Pituitary.*, 14 (3) (2011), pp. 199-207

BEHAN LA, *et al.*, Secondary resistance to cabergoline therapy in a macroprolactinoma: a case report. *Pituitary*. 2011; 14:362-6.

CABRAL ALLV *et al.*, Vulnerabilidade social e câncer de mama: diferenciais no intervalo entre o diagnóstico e o tratamento em mulheres de diferentes perfis sociodemográficos revista da Associação Brasileira de saúde coletiva 2019.

CARNEIRO, *et al.*, Dossiê Abrasco: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CLEMONS, GOSS. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(23): 276-85.

CARVER KC, ARENDT LM, SCHULER LA. Complex prolactin crosstalk in breast cancer: new therapeutic implications. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307:1–7.

C NASTASI *et al.*, DNA Damage Response and Immune Defense *International Journal of Molecular* 2020

CONDE M. *et.al.*, Incidental finding of MEN-1 syndrome during staging and follow-up of breast carcinoma *BMJ Case Report Publishing Group Limited* 2020.

COSTA S.D., LANGE S., KLINGA K., MERKLE. Factors influencing the prognostic role of estrogen and progesterone receptor levels in breast cancer: results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur. J. Cancer*, 2002 38(10):1329-1334.

CLAPP W, HOWE GK, JACOBS M. Environmental and occupational causes of cancer re-visited. *J Public Health Policy*. 2006; 27:61–76

CHEN.L *et.al.*, 1,25-Dihydroxy vitamin D prevents tumorigenesis by inhibiting oxidative stress and inducing tumor cellular senescence in mice *IJC international journal of cancer* 2018.

CAMPBELL, I. The Obesity epidemic: can we turn the tide? *Heart* 2003; 89:22-24.

DREIJERINK, K. M. A. *et al.*, Enhancer-mediated oncogenic function of the menin tumor suppressor in breast cancer. *Cell Rep*, v. 18, n. 10, p. 2359-2372, 2017.

DREIJERINK KM, *et al.*, Menin links estrogen receptor activation to histone H3K4 trimethylation. *Cancer Res* 66: 4929-4935, 2006.

DREIJERINK, K. M. A. *et al.*, Breast-Cancer Predisposition in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 6, p. 583-584, 2014

DE ROSA M, *et al.*, Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003;20(1-2):75-82.

DOTZENRATH C, *et.al.*, (2001) Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg* 167:173

DODSON, M. NISHIOKA, L.J. STANDLEY, L.J., R.A. Rudel Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products *Environ. Health Perspect.*, 120 (7) (2012), pp. 935-943

DHAKAL R, MAKAJU R, BASTAKOTI R. Clinicomorphological spectrum of ovarian cystic lesions. *Kathmandu Univ Med J.* 2016; 14:13-6.

DIRETRIZES para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias *Cad. Saúde Pública* 2018; 34(6):e00074817

DANTHALA, MADHAV. and Rajesh, Gogulamudi. and Gundeti, Sadashivudu. and Raju, Gottumukkala. and Chandran, Priscilla. and Srinivas, Maddali., Obesity and breast cancer: Association of serum adiponectin, leptin, and adiponectin; leptin ratio as risk biomarkers, *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 2018 39, 3, 292-296

DE ROSA M, *et al.*, Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine.* 2003;20(1- 2):75-82

DE COSTER, S.; VAN LAREBEKE, N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*, v. 2012, p. 713696, 2012

DOS SANTO SILVA *et.al.*, and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists *Obesity (Silver Spring)*., 19 (4) (2011), pp. 800-805

ESPINA C, *et al.*, Environmental and occupational interventions for primary prevention of cancer: a cross-sectoral policy framework. *Environ Health Perspect.* 2012; 121:420–426.

EL-ZAEMEY, S.; HEYWORTH, J.; FRITSCHI, L. Noticing pesticide spray drift from agricultural pesticide application areas and breast cancer: A case-control study. *Aust. N. Z. J. Public Health* 2013, 37, 547–555.

EL HACHEM H, *et.al.*, Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Women's Health* 2017; 9: 331–345.

FLEURY L ORLANDINI, *et al.*, Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil JCO Global Oncol by American Society of Clinical Oncology 7:81-88.2021

FLINT MS, BAUM A, CHAMBERS WH. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. Psychoneuroendocrinology. 2007; 32:470–9.

FELDMAN D, *et al.*, The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer. 2014; 14:342–57. 10.1038/nrc3691.

FROTA MA, *et al.*, Fatores que ínterferem no aleitamento. Rev Rene, 2009; 'J 0(3): 61-7,

FIERABRACCI P, *et al.*, Increased prevalence of primary hyperparathyroidism in treated breast cancer. J Endocrinol Invest. 2001; 24:315-20

FERREIRA, M.J.M.; VIANA JÚNIOR, M.M. A expansão do agronegócio no semiárido cearense e suas implicações para a saúde, o trabalho e o ambiente. Interface Comun. Saúde Educ. 2016, 20, 649–660

FRONTELA NODA M, *et al.*, Índice de masa corporal y características clínicas patológicas de pacientes con cáncer de mama. Rev 2016 cubana Endocrinol.

FATMA KHINAI FIS AL-THOUBAITY Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study Annals of Medicine and Surgery ELSEVIER 2020.

FALCHETTI, A. Genetics of Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old (version 1; referees: 3 approved) F1000Research, v.6, n. 73, 201

GENETESTS.ORG. 2015.<http://www.genetests.org> (accessed 30 Jan2015).

GIOVANNUCCI E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). Cancer Causes Control. 2005; 16:83–95. 10.1007/s10552-004-1661-4.

GOZZI A M B *et al.*, Race disparities in mortality by breast cancer from 2000 to 2017 in São Paulo, Brazil: a population-based retrospective study BMC Cancer 2021.

GRAY J, Nudelman J, Engel C. State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. 6th ed. San Francisco (CA): Breast Cancer Fund; 2010.

GONDIM, *et.al.*, Síndrome hereditária familiar associada a neoplasias: ação extensionista na construção de heredogramas e detecção de comorbidades, Revista Extensão em Ação, setembro/2018

GRAY JM, RASANAYAGAM S, ENGEL C, RIZZO J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment

HE, T.-T.; ZUO, A.-J.; WANG, J.-G.; ZHAO, P. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study. *Tumor Biol.* 2017, 39[17].

HAINAUT P, HOLLSTEIN M. p53 and human cancer: the first thousand mutations. *Adv Cancer Res* 2000; 77: 81-137.

HOUSA D, HOUSOVA J, VERNEROVA Z, Haluzik M (2005) Adipocytokines and cancer. *Physiol Res*, in press.

HADDAD *et al.*, Hormone-related pathways and risk of breast cancer subtypes in African American women Article *Breast Cancer Research and treatment Springer* 154-145

HANKINSON SE (2005) Endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Dis* 2005(24):3–15

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3a ed. rev., atual. e ampl. Rio de Janeiro: INCA; 2008. 608 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativas para 2021. Rio de Janeiro: INCA, 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde. sedentarismo. Rio de Janeiro: IBGE; 18-nov-2019

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER INCA (Brasil). Atlas da Mortalidade. 2018

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativas para 2020. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs of Carcinogenic Risks to Humans and Handbooks of Cancer Prevention (updated 13 June 2018).

IMACHI, H. *et al.*, Menin, a product of the NEM-1 gene, binds to estrogen receptors to enhance its activity in breast cancer cells: possibility of a novel predictive factor for tamoxifen resistance. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 122, p. 395-407, 2010.

IYENGAR, N.M., HUDIS, C.A., DANNENBERG, A.J. (2013). Obesity and Inflammation: New Insights into Breast Cancer Development and Progression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, (33), 46-51

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Painting, firefighting, and shift work. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98.pdf>. Accessed December 30, 2014

INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil, 1st ed. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: Rio de Janeiro, Brasil, 2017; pp. 70–128

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 116 [document on the internet]. 2016.

JEONG YJ, OH HK, BONG JG. Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with breast cancer: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014; 8:230-4.

JENSEN RT, NORTON JA Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1(MEN1): Some Clarity but Continued Controversy 2017

JENKINS, *et.al.*, Identification of androstenedione in a river containing paper mill effluent. *Environ. Toxicol. Chem.* 20, 1325–1331, 2012.

JULIANO, Y. *et al.*, Cálcio ionizado no soro: estimativa do intervalo de referência e condições de coleta. J Bras Patol Med Lab, v. 40, n. 2, p. 85-9, abril 2004.

KUAN-HUI ETHAN CHEN, *et al.*, Prolactin enhances T regulatory cell promotion of breast cancer through the long form prolactin receptor translational oncology Elsevier 2021

KALSI AK, JAIN M, HALDER Investigation on Bone Mineral Density in Hyperprolactinemia Amanpreet Journal of Endocrinology and Reproduction, Vol 24(2), 37-51, 2020.

KAMILARIS C.D.C, CONSTANTINE A, STRATAKIS Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis Frontier in Endocrinology and Genetics and Endocrinology 2019

KUCHENBAECKER KB, *et.al.*, Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017; 317:2402-2416.

KOLSTAD HA. Night Shift work and risk of breast cancer and other cancers--a critical review of the epidemiologic evidence. Scand J Work Environ Health. 2008;34(1):5-22.

KELESIDIS, AND MANTZOROS, Adiponectin and cancer: a systematic review British Journal of Cancer (2006) 94, 1221 – 1225 & 2006 Cancer Research UK.

LOWE LC, *et.al.*, Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. Eur J Cancer. 41:1164–69. 10.1016/j.ejca.2005.

LI WANG, *et.al.*, Association of calcium sensing receptor polymorphisms at rs1801725 with circulating calcium in breast cancer patients BMC Cancer volume 17, Article number: 511 (2017).

LINHART, H. *et. al.*, Use of underarm cosmetic products in relation to risk of breast cancer: a case-control study EBioMedicine, 21 (2017), pp. 79-85.

LOURENCO-JR MD, TOLEDO RA, COUTINHO FL. The impact of clinical and genetic screening on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1.2007, August, Clinics.

LOURENÇO DM, COUTINHO FL, TOLEDO RA (2010) Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 25(11):2382–2391.

LONELLY LF *et al.*, (2009). Improving patient safety: effects of a safety program on performance and culture in a department of radiology. *AJR*.193:165-171.

MARIKE GABRIELSON, *et al.*, Inclusion of Plasma Prolactin Levels in Current Risk Prediction Models of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer Per Hall JNCI Cancer Spectrum (2018) 2(4): pky055.

MOMENIMOVAHED Z, SALEHINIYA H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2019; 11:151-1. doi:10.2147/BCTT.S176070.

ML BRANDI, *et al.*, Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights *Endocrine Reviews*, 2021, Vol. 42, No. 2, 133–170 doi:10.1210

MOLENA FERNANDES C A *et al.*, Prevalência de sedentarismo em adultos obesos e sobrepesados revista da enfermagem atual 2020 - 92-30

MIDSORP W. 2002. Tumors of the mamary gland, p.575-606. In: Meuten D.J. (Ed), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Ames.

MORRÍS G, Breastfeeding, parity, and reduction 01' breast cancer' risk, *Breast*], 2009; 15(5):562-63.

MARZAGALLI, M. *et al.*, Estrogen Receptor β in Melanoma: From Molecular Insights to Potential Clinical Utility. *Frontiers in Endocrinology*, v. 7, n. 140, p. 1-15, 2016.

MATKAR, S., THIEL, A. & HUA, X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. *Trends Biochem. Sci.* 38, 394–402 (2013).

MEISTER, K.; MORGAN, J. Risk factors for breast cancer. *American Council on Science and Health*. NY, p. 25. 2002.

MENG, L. L., *et.al.*, (2018). Gastrina sérica baixa associada ao desenvolvimento de câncer de mama ER + via inativação da sinalização CCKBR / ERK / P65. *BMC cancer*, 18 (1), 824.

MADHAV DANTHALA *et. al.*, *Obesity* and breast cancer: Association of serum adiponectin, leptin, and adiponectin–leptin ratio as risk biomarkers Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology 2018.

MERVIEL P, *et.al.*, Existe-t-il encore des facteurs de risqué de survenue d'un cancer du sein? *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(9):486-490.

MURADAS, R. R. *et. al.*, Clinical and mammographic profile of patients with breast cancer surgically treated. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v.61, n.3, p.220-226, May/junho 2015.

MARX, SJ Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 *Nat Rev Cancer* 2005.

MILNE, T. A. *et. al.*, Menin and MML cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 102, p. 749-754, 2005.

MACIEL, *et.al.*, Como está a saúde destes trabalhadores? In: RIGOTTO, Raquel (Org.), *Agrotóxicos, trabalho e saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/ CE*. Fortaleza: Edições UFC, p.391-413, 2011

M WANG WU, F. CHAI, Y. ZHANG, Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta- analysis, *Sci. Rep.* 6 (2016) 25998.

MASI, L. Primary Hyperparathyroidism. *Frontiers of Hormone Research*, Karger. Firenze: v. 51, p. 1-12, 2019.

MIGNON M, CADIOT G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med.* 1998 Jun;243(6):489-94. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00287. x. PMID: 9681847.

MEGDAL SP, *et.al.*, Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2005;41(13):2023-32.

MARINI F, GIUSTI F, Multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of germline MEN1 mutations in the Italian multicenter MEN1 patient database. *Endocrine.* 2018 Oct.

MELVIN WS, *et.al.*, Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery* 1993; 114:1183-8.

MOLINA EC. Estilo de vida para prevenir el cáncer de mama. *Hacia Promoción Salud. Caldas.* 2006; 11:11-9.

NORTON JA, *et.al.*, Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Annals of surgery.* 2006 Sep.

NAROD SA, FOULKES WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:665-76.

NORENSTEDT *et.al.*, Breast cancer associated with primary hyperparathyroidism: a nested case control study This article was published in the following Dove Press journal: *Clinical Epidemiology*,2011

OMS (2018, March 12). Obesity and overweight fact sheet.

OLIVEIRA OLR, CARNEIRO PCA, SALES FILHO R. Câncer de mama em mulheres jovens: aspectos epidemiológicos. *Revista brasileira de cancerologia* 1999; 36(2): 6-9. Disponível em: <http://www.rbscancer.com.br/rsbc/5artigo3asp?nrev=Nº5>. Acesso 15 ago 2011

ODÜL KARAYAZI ATICI, PhDa, *et.al.*, Artigo. Elsevier Ltd. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis 2020

O'LEARY, *et.al.*, artigo de stem cell reports Prolactin Alters the Mammary Epithelial Hierarchy, Increasing Progenitors and Facilitating Ovarian Steroid Action 2017.

PEROU CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist.* 2011;16(Suppl 1):61-70.

PJ SHEEHAN *et.al.*, Ethylene Oxide Exposure in U.S. Populations Residing Near Sterilization and Other Industrial Facilities: Context Based on Endogenous and Total Equivalent Concentration Exposures *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021.

PAPIL, *et al.*, Germline mutations in NEM-1 and BRCA1 genes in a woman with familial multiple endocrine neoplasia type 1 and inherited breast-ovarian cancer syndromes: a case report. *Cancer Genet Cytogenet* 195: 75-79, 2009.

PIJPE A, ANDRIEU N, EASTON DF, *et al.*, Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *Br Med J*. 2012;345: e5660.

PERSON, K. M. C.; AÇO, C. M. e DIXON, J.M. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal*. 321 (7261): 624-628. 2000.

PEIPERT BJ, GOSWAMI S, YOUNT SE. Health-related quality of life in MEN1 patients compared with other chronic conditions and the United States general population. *Surgery*. 2018 Jan;163(1):205–11.

PIZZATTI L, *et al.*, Toxicoproteomics Disclose Pesticides as Downregulators of TNF- α , IL-1 β and Estrogen Receptor Pathways in Breast Cancer Women Chronically Exposed. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Aug 28;10(August):1–11

PIRES BRB, *et al.*, LabelFree Proteomics Revealed Oxidative Stress and Inflammation as Factors That Enhance Chemoresistance in Luminal Breast Cancer. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 Aug 8; 2019:5357649.

PICON-RUIZ, *et.al.*, Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017 Sep-Oct; 67(5): 378–397. Published online 2017.

ROSATO V, *et al.*, Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2687–92.

ROSE-HELLEKANT, T. A. *et. al.*, Prolactin induces ER α -positive and ER α -negative mammary cancer in transgenic mice. *Oncogene*. 22, 4664–4674 (2003).

RIBEIRO, *et.al.*, Spirituality and religion as resources for confronting breast cancer. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, [S.l.], v. 11, n. 4, pp. 849-856, jul/set 2019.

R.J. MARANO, N. BEN-JONATHAN, Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions, *Mol. Endocrinol.* 28 (5) (2014) 622–633.

RODRIGUES H DE A B, *et al.*, Avaliação sobre laudos do exame de mamografia no Brasil: um estudo descritivo *Revista Eletrônica Acervo Saúde* | ISSN 2178-2091 2021.

SOMINSKI L, SPENCER SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol.* 2014;5:434. Review.

SOUZA, *et al.*, Human milk contamination by nine organochlorine pesticide residues (OCPs) *Journal of Environmental Science and Health* 2020

SAFAA A. AL-ZEIDANEEN *et al.*, Interactive role of breast cancer on dyslipidemia and hypertension metabolic risk according to treatment exposure and menopausal status *Forum of Clinical Oncology* 2021.

SBRA (Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida) 2019.

STARFIELD B. Atenção primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília (DF): UNESCO; 2002.

SPINOLA AV, MANZZO IS, ROCHA CM. AS Relações entre exercício físico e atividade física e câncer. *Conscientização e saúde.* São Paulo. 2007;6(1):39-48.

SYED, H.; KHAN, A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Polish Archives of Internal Medicine.* Ontario: v. 127, p. 438-441, 2017.

SHEINER E, *et al.*, Obstetrics characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2004; 49:182- 186.

STEENLAND K, WHELAN E, DEDDENS J, Ward E. Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). [Internet]. *Cancer causes & control: CCC.* 2003. p. 531–9.

STEWART, BW Wild. CP. *World Cancer Report* 2014.

S SHIOVITZ, LA KORDE Genetics of breast cancer: a topic in evolution - Annals of Oncology, Elsevier 2015

SILVA PA, RIUL SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Rev Bras Enferm 2011; 64(6):1016- 1021.

TESSARO, S. BÉRIA, J.U.; TOMASI, Aluísio J.D. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. Pelotas: Revista de Saúde Pública 35(1): 32-38. 2001..

THAKKER RV, *et al.*, Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. (2012) 97:2990–3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230

TORRES DX, LIMA ICS, CARNEIRO PCP. Associação entre gordura corporal e lipídios dietéticos de pacientes com câncer de Mama Revista Interdisciplinar, 2015; 811-8.

THAKKER RV. Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth century. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2617-20.

THULER LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. Rev Bras Cancerol. 2003;49(4):227-38.

TEIXEIRA G. T., Perfil clinicopatológico do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região do sudoeste do Paraná Dissertação apresentada ao Programa de Pósgraduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, 2021

UNSCEAR (2010) Report. Sources and effects of ionizing radiation. Volume I: Sources: Report to the General Assembly, Scientific Annexes A and B. UNSCEAR 2008 Report. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York: United Nations.

VAN LEEUWAARDEA, *et.al.*, Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Research Article.2020.

VAN LEEUWAARDE R., High fear of disease occurrence is associated with low quality of life in patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1: Results from the Dutch MEN1 Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jun;103(6):2354–61.

VAN LEEUWAARDE R, *et. al.*, NEM-1-dependent breastcancer: Indication for early screening? Results from theDutch NEM-1 Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102:2083-90.

VAN WIJK, J. P. *et. al.*, Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers. Clin Endocrinol (Oxf), v. 76, n. 1, p. 67-71, Jan 2012.

WAMBERG L, *et.al.*, Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue the effect of obesity and diet-induced weight loss. Int. J. Obes 2013; 37:651–657.

WESTHOFF, C.L.; PIKE, M.C. Hormonal contraception and breast cancer: Am Obstest Gynecol., v.98, n.3, p.171-173, 2018.

WAGNER, *et.al.*, Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans Acta Diabetol. 51 (1) (2013), pp. 71-78.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Continuous update project report: food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. Washington, DC: AICR, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Acesso em 05/02/2020.

YILIN HOU, *et.al.*, High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. Breast Cancer Dove med press, 2017; 9:429-436.

ZARCOS-PEDRINACI I, *et al.*, Factors that influence treatment delay in patients with colorectal cancer. Oncotarget 2017; 8:36728-42

ZEPING Yu, *et.al.*, Association of serum adiponectin with breast cancer Medicine (Baltimore) this Article 2019 Feb; 98(6): e14359.

ANEXO A

QUESTIONÁRIO

TABELA 1:

DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Nome:	Endereço:
Procedência:	No do prontuário:
Naturalidade:	Idade: __ Data de nascimento __/__/__
Raça:	Telefone:
Escolaridade:	Data da entrevista:
Estado civil:	Religião:

TABELA 2:

RELAÇÃO DO CONTEÚDO DAS INFORMAÇÕES GINECOLÓGICAS

Data de primeira menstruação?	Número de filhos? Gesta= Para= Aborto=	A que idade teve o primeiro filho?	Aleitamento? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Tempo?
Método anticonceptivo? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Tempo de usá-lo?	Período climatério? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Período menopausa? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Terapia da reposição hormonal? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Tempo de usar ló?	Tipo de tratamento hormonal?

TABELA 3:

RELACIONADA COM A PREVENÇÃO DE CÂNCER DE MAMA

Última consulta ginecológica? < 1 ano _____ >2 anos _____	Resultado da citologia Satisfatório? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Densitometria óssea?	Resultado? Satisfatório? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Autoexame de mama? < 2 meses _____ >1 ano _____	Resultado? Satisfatório? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>

Mamografia SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Periodicidade:	Resultado da mamografia? Satisfatório? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Ultrassonografia mamária. SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Densidade mamária:	Alguém da família tem padecido câncer de mama? SIM <input type="checkbox"/> NÃO. <input type="checkbox"/> Quem? _____
Tem sido diagnosticada alguma doença na mama? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Qual?	

TABELA 4:
RELACIONADA A FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA

Dieta:	Peso:	Altura:	IMC: CA:
Álcool? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Tabagismo? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Estresse? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Sedentário? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Atividade física? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Hipertensão? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Ateroscleroses? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	¿Dislipidemia? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Obesidade? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	¿Diabetes? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Ocupação recente: Tempo:	Ocupação anterior: tempo
Ocupação mãe: Ocupação pai:	Agente tóxico:	Trabalho noturno? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	Radiação em tórax? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>

TABELA 5:
DE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS NEM-1

Data da 1ra manifestação clínica doença NEM-1?	Data diagnóstico da doença NEM-1?
Caso familiar acompanhado no serviço com diagnóstico de NEM-1	

<p>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:</p> <p>Úlcera gástrica <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/></p> <p>Nefrolitíase <input type="checkbox"/> Hipoglicemia <input type="checkbox"/></p> <p>Tumor gastroenteropancreático <input type="checkbox"/></p> <p>Gastrinoma <input type="checkbox"/></p> <p>Localização do tumor _____</p> <p>Alteração cutânea:</p> <p>Colagenoma: <input type="checkbox"/></p> <p>Lipomas: <input type="checkbox"/></p>	<p>Hiperparatireoidismo <input type="checkbox"/> Tumor hipofisário <input type="checkbox"/></p> <p>Acromegalia <input type="checkbox"/> Prolactinoma <input type="checkbox"/></p> <p>Galactorréia <input type="checkbox"/> não secretor <input type="checkbox"/></p> <p>Irregularidade menstrual:</p> <p>Em anos: _____</p> <p>Amenorreia <input type="checkbox"/> Quanto tempo sem menstruar?</p> <p>Em anos: _____</p> <p>Oligomenorrea <input type="checkbox"/></p> <p>Infertilidade <input type="checkbox"/> Osteoporoses <input type="checkbox"/></p>
<p>LABORATÓRIO: IGF-1=</p> <p>[] plasmática de CaT(mais recente/diag) =</p> <p>[] plasmática de Ca i (mais recente/diag)</p>	<p>PTH (mais recente/diag) =</p> <p>Gastrina =</p> <p>Prolactina = Glicemia=</p>
<p>TRATAMENTO = _____ Tempo? _____</p>	
<p>EVOLUÇÃO CLÍNICA</p> <p>Satisfatória SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> menstruo despões do tratamento? SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/></p>	

ANEXO B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome: _____ Idade _____

Data de Nascimento ____/____/____ Sexo () M () F

Naturalidade: _____ Procedência _____

Endereço _____

Telefones: _____ Profissão _____ Cor _____

_____ Escolaridade _____

DADOS DA PESQUISA:

Título: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, FATORES DE RISCO E ALTERAÇÕES EM MAMOGRAFIAS E/OU ULTRASSONOGRRAFIA PARA CÂNCER DE MAMA EM PORTADORAS DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO-1 ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

Nós pesquisadores estamos realizando um estudo que tem por objetivo:

Verificar a PRESENÇA de fatores de risco de câncer de mama e detectar através de um exame específico, mamografia e/ou ultrassonografia de mama, alterações que podem necessitar de maior atenção por parte do seu médico durante seu acompanhamento regular.

ESCLARECIMENTOS AOS PARTICIPANTES SOBRE A PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como título: Avaliação da prevalência de dados epidemiológicos, fatores de risco e alterações em mamografias para câncer de mama em portadoras de neoplasia endócrina múltipla de tipo-1, atendidas no Hospital Universitário. Inicialmente, será realizada uma entrevista clínica (que consiste em recolher informações sobre suas queixas e sintomas que possa ter, suas doenças já existentes, tratamentos realizados e resultados de exames laboratoriais preexistentes que possam estar relacionados à sua doença). Durante a entrevista, você poderá sentir algum grau de constrangimento em relação ao relato dos aspectos de sua doença, no entanto os pesquisadores farão todo o possível para diminuir sua ansiedade e permitir a sua compreensão dos objetivos da pesquisa. Também será realizado um exame físico, por médicos especialistas na área.

Você, com história de tumor familiar pela doença NEM-1 após ser esclarecido(a) e caso concorde em participar, responderá algumas perguntas durante entrevista que terá cerca de 20 minutos de duração e será realizada no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. As perguntas são relacionadas à sua identificação (nome, data de nascimento, local onde nasceu, onde você mora e com o quê trabalha) e presença de sinais e/ou sintomas relacionados aos principais tumores dessa síndrome e fatores de risco para desenvolvimento de neoplasia na mama. Em seguida, será solicitado pelo médico especialista, um estudo de mamografia ou ultrassonografia de mama, com o objetivo de detectar possíveis alterações. O benefício de tal estudo encontra-se na identificação precoce de fatores de risco de desenvolvimento de câncer de mama em portadoras de NEM-1, para um diagnóstico em estágio inicial da doença e poder oferecer um tratamento precoce e oportuno. Os resultados desta pesquisa não mudarão o acompanhamento do seu caso junto ao seu médico assistente; somente se poderá encaminhar ao especialista em mastologia se for necessário para seu adequado seguimento.

Os riscos são mínimos e estão relacionados com o rastreamento mamográfico. Apesar da quantidade de radiação liberada numa mamografia é baixa, se respeita para fins do estudo um critério de exclusão de idade mínima para procedimento do rastreamento. Esse procedimento será realizado por pessoal treinado, que tem experiência em fazer isso; o estudo mamográfico será solicitado pelo especialista e o custo do estudo será assumido pelo SUS. O exame não causa dor e você será acompanhado por um técnico treinado. A duração do exame é de aproximadamente 20-30 min. A ultrassonografia também é um exame indolor, que possui uma duração de 20-30 min realizado por uma equipe médica. Os estudos serão realizados no Grupo de Educação e Estudos Oncológicos – GEEON, Organização da Sociedade Civil de Interesse Público e instituição certificada como Entidade Beneficente em Assistência Social – CEBAS; não existe necessidade de sedação ou uso de medicações durante os exames. Sentirá apenas um leve desconforto pela manutenção da postura e leve compressão das mamas.

Os dados coletados durante a pesquisa serão utilizados somente para fins desta pesquisa. Suas informações e resultados de exames obtidos com este projeto serão publicados em revistas científicas e apresentados em congressos e reuniões científicas, sendo mantido sigilo quanto a sua identidade. A qualquer momento você poderá ter acesso aos resultados encontrados na pesquisa.

Suas dúvidas quanto a esta doença e a pesquisa serão respondidas. Caso você não queira participar ou queira desistir durante a pesquisa, não haverá nenhum problema e o seu acompanhamento continuará da mesma forma, sem prejuízo ao seu cuidado. Você não terá nenhum gasto financeiro com essa pesquisa, bem como não receberá nenhuma forma de remuneração, tendo garantido o sigilo dos dados pessoais utilizados. Garantimos que as informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais envolvidos no assunto.

CONTATOS DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA

-Mestranda: Eleicy Margarita Hernandez Ramirez (Pesquisadora) Telefone: (85) 84132741. E-mail eleicy@yahoo.com

-Dra. Raquel Carvalho Montenegro (Orientadora) professora de Bioquímica Médica e Farmacologia na Universidade Federal do Ceará. (85) 91755272

-Dra. Ana Rosa Pinto Quidute (Co-orientadora) CRM 7116-Universidade Federal do Ceará UNIFAC/NPDM- / Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio / Telefone: (85) 3366-8165.

Em caso de dúvida ou alguma consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará – Rua Coronel Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo; fone: 33668344 – E-mail: comepe@ufc.br

Nome: Dra. Ana Rosa Pinto Quidute (Co-orientadora) CRM 7116

Instituição: Universidade Federal do Ceará- UNIFAC NPDM

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo 1000, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: (85991216120)

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, anos, _____ RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa:

Data:

Assinatura:

Nome da pesquisadora: Mestranda, Eleicy Margarita Hernandez Ramirez

Data:

Assinatura:

Nome da testemunha:

Data:

Assinatura:

(se o voluntário não souber ler)

Nome do profissional quem aplicou o TCLE:

Data:

Assinatura:

CONSENTIMENTO APÓS ESCLARECIMENTO

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido e fui esclarecido (a) pelos pesquisadores, e que tive oportunidade de tirar minhas dúvidas quanto aos procedimentos e tudo que me foi explicado, e que concordo em participar da pesquisa conforme descrita acima e autorizo a realização de pesquisa clínica.

Assinatura do paciente ou seu representante legal (se aplicável)

Data _____

Assinatura da testemunha (se aplicável)

Data _____

Nos casos de pacientes não alfabetizados, semi-alfabetizados ou portadores de deficiência auditiva e ou visual.

Assinatura do responsável pela aplicação do TCLE

Data _____