



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CAMPUS SOBRAL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**LAILTON OLIVEIRA DA SILVA**

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES  
COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO  
NORDESTE BRASILEIRO**

**SOBRAL – CE  
2024**

**LAILTON OLIVEIRA DA SILVA**

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES  
COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO  
NORDESTE BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Ceará – *Campus Sobral*, para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Câncer

Orientador: Prof. Dr. José Juvenal Linhares

SOBRAL-CE  
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S581a Silva, Lailton Oliveira da.  
ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES  
COM CÂNCER  
DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO NORDESTE  
BRASILEIRO /

Lailton Oliveira da Silva. – 2024.

64 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2024.

Orientação: Prof. Dr. José Juvenal Lihhares.

Coorientação: Prof. Dr. Anderson Weiny Barbalho Silva.

1. Neoplasia da Mama. 2. Polimorfismo Genético. 3. Gene FTO. 4. Expressão Gênica. I.  
Título.

---

CDD 610

LAILTON OLIVEIRA DA SILVA

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES  
COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO  
NORDESTE BRASILEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da  
Universidade Federal do Ceará – *Campus*  
Sobral, para obtenção do título de mestre  
em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas  
e Câncer

Orientador: Prof. Dr. José Juvenal  
Linhares

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José Juvenal Linhares (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC) – Campus Sobral

---

Prof. Dr. Alana Nogueira Godinho (Avaliadora Externa)  
Universidade Federal do Ceará (UFC) – Campus Sobral

---

Profa. Dr. Filipe Nobre Chaves (Avaliador Interno)  
Universidade Federal do Ceará (UFC) – Campus Sobral

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a mim por acreditar que seria capaz, agradecer a mim por ter feito todo esse trabalho duro, e por não ter tido folgas, nem ter desistido, e entregar mais do que recebo.

Aos meus queridos e amados pais, **Maria das Graças de Oliveira** e **Auricélio Vieira da Silva**, por sempre terem me dado apoio, por todo o ensinamento, sabedoria e princípios repassados durante a minha formação acadêmica, que por meio desses conselhos, repassados pelos meus pais, frutos mais prósperos viram por meio da minha dedicação e coragem.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Juvenal Linhares**, que me apoiou nessa jornada, pelos momentos de ensinamentos e conhecimentos compartilhados, pela compreensão, incentivo e paciência, acreditando desde o início, na minha capacidade para realização desse longo trabalho acadêmico.

Ao **Prof. Dr. Anderson Weiny**, que desempenhou com toda maestria seu lindo papel como coorientador, me incentivando, repassando conhecimentos pessoais e profissionais, bem como todos os conselhos dados a mim durante a realização desse trabalho, as palavras de ensinamentos e gratidão sempre serão lembradas quando pronunciar seu nome, devido ao excelente papel de docente que exerce.

Ao **Prof. Dr. Jackson Costa**, que também acreditou no projeto desde o início, pela confiança, paciência e por prontamente me ajudar sempre que o procurei para conversar sobre orientações do trabalho.

A **Profa. Dr. Louhanna Teixeira**, que incansavelmente sempre esteve presente durante as análises dos dados para pesquisa, bem como desempenhar um papel de suma importância para a realização e concretização dos resultados desse trabalho, ainda sim, pelos conhecimentos repassados e todo o apoio quando eu a procurei para melhor esclarecimentos sobre o trabalho.

Aos meus pesquisadores **Adriel, Joel** e **Marília**, que me ajudaram nas coletas de dados.

À **UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**, pela oportunidade de formação humana e acadêmica concedida.

## RESUMO

As neoplasias mamárias apresentam alta taxa de incidência e mortalidade no Brasil e mundo. O polimorfismo RS16953002, vem ganhando importância devido o gene FTO está envolvido no processo patogênico de diversos tumores. O FTO é uma desmetilase de DNA, dependente de 2 – oxoglutarato e pode desempenhar um papel importante no reparo do DNA. Além disso, devido ao Câncer de Mama (CM) apresentar alta incidência, e existirem diversos fatores que estão interligados com o risco dessa neoplasia, a obesidade sendo uma delas e correlacionada com o gene FTO, torna-se essencial avaliar o risco de CM em mulheres brasileiras em relação ao SNP RS16953002. Somando a isso, existe uma ausência de trabalhos relevantes avaliando esse polimorfismo na América do Sul. O objetivo foi avaliar o risco de do SNP RS16953002 do gene FTO em pacientes diagnosticadas com CM e mulheres saudáveis. Trata-se de um estudo observacional, caso-controle, do tipo transversal entre 46 mulheres com diagnóstico histopatológico de CM e 41 mulheres saudáveis. As pacientes foram entrevistadas para coleta de dados epidemiológicos, por meio de um questionário, ao final da entrevista, foi coletado o raspado bucal por meio da escova do tipo “cytobrush®” em ambos os grupos. As amostras obtidas foram conservadas em – 80°C para extração de DNA genômico utilizando, e posteriormente realizada a técnica de PCR em tempo real no Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução (LABIREP). Não houve diferença estatística entre a média de idade entre os grupos, cerca de 78,2% (n = 36) das pacientes com CM estavam com 41 a 69 anos de idade. Não houve diferença estatística entre a idade da menarca e menopausa entre os grupos. Houve uma diferença estatística em relação ao histórico familiar de pacientes com CM e saudáveis (p = 0,039). Por fim, não foi encontrado um risco de CM em pacientes que carregavam o genótipo A/A em relação ao genótipo G/G, OR 1,16 (IC 95%: 0,41 – 3,26; p = 0,77). É necessário que sejam realizadas mais pesquisas em âmbito nacional com a finalidade de elucidar dados genéticos da população, pois pouco se sabe em relação aos fatores de risco genético do CM em mulheres brasileiras. Com isso, será possível melhor direcionar a paciente de acordo com a variação genômica que ela apresente, além de com esses futuros estudos, poderem determinar um marcador oncológico que possa auxiliar no diagnóstico precoce e desenvolvimento das neoplasias mamárias.

**Palavras- chave:** Neoplasia da Mama. Polimorfismo Genético. Expressão Gênica. FTO.

## ABSTRACT

Breast neoplasms have high incidence and mortality rates in Brazil and around the world. The RS16953002 polymorphism has been gaining importance due to the FTO gene being involved in the pathogenic process of several tumors. FTO is a 2-oxoglutarate-dependent DNA demethylase and may play an important role in DNA repair. Furthermore, because Breast Cancer (BC) has a high incidence, and several factors are interconnected with the risk of this neoplasm, obesity being one of them and correlated with the FTO gene, it is essential to assess the risk of BC in Brazilian women about SNP RS16953002. Furthermore, there is a lack of relevant work evaluating this polymorphism in South America. The objective was to evaluate the risk of SNP RS16953002 of the FTO gene in patients with CM and tall women. This is an observational, case-control, cross-sectional study among 46 women with a histopathological diagnosis of BC and 41 healthy women. The patients were interviewed to collect epidemiological data using a questionnaire. At the end of the interview, oral scrapings were collected using a “cytobrush®” brush in both groups. The samples obtained were stored at –80°C to remove genomic DNA using the real-time PCR technique at the Laboratory of Biotechnology and Reproduction Physiology (LABIREP). There was no statistical difference between the mean age between the groups, around 78.2% (n = 36) of patients with CM were between 41 and 69 years of age. There was no statistical difference between the age at menarche and menopause between the groups. There was a statistical difference in relation to the family history of patients with CM and consistency (p = 0.039). Finally, a risk of BC was not found in patients who carried the A/A genotype compared to the G/G genotype, OR 1.16 (95% CI: 0.41 – 3.26; p = 0.77) . It is necessary to carry out more research nationwide with the specific purpose of elucidating the population's genetic data, as little is known regarding the genetic risk factors for BC in Brazilian women. With this, it will be possible to better target the patient according to the genomic variation they present. In addition to these future studies, we will be able to determine an oncological marker that can assist in the early diagnosis and development of breast neoplasms.

**Keywords:** Breast cancer. Genetic Polymorphism. Gene Expression. FTO.

## **LISTRA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1 – Representação do Tecido Mamário .....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 2: Classificação do câncer de mama segundo a imunohistoquímica.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 2: Linfonodos Relacionados à mama.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 4: Distribuição dos genótipos do SNP 16953002.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 5. Comparações das frequências de genes da população estudada.....</b>	<b>46</b>



## **LISTRA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Características da população estudada (casos + controles).....	39
<b>Tabela 2</b> - Frequência das características de marcadores moleculares das pacientes com CM.....	40
<b>Tabela 3</b> - Frequências de genótipos e alelos para o polimorfismo RS16953002 do gene FTO na população estudada (casos + controles) em mulheres com e sem câncer de mama.....	40
<b>Tabela 4:</b> Análise de associação de características clínico-epidemiológico com o alelo A....	41
<b>Tabela 5:</b> Análise de associação de características clínico-epidemiológico com o alelo G....	42

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

BRCA1 – Breast Cancer gene 1

BRCA2 - Breast Cancer gene 2

CDH1 - Caderina Epitelial 1

CM – Câncer de Mama

DEP – Desnutrição Energético-Proteica

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ER - Receptor de Estrógeno

FTO - Proteína da Obesidade Associada a Massa de Gordura

HER2 - Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano

INCA - Instituto Nacional de Câncer

mRNA - Ácido Ribonucleico Mensageiro

PR – Receptor de Progesterona

PTEN – Fosfatase Homóloga à Tensina

qPCR – Reação em cadeia da polimerase Em tempo Real

RNA – Ácido Ribonucleico

rRNA - Ácido Ribonucleico Ribossomal

SNP - Polimorfismo de Nucleotídeo Único

STK11 – Serina-Treonina Quinase 11

TNF - Fator de necrose tumoral

TNM - Tumor, Linfonodo e Metástase

TP53 – Gene Supressor de Tumor

t-RNA - Ácido Ribonucleico de Transferência

## LISTA DE SÍMBOLOS

>	Maior que
%	Porcentagem
®	Marca Registrada
™	Marca Comercial
ng	Nanograma
μL	Microlitro
mL	Mililitro
°C	Grau Celsius
α	Alfa
H <sub>2</sub> O	Água

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
2.1 Epidemiologia do Câncer de Mama.....	17
2.2 Fisiopatologia .....	18
2.3 Genes e Polimorfismos do Câncer de mama .....	19
2.4 Estado Nutricional de Pacientes com Câncer de Mama.....	22
2.5 Aspectos Genéticos da Obesidade.....	23
2.6 Obesidade e expressão do Gene FTO.....	24
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	27
<b>4. HIPÓTESE</b> .....	28
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	29
Objetivo Geral. ....	29
Objetivos Específicos.....	29
<b>6. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	30
6.1 Desenho do estudo.....	30
6.2 Casuística.....	30
6.3 Cálculo amostral.....	31
6.4 Critérios.....	31
6.4.1 Critérios de inclusão.....	31
6.4.2 Critério de exclusão.....	32
6.5 Coleta de dados.....	32
6.6 Ensaio laboratorial.....	33
6.6.1 Extração de DNA.....	33
6.6.2 Realização de PCR.....	33
6.7 Análise Estatística.....	34
6.8 Aspectos éticos da pesquisa.....	35
6.9 Riscos e benefícios do estudo.....	36
<b>7. RESULTADOS</b> .....	38
<b>8. DISCUSSÃO</b> .....	40
<b>9. CONCLUSÃO</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	45
<b>APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	

.....	55
<b>APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE C: TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO.....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE D: TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD).....</b>	<b>60</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Mama (CM) no Brasil e mundo ocupa um cenário preocupante na saúde pública, sendo uma patologia multifatorial. Além disso, coexistem fatores intrínsecos relacionados à imagem da mulher, pois afeta uma parte do corpo feminino ligado a sexualidade e aparência, entre outros. Ademais, o diagnóstico tardio, dificulta a resposta terapêutica, gera pior prognóstico e afeta a qualidade de vida das pacientes (MATOS; RABELO; PEIXOTO, 2021; INCA, 2021; LE RHUN *et al.*, 2021; BURSTEIN *et al.*, 2021).

O método de detecção precoce amplamente difundido é o exame clínico das mamas (toque, que pode ser realizado pelas próprias pacientes, a partir do sétimo dia após a menstruação e, 1 vez no mês quando está na menopausa), juntamente com a mamografia. Porém, a ultrassonografia alinhada a biópsia, além de serem técnicas complementares de diagnóstico, são utilizadas para delimitar o estadiamento clínico do carcinoma, em conjunto com os outros métodos (BURSTEIN *et al.*, 2021; FISUSI; AKALA, 2019).

No entanto, a grande maioria dos diagnósticos é feita em uma fase mais avançada da doença. Logo, reflete um problema no rastreamento, na atenção primária e manejo da patologia (MATOS; RABELO; PEIXOTO, 2021).

A projeção do INCA (Instituto Nacional de Câncer) para 2023 de 73.610 novos casos em todo o Brasil. O Nordeste brasileiro apresenta uma taxa bruta de 44,29%, sendo uma das maiores do país. E para o Estado do Ceará, estão previstos cerca de 3.080 novos casos. Concomitantemente, a taxa de mortalidade acompanha esse painel de incidência, uma vez que, as neoplasias mamárias ocupam o primeiro lugar em mortalidade entre as mulheres (INCA, 2021).

Desse modo, devido a uma alta incidência e por envolver fatores relacionados à imagem feminina, quanto mais precoce for o diagnóstico, maiores as chances de uma terapêutica mais eficiente, e menos danos à saúde da mulher, podendo agregar uma melhor qualidade de vida, sobrevida e cura (LE RHUN *et al.*, 2021; BURSTEIN *et al.*, 2021). Outro fator que colabora de forma negativa para um diagnóstico tardio, está o nível socioeconômico da maioria das mulheres diagnosticadas, o que acarreta uma assistência médica menos efetiva, pois quanto mais avançado o CM pior o prognóstico das pacientes (RODRIGUES *et al.*, 2021; MARTINS, 2021). Em contrapartida, mulheres com padrões de vida elevado não necessitam do setor público, o que difere da maioria da população brasileira que depende da assistência do

sistema público de saúde, e possuem alternativas, com o recurso financeiro, para buscar o diagnóstico e tratamento precoce (RODRIGUES *et al.*, 2021).

Os tipos de tratamentos estão bastante definidos, podendo ser usados isoladamente ou em associação, e está diretamente relacionado ao estadiamento do câncer, sendo terapia hormonal, cirurgia, quimioterapia e radioterapia (FISUSI; AKALA, 2019; MCDONALD *et al.*, 2016).

As principais complicações dos tratamentos variam de acordo com a estratégia adotada. No entanto, algumas são mais presentes, como, manifestações gastrointestinais, como: vômitos, diarreia, constipação, anorexia, alterações físicas, como alopecia, eritema, hiperpigmentação, edema difuso de mama, descamação e necrose de pele, alteração no estado nutricional, consumo alimentar, entre outros (KOOIJMAN *et al.*, 2021; SYED ALWI *et al.*, 2021; LIMA *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que, essas manifestações são acompanhadas e controladas por outros medicamentos que são administrados durante a fase do tratamento, com a finalidade de minimizar esses efeitos colaterais da terapêutica escolhida, mas se não tiverem a correta abordagem pioram o prognóstico da paciente, sobrevida e qualidade de vida (SAGHATCHIAN; LESUR, 2019; EVERAARS *et al.*, 2021).

Assim, o estado nutricional, como maior perfil inflamatório, gordura corporal, entre outros parâmetros ganha um cenário importante no tratamento do câncer de mama, sendo que algumas complicações como Desnutrição Energética Proteica (DEP), afeta o quadro clínico dos indivíduos, gerando uma menor resposta ao tratamento (MAUMY *et al.*, 2019). Ou o contrário, como obesidade e sobrepeso, podem alterar níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL - 1 e 6, gerando uma resposta mais inflamatória nesses pacientes, bem como uma dieta desbalanceada (HELM; RUDEL, 2020; LEE *et al.*, 2019).

Nessa perspectiva, o gene FTO (*Fat Mass and Obesity Associated*), ganha um importante papel, pois está diretamente relacionado a uma maior predisposição à obesidade, e alguns dos polimorfismos, como, o rs9939609 e rs1121980 tem uma capacidade de aumentar o risco de câncer de mama em algumas populações (XU *et al.*, 2020; DOAEI *et al.*, 2021; DA CUNHA *et al.*, 2013).

Em suma, o objetivo geral dessa pesquisa é avaliar a associação do polimorfismo rs16953002 do gene FTO com câncer de mama, através de um estudo caso-controle em mulheres diagnosticadas com a patologia e mulheres saudáveis do Estado do Ceará.



Para melhor compreensão dos aspectos relacionados a este estudo, segue uma breve revisão de literatura que irá abordar os seguintes tópicos: epidemiologia e fisiopatologia do CM, genes e polimorfismos do CM, estado nutricional de pacientes com CM, entre outros.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Epidemiologia Câncer de mama**

O Câncer de Mama (CM) é uma neoplasia cuja causa é multifatorial, sendo considerado a patologia de maior incidência e mortalidade em mulheres entre os carcinomas, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Segundo as estimativas do INCA (Instituto Nacional de Câncer), a incidência para 2023 foi de 73.610 casos, com 17.825 mortes em mulheres (INCA, 2022).

Em 2019 o CM, no Brasil, foi a primeira causa de morte em todas as regiões do país, exceto na região Norte, em mulheres acima dos 40 anos. A taxa de mortalidade dessa patologia ajustada de mortalidade mundial é de 14,23/100.000 mulheres (INCA, 2019). Em suma, nas últimas décadas (2000 – 2015) é possível observar que em determinadas regiões, como Sul e Sudeste, a incidência não parece ser tão alta, e apresenta certa desaceleração nos números de casos, apesar que na região Sul a taxa de mortalidade ainda ser a mais alta do país com 16,9% (INCA, 2021).

Na Região do Nordeste, a projeção de incidência para o ano de 2023, por 100.000 mil mulheres é de 15.690 novos casos, dois quais cerca de 3.080 no estado do Ceará (INCA, 2022).

De certo, em regiões como Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o número de incidência vem aumentando, mostrando a importância das políticas públicas assistencialistas na saúde pública, principalmente na atenção primária, que o médico profissional, é capaz de identificar, e fazer o diagnóstico precoce e o rastreamento da população com CM (INCA, 2021).

No panorama global, a última estimativa para o ano de 2020 mostrou o CM é o mais incidente em mulheres, apresentando cerca de 2,3 milhões de novos casos, e apresenta uma alta frequência de óbitos com 684.996 mulheres por ano (IARC, 2020).

### **2.2 Fisiopatologia**

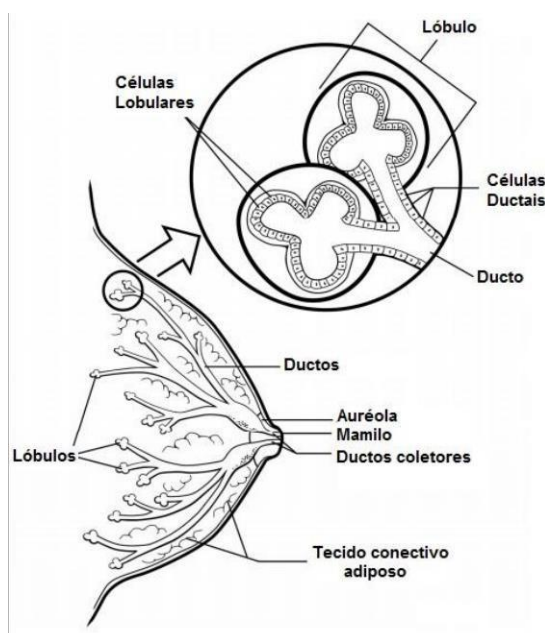
O CM é caracterizado como um nódulo na mama (esquerda ou direita, ou ambas),

geralmente acompanhado de dor, inflamação e maior sensibilidade nos seios. Outras características são um aspecto aveludado, comumente conhecido como casca de laranja, bem como, a manifestação de pequenos nódulos na rede linfática embaixo dos braços (axilas) das pacientes.

O tecido mamário é composto pelos lóbulos, que são glândulas pequenas capazes de produzir o leite, os ductos, que fazem a ligação entre os lóbulos e o mamilo, e o restante da mama é constituído pelo tecido adiposo, linfático e conjuntivo, além dos vasos sanguíneos e linfáticos (FIGURA 1) (GUYTON; HALL, 2017).

Existem vários tipos de CM, e diferenças entre eles, a classificação varia de acordo com o subtipo molecular e o local que surgiu (IMIGO *et al.*, 2018).

**Figura 1:** Representação do tecido Mamário




**Fonte:** GUYTON; HALL, 2017.

Em relação aos subtipos moleculares temos quatro classificações, os cânceres de mama hormônios sensíveis (Luminal A e Luminal B). O subtipo molecular luminal A percebe hormônios circulantes, como progesterona e estrogênio, e cresce estimulado por eles, com um índice de replicação baixa e crescimento lento, e o luminal B apresenta uma característica de crescimento mais rápido, com índice de proliferação alta (BUENO, 2017).

A terceira classificação de CM é o HER2+, que por meio de receptores específicos

percebe sinais de crescimento (KAPLAN; DÍAZ, 2017). Por fim, temos o triplo negativo, que não possui receptor de estrogênio, progesterona e não produz a proteína HER2, dificultando a hormonioterapia ou a terapia alvo, apresentando um pior prognóstico e tendo características de crescimento rápido e disseminação acelerada. Desse modo, com opções limitadas de tratamento, a cirurgia, a quimioterapia tradicional e a radioterapia, juntamente com inibidores de PARP (Poli ADP-ribose Polimerase), quimioterapia de platina ou imunoterapia, podem auxiliar no tratamento (MARTINS *et al.*, 2017) (**Figura 2**).

**Figura 2:** Classificação do câncer de mama segundo a imunohistoquímica.



Classificação molecular segundo o Perfil Imuno-histoquímico	
Luminal A	Receptor de Estrógeno e Progesterona positivo(s); HER 2 negativo (Escore 0 ou 1+); Ki-67 < 20%.
Luminal B	Receptor de Estrógeno positivo; HER 2 positivo ou negativo, RP < 20% e/ou Ki-67 ≥ 20%.
HER 2 (puro)	HER 2 positivo (Superexpressão=Escore 3+), RE e RP negativos
Triplo negativo	Receptores de Estrógeno e Progesterona negativos e HER 2 negativo

**Fonte:** Adaptado BARRETO-NETO *et al.*, 2014.

Concomitantemente, de acordo com o local de surgimento, podemos classificar o tumor em carcinoma ductal e lobular, que são mais frequentes, ou outros subtipos histológicos menos comuns, como, por exemplo, mucinoso, medular, papilífero e filóide (MCCART REED *et al.*, 2018).

O carcinoma ductal se forma nas células dos ductos mamários, sendo responsável por quase 70% dos casos, podendo ainda ser diferenciado em carcinoma ductal invasivo, quando invade outros tecidos, ou in situ (intraductal), quando as células cancerígenas não ultrapassam o ducto mamário. Em contrapartida, o segundo tipo mais comum, o lobular, acomete cerca de 10% dos casos e se origina nas glândulas produtoras de leite, nas células dos lóbulos (ZHAO, 2021).

De maneira geral as células ductais epiteliais são substituídas por células malignas que tendem a se expandir no ducto da mama, mas não invade a membrana basal. As alterações mais comuns são: microcalcificações pleomórficas agrupadas (MEDEIROS, ALLAN, 2019; ZHAO, 2021).

A disseminação do câncer de mama pode acontecer quando as células cancerígenas

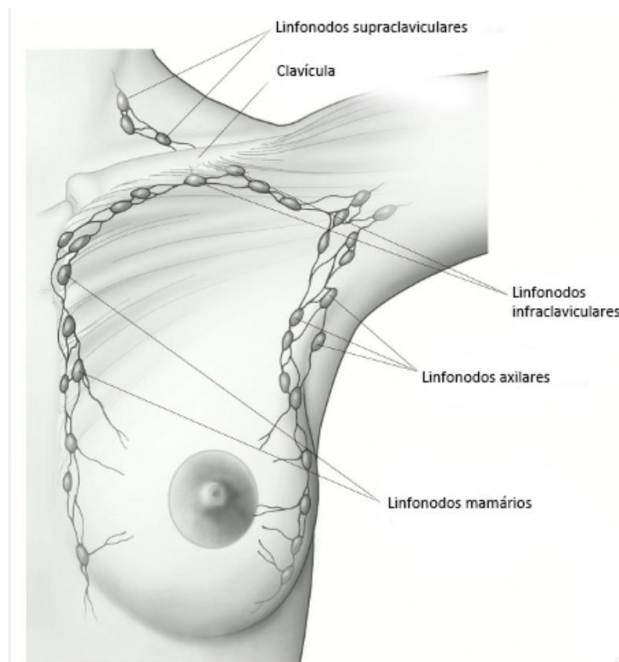
entram no plasma ou no sistema linfático e são assim, transportadas para outras partes do corpo humano (MEDEIROS, ALLAN, 2019). Os vasos linfáticos drenam todo o corpo humano e formam uma rede linfática, que é capaz de gerar comunicação entre si (DIAMANTOPOULOU *et al.*, 2022). Desse modo, a pele, a aréola, o tecido subcutâneo e o parênquima mamário estão circundados por linfonodos axilares, supraclaviculares, infraclaviculares e linfonodos da cadeia mamária interna, que são células do sistema imunológico, e os vasos linfáticos conectam esses linfonodos (FIGURA 3) (MEDEIROS, ALLAN, 2019; DIAMANTOPOULOU *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que o sistema linfático é responsável por drenar a linfa da mama, que contém líquidos e detritos, bem como células do sistema imunológico. Logo, as células cancerígenas da mama podem entrar nos vasos linfáticos, e chegar até os gânglios linfáticos e crescer (NATALE *et al.*, 2021). Com isso, nesse percurso existe a possibilidade que a célula cancerígena tenha sofrido metástase para outras partes do corpo (ROMAN *et al.*, 2017).

No modo geral, o câncer é uma patologia que interage com diversos fatores, sejam eles, intrínsecos ou extrínsecos, que interferem no processo de carcinogênese, sendo um processo multifatorial. De fato, sabe-se que, a mutação genética é em grande maioria, o responsável de causar alterações no DNA dos genes, desse modo, a célula cujo material genético foi alterado, passa a receber instruções erradas para as suas atividades (ZHENG *et al.*, 2020)

As mutações genéticas podem acontecer em genes especiais, que são denominados protooncogenes, que estão inativo. No entanto, quando são ativados passam a ser oncogenes, responsáveis pela cancerização das células normais (DUSTIN; GU; FUQUA, 2019). Os diferentes tipos de agentes cancerígenos são responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor, que interagem entre si, em um determinado tempo de exposição (ZHENG *et al.*, 2020; DUSTIN; GU; FUQUA, 2019; LIANG *et al.*, 2020).

**Figura 3:** Linfonodos relacionados à mama



**Fonte:** American Cancer Society, 2019.

Logo, existem fatores de risco (agentes) que aumentam a probabilidade de ocasionar o câncer. No câncer de mama, esses fatores são bem relatados na literatura, e são divididos em fatores de riscos ambientais e comportamentais, história reprodutiva e hormonal e fatores genéticos e hereditários (LI; JIN; LI, 2021).

Como fator ambiental podem ser citados a obesidade e sobrepeso, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, entre outros (DIELI-CONWRIGHT *et al.*, 2018). Quando se fala em fator de risco levando em consideração o histórico de vida dos indivíduos, a menarca antes dos 12 anos de idade, primeira gestação depois dos 30 anos de idade, menopausa tardia, uso de contraceptivos hormonais, dentre outros podem ser citados como importantes fatores de risco (MORADZADEH *et al.*, 2019; MORRA *et al.*, 2021). Os fatores genéticos como casos de câncer de mama e histórico familiar de câncer de ovário, ou com alterações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 (SALEEM *et al.*, 2018).

O CM apresenta uma sintomatologia clínica bem específica, como nódulos na mama, axilas ou no pescoço, pele da mama avermelhada, retraída, alterações no mamilo e saída espontânea de líquido anormal pelos mamilos. Para diagnóstico, pode ser utilizado o exame clínico das mamas, de imagem, como mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética, mas somente por meio da biópsia é possível estadiar e classificar o CM (KUSHVAHA *et al.*,

2020; VERZÌ *et al.*, 2020; EVANS *et al.*, 2018).

### 2.3 Genes e Polimorfismos do Câncer de mama

Os genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por aspectos do metabolismo celular, reparo de DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular (TUTT *et al.*, 2021). Por serem supressores de tumor, são capazes de impedir a formação de tumor por provocar e intermediar o reparo nas quebras de DNA. No entanto, quando essa interação não é finalizada, eles induzem a apoptose celular (SALEEM *et al.*, 2018; TUTT *et al.*, 2021).

Os genes podem ser classificados para melhor relacionar o risco relativo em um gene específico ter uma predisposição para o câncer, assim, os genes de alta penetrância, podem aumentar em mais de 5x o risco relativo de ter a predisposição de desenvolver câncer a partir de um determinado gene, os genes de baixa penetrância, fornecem um risco relativo baixo, cerca de 1,5x mais (HAN; KIM, 2021). Por fim, os genes de penetrância intermediária, que mostram um risco relativo de 1,5 a 5x mais (DALY *et al.*, 2021; HAN; KIM, 2021).

O BRCA1 encontrado no cromossomo 17, na posição 21 (17q21), é expresso quando existe uma instabilidade genômica mediada por estrogênio, sua principal função é a reparação do DNA na recombinação homóloga, reparo por excisão de nucleotídeos (REN) e na regulação do ciclo celular (SALEEM *et al.*, 2018; TUTT *et al.*, 2021). O BRCA2 é encontrado no cromossomo 13 na posição 12.3 (13q12.3), que realiza a função de reparar, juntamente com a RAD51, as quebras na dupla fita de DNA (ALBERT *et al.*, 2020; SALEEM *et al.*, 2018).

Em células germinativas, o processo de carcinogênese, surge quando esses os dois genes perdem a função nos dois alelos, e a célula vai acumulando os erros genéticos ao longo dos anos e transfere essa mutação herdada para novas células germinativas, assim, como existe uma mutação herdada, pode haver uma nova mutação, só que dessa vez uma mutação somática, que silencia o gene (KHAN *et al.*, 2021).

Em outras situações, é necessário que haja duas mutações adquiridas (somática) no qual também o resultado é a inativação gênica, dessa forma, quando esses genes perdem as suas funções, não conseguem fazer os reparos ideais, parar o ciclo celular, e estimular a apoptose (NAYAR *et al.*, 2019).

Existem vários genes que estão sendo correlacionados com o risco aumentado para CM, outros estão em fase de teste ainda para serem comprovados sua real participação gênica

no processo da carcinogênese. Entre os genes de alta penetrância TP53, PTEN, STK11 e CDH1 (SHENG *et al.*, 2020; JACKSON, 2020; LEE *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2020; KRISHNAMURTHY *et al.*, 2021).

O gene TP53 é um dos genes mais comum a apresentar mutação em pacientes com CM (SHENG *et al.*, 2020). O TP53 codifica o fator de transcrição p53, que vai iniciar a transcrição de genes envolvidos em processos como apoptose, parada do ciclo celular, e reparo de DNA (SHAHBANDI; NGUYEN; JACKSON, 2020; LEE *et al.*, 2022).

O gene PTEN também é conhecido por ser um gene supressor de tumor, no entanto, além de sofrer a perda da função por mutações somáticas ou em células germinativas, pode também sofrer alterações devido a alterações na pós tradução da própria proteína (POST *et al.*, 2020). Somando a isso, em quase 40% dos casos de CM o PTEN se apresenta mutado, e nessas pacientes um pior prognóstico está associado (COSTA *et al.*, 2020).

O gene STK11 é localizado no cromossomo 19, na posição p13.3 (19p13.3), age como um supressor tumoral e estimula a apoptose celular. Esse gene está diretamente relacionado a Síndrome de Peutz-Jeghers, e pode apresentar devido as suas mutações um risco de 30 – 54% para desenvolver o CM (KRISHNAMURTHY *et al.*, 2021).

Somando a isso, a partir do projeto genoma humano em 2003, foi possível conhecer o formato do genoma humano, o sequenciamento do genoma, que conta com mais de 25 mil genes (COLLINS; MORGAN; PATRINOS, 2003). No entanto, tudo que cerca e comporta o ser humano é complexo, e essa complexidade faz com que essas variações no genoma humano, permita que as respostas fisiológicas em frente ao meio ambiente sejam distintas (diferenças fenotípicas) (VERDONSCHOT *et al.*, 2021).

Essa diferença existente entre os seres humano é permitida a partir dos polimorfismos genéticos, que os mais estudados na ciência são os SNP (Polimorfismo de Nucleotídeo Único), pois estão frequentes em mais de 1% da população mundial (ZHANG *et al.*, 2021). O material genético é formado por DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico) (ZHAO *et al.*, 2020; PARISH, 1985).

O DNA é formado por milhões de nucleotídeos que são ligados entre si. O DNA conta com três partes: 1 – Base Nitrogenada, que é composta por Adenina, Timina, Guanina e Citosina, 2 – Desoxirribose, que é uma estrutura de açúcar, 3 – um agrupamento fosfato. Sobre as bases nitrogenadas do DNA, temos que a Adenina e Guanina tem uma composição diferente da Timina e Citosina, pois são formadas por dois anéis, assim sendo classificadas em púricas.

Já a Timina e Citosina são classificadas como pirimídicas, por apresentarem a ligação entre si apenas um anel aromático (PARISH, 1985).

As bases nitrogenadas do DNA formam bases, em pares, adenina se liga com a timina e forma a base A-T, assim como guanina se liga à citosina, formando G-C. Com esses conceitos, podemos observar, por exemplo, que se um indivíduo possui C-G em um determinado momento de sequenciamento do gene, e assim, vai ocorrer a leitura, transcrição e depois a tradução de uma proteína, teremos uma proteína de atividade normal. No entanto, em outro indivíduo tem-se A-T, no mesmo local, na hora da leitura, de posteriormente na transcrição e tradução, isso pode modificar a sequência de aminoácidos e conseqüentemente alterar uma proteína, que não vai exercer uma função normal, podendo essa proteína exercer uma atividade diminuída ou aumentada (PARISH, 1985).

Então, a partir do sequenciamento genético, é possível determinar e esclarecer se um determinado indivíduo pode ou não apresentar um risco em desenvolver alguma atividade patogênica, como o CM, por exemplo (GARRIDO-CARDENAS *et al.*, 2017).

No RNA, a estrutura também segue o mesmo parâmetro do DNA, com algumas diferenças, como nas bases nitrogenadas, serão as mesmas, exceto por uma única mudança, pois ao invés da timina, temos a substituição por uma uracila. O açúcar que tem no nucleotídeo do RNA é a pentose, tendo um oxigênio a mais que o DNA, e por fim, temos um grupo de fosfato (PARISH, 1985).

Temos vários tipos de RNA, o rRNA (Ribossomal), que é um componente dos ribossomos, o mRNA (Mensageiro), que transcreve o código genético do DNA, para gerar uma proteína, e o tRNA (Transferência) que está relacionado com a síntese de proteínas, ele será o responsável por traduzir a mensagem do mRNA em sequências específicas de aminoácidos que serão usados para sintetizar uma nova proteína (PARISH, 1985).

No CM, existem diversos polimorfismos de alguns genes, já supracitados, que apresentam atividade de risco para uma determinada população (SHENG *et al.*, 2020; JACKSON, 2020; LEE *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2020; KRISHNAMURTHY *et al.*, 2021).

O gene FTO, por sua vez, apresenta inúmeros polimorfismos, que associam ao risco de CM (KAKLAMANI *et al.*, 2011; MONTAZERI *et al.*, 2022; TAN *et al.*, 2015; MOZAFARIZADEH *et al.*, 2019).

## **2.4 Estado Nutricional de Pacientes com Câncer de Mama**



O estado nutricional é compreendido como um balanço equilibrado entre os nutrientes ingeridos e necessidades fisiológicas (WLEKLIK *et al.*, 2018). Desse modo, uma alimentação com um balanço positivo ou negativo, com quantidades alimentares menor ou maior que a demanda energética, pode levar a um desequilíbrio nutricional (WLEKLIK *et al.*, 2018; Barros *et al.*, 2018).

A avaliação do estado nutricional é estabelecida, por protocolos de diagnósticos que inspeciona dados, por meio da avaliação dietética (Recordatório 24h, Recordatório Habitual, História Dietética, entre outros) e antropométrica, exames físicos e bioquímicos (OLIVEIRA *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2018).

O câncer costuma ser uma patologia altamente catabólica e inflamatória, por alterar as vias metabólicas dos carboidratos, lipídeos e proteínas, promovendo alterações bioquímicas e metabólicas, e conseqüentemente piorar as manifestações clínicas, como náuseas, vômitos, xerostomia, diarreia, constipação, entre outras. (PAIXÃO *et al.*, 2017; VALDEMARIN *et al.*, 2021). Além do metabolismo mitocondrial, que perde capacidade de obter a maior parte de energia de forma aeróbica, precisando obter energia a partir do metabolismo anaeróbico, e conseqüentemente, o saldo final de moléculas geradas de forma anaeróbicas é muito menor que o saldo de ATP de forma aeróbica (ASAD *et al.*, 2019).

A resposta inflamatória sistêmica do câncer é produzida a partir das células cancerígenas, como também de células não tumorais e existem diversos mediadores nessa resposta inflamatória, como, por exemplo, as enzimas plasmáticas (bradicinina e fibrinopeptídeos) que causam edema, por aumentar a permeabilidade vascular, que conseqüentemente pode causar um extravasamento do líquido rico em proteínas (RICCIARDOLO *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2018).

Temos ainda as quimiocinas, que recrutam células inflamatórias para o local do tumor, por meio da quimiotaxia de leucócitos (BAKOGIANNIS *et al.*, 2019). A plasminina, vai agir degradando coágulos em produtos quimiotáticos, e ativando proteínas do sistema complemento, e seus derivados (C3a, C4a e C5a) (SOUZA *et al.*, 2012).

Sobre os mediadores lipídicos temos os leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos, que aumentam a permeabilidade vascular e participam do processo de vasodilatação (UALIYEVA *et al.*, 2021). As citocinas pró-inflamatórias IL-1 (Interleucina – 1), IL-6 (Interleucina – 6) e TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral), vão estimular efeitos no local do tumor, por expressão de moléculas de adesão e quimiocinas, desse modo, facilitando a

migração de leucócitos, e efeitos sistêmicos, como febre, por indução de proteínas de fase aguda positiva, como fibrinogênio, PCR (Proteína C-Reativa), haptoglobina, ceruloplasmina, entre outras (RIDKER; RANE, 2021; MURATA, 2018; TISATO *et al.*, 2018).

As alterações metabólicas entre os macronutrientes estimuladas pelo câncer vão desde o consumo excessivo de glicose pelas células tumorais, tanto pela ativação da gliconeogênese, como da produção de glicose hepática a partir do lactato, até mesmo pela resistência periférica à insulina (CAO *et al.*, 2019; BROWN, 2021).

O paciente com câncer apresenta uma ingestão reduzida de proteína (nitrogênio), que pode ser devido aos longos períodos de jejum, o que incentiva o catabolismo dos músculos, levando a depleção de proteínas, o que acomete a atrofia e podendo chegar em casos de miopatia muscular (caquexia) (KO; DIXON, 2018).

Sobre os lipídeos, é possível observar que o paciente com câncer tem uma atividade aumentada de concentração plasmática de glicerol, o que pode ter sido ocasionada por lipólise no tecido adiposo, e por redução na concentração de insulina (BIAN *et al.*, 2021).

Nesse sentido, com essas alterações, é muito comum o paciente com câncer apresentar um quadro de desnutrição proteico-calórica, que compromete a qualidade de vida, a sobrevivência e o tratamento (LEWANDOWSKA *et al.*, 2021). Alguns fatores ainda podem ser citados, como a perda de peso, durante o período de internação do paciente, o aumento das necessidades energéticas (devido as alterações do metabolismo da glicose e tumor), uma diminuição da capacidade de digestão e absorção intestinal, entre outros (PAIXÃO *et al.*, 2017; VALDEMARIN *et al.*, 2021).

Apesar dos estudos apontarem o câncer como uma patologia que abrange diversos fatores e que interfere no estado nutricional, promovendo catabolismo na massa muscular e perda de peso, no que se diz respeito ao CM, os estudos são controversos, pois muitos estudos avaliam os pacientes após a quimioterapia, e observam o estado nutricional conservado (eutrofia), como no estudo realizado por Nunes (2022). Já o estudo de Dos Santos e colaboradores (2018) observou que 60% das pacientes manifestavam um excesso de peso, o que colabora com o resultado de Zuconi (2017), que relatou quase 65% das pacientes apresentarem sobrepeso e obesidade. Esses dados, no entanto, podem não se replicarem na prática clínica, já que o número de amostras dos estudos foi pequeno.

## **2.5 Aspectos Genéticos da Obesidade**

A obesidade é compreendida pelo excesso de gordura corporal do tecido adiposo, caracterizado como um balanço energético positivo a longo prazo. Os genes envolvidos na manutenção do peso corporal podem sofrer alterações e manifestar efeito agonista, em algumas vias metabólicas e o sistema nervoso central. As vias atingidas estão relacionadas a leptina, insulina, gastrina, colecistoquinina, entre outros, além de poder exercer forte influência nos neurotransmissores hipotalâmicos (VORUGANTI, 2023; GOODARZI, 2018).

Vários genes são descritos na literatura, como, por exemplo, LEP (Gene da Leptina); LERP (Receptor de Leptina); o gene UCP2 e 3 (Proteínas Desacoplantes); que estão envolvidos no processo de obesidade e podem favorecer o risco para essa DCNT (Doença Crônica não Transmissível) (RAMACHANDRAPP, 2011). Outros genes relacionados ao metabolismo, como ADA (Adenosina Desaminase); ACP1 (Fosfatase Ácida); MCR3, 4 e 5 (Neuropeptídeos Hipotalâmicos), que estão envolvidos na produção de energia e ao acúmulo de gordura. No entanto, em relação a estes genes não foi possível determinar a sua real função de forma isolada, e torna-se um desafio abordar o mecanismo de ação na obesidade (ZHANG, 2021).

Somando a isso, outros genes já bem relacionados com a obesidade, mas pelo um mecanismo adjacente, ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), que exerce uma atividade de metabolizar os carboidratos e correlacionado com a resistência à insulina, o gene PPAR, aP2 que são genes de moléculas que diferenciam os adipócitos e fazem o transporte de lipídeos (CARRANZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2018; WAGNER; WAGNER, 2020).

Dentre todos os genes citados, o FTO (Associado a Massa Gorda e Obesidade), é considerado por muitos pesquisadores o principal gene envolvido no processo da obesidade. Localizado no cromossomo 16, na posição 12.2 (16q12.2), possui diversos polimorfismos em diferentes etnias associados à obesidade (LEOŃSKA-DUNIEC *et al.*, 2018; BAKHASHAB *et al.*, 2020; MEHRDAD *et al.*, 2020; YOUNUS *et al.*, 2017).

Em relação ao câncer de mama, em alguns estudos é possível verificar que os polimorfismos do gene FTO podem se manifestar como um fator de risco para as neoplasias mamárias. Como os SNPs rs9939609, rs11075995 e rs1477196, sendo associados CM, por proporcionar risco principalmente em mulheres chinesas e caucasianas norte americanas e europeias (KAKLAMANI *et al.*, 2011; HERNÁNDES-CABELLERO; SIERRA-RAMÍREZ, 2015).

## 2.6 Obesidade e expressão do Gene FTO

A obesidade está descrita segundo a OMS (2002) como acúmulo e excesso de gordura corporal, em que esse excesso pode provocar e determinar eventos adversos com danos à saúde do indivíduo portador. Além disso, a obesidade se torna um fator de risco para desenvolvimento de um variedade de patologias, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, o próprio câncer, HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), AVE (Acidente Vascular Encefálico), entre outras (ALBUQUERQUE *et al.*, 2020; DA SILVA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020).

Dentre os vários genes relacionados à obesidade destaca-se o gene FTO, é responsável por codificar a proteína Fe<sup>2+</sup> 2-oxoglutarato dioxigenases, pertencente a uma classe de proteínas que estão diretamente envolvidas em várias ações celulares, como metabolismo de ácidos graxos, modificações proteínas pós-traducionais, e o próprio reparo no DNA (FRAYLING *et al.*, 2007).

É expresso em diversos órgãos e tecidos, no tecido adiposo, nas ilhotas pancreáticas, fígado, nas glândulas suprarrenais, gônadas, cérebro, e principalmente no hipotálamo, na região do núcleo arqueado, região reguladora do metabolismo energético, que controla o apetite, saciedade e fome (FRAYLING *et al.*, 2007; MIZUNO *et al.*, 2018).

O FTO pode regular e poupar o estoque de gordura corporal, pelo metabolismo dos adipócitos, a partir de um feedback, em situações de menor resposta à saciedade (FRAYLING *et al.*, 2007; MIZUNO *et al.*, 2018). A variante mais estudada do FTO é rs9939609 A/T, que tem sido correlacionada com maior acúmulo de gordura corporal e perfil glicêmico (LEOŃSKA-DUNIEC *et al.*, 2018; BAKHASHAB *et al.*, 2020; MEHRDAD *et al.*, 2020; YOUNUS *et al.*, 2017).

O estudo de Leońska-Duniec *et al.* (2018), verificou e confirmou o IMC (Índice de Massa Muscular) mais alto no alelo A do polimorfismo rs9939609 A/T na população polonesa, em comparação com o genótipo TT, com  $p = 0,045$ , mas não foram encontradas diferenças no colesterol total, triglicerídeos e LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade). O estudo de Mehrdad *et al.* (2020), colabora com o resultado anterior, agora na população iraniana, que analisou 198 indivíduos portadores do homozigoto com alelo A,  $p = 0,003$ , para o IMC, e de RCQ (Relação Cintura-Quadril)  $p = 0,030$ , em comparação com alelo T.

Bakhashab *et al.* (2020) analisou na população saudita o alelo A/A e verificou uma

correlação no aumento de risco para DM2 em 1,82x mais. Já no estudo de Younus *et al.* (2017), relaciona o contrário na população iraquiana obesa, tendo em vista que o alelo T no polimorfismo rs9939609, foi o responsável para aumentar o risco de DM2 ( $p=0,0001$ ), além disso, o homocigoto T/T aumentou em 3x mais o risco de DM2 ( $p=0,0001$ ) em relação aos do tipo selvagem A/A.

Contudo, podemos afirmar que existe uma grande variação entre os resultados encontrados na literatura sobre os alelos do polimorfismo em questão, o que parece ser que o gene é mais expresso ou não, em algumas etnias de diferentes regiões do planeta. No entanto, de fato, o gene FTO está diretamente relacionado ao processo de obesidade, assim como outros polimorfismos do gene.

Sobre o CM é possível destacar que vários SNPs do gene FTO tem uma associação com risco de câncer de mama. Entre os principais SNPs relatados na literatura estão o rs9939609, localizado na íntron 1 do gene FTO (KAKLAMANI *et al.*, 2011;DOAEI *et al.*, 2021).

No entanto, um estudo realizado no Brasil, com o SNP rs9939609, não demonstrou uma correlação com risco de CM. Esse fato pode ser justificado por se tratar de uma população muito diversificada, devido a miscigenação que ocorreu no período da colonização do café e do ouro<sup>17</sup>. Desse modo, a combinação de diferentes variantes genéticas pode ter impacto nas populações híbridas, não conferindo risco para determinadas patologias (DA CUNHA *et al.*, 2013).

Outro SNP que corresponde ao risco de CM parece ser o rs16953002, na população chinesa, um estudo conduzido em mais de 1.000 mulheres, chegou ao resultado onde indivíduos com o genótipo AA tiveram um risco de 1,80x mais de CM, em comparação com indivíduos com genótipos GG (ZENG *et al.*, 2015). No entanto, esse gene ainda não foi estudado em mulheres brasileiras.

### 3. JUSTIFICATIVA

O Câncer de Mama (CM) como foi abordado, apresenta uma alta taxa de incidência no mundo todo, além do que no Brasil, é a primeira causa por morte em mulheres com câncer. Somando a isso, os fatores relacionados as neoplasias mamárias estão a obesidade e os fatores genéticos, como os polimorfismos genéticos. O Ceará apresenta o 8º estado brasileiro com a maior incidência de CM, e o 3º estado nordestino com a maior taxa de óbito. Além disso, poucos trabalhos são desenvolvidas com a região norte do estado do Ceará sobre as neoplasias mamárias. Ainda nesse sentido, a região norte apresenta um cenário com baixos indicadores sociais.

Nesse sentido, a identificação de biomarcadores que possam melhorar a abordagem terapêutica pode ser uma ferramenta útil para o seguimento clínico de pacientes com neoplasias mamárias. Além disso, o estudo pode contribuir com esclarecimentos das pacientes sobre neoplasias mamárias e sobre a importância de novos estudos.

O SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeo Único) rs16953002 do gene FTO, vem sendo correlacionado com o risco de CM em mulheres em diversos continentes. Entretanto, na população brasileira, como na América do Sul, ainda não foi realizado nenhuma análise por meio de estudos validados para que essa correlação seja encontrada.

Assim, uma vez estabelecida a influência do SNP rs16953002 em pacientes com CM, será possível futuramente, selecionar pacientes que possam se beneficiar por meio do tratamento de drogas e/ou medicamentos capazes de inibir a sua via de expressão, proporcionando um melhor prognóstico clínico e sobrevida das pacientes.

Por fim, caso a associação seja significativa, em relação a algum genótipo desse polimorfismo em pacientes com neoplasias mamárias, este poderia ser considerado um novo marcador oncogênico que modificaria a conduta médica, além de auxiliar a melhor compreensão do comportamento biológico da atividade do SNP rs16953002.

#### 4. HIPÓTESE

Devido ao fato que o FTO participa do metabolismo energético e está associado à obesidade em diversos estudos e ao câncer de mama, a hipótese desse trabalho é que, o polimorfismo rs16953002 desse gene esteja presente em pacientes com câncer de mama. Se uma relação desse tipo for comprovada, esse SNP, poderá se tornar uma ferramenta molecular na avaliação da susceptibilidade de mulheres com câncer de mama.

Corroborando ainda, o fato que esse polimorfismo não foi estudado no Brasil e na América do Sul, e se faz de suma importância essa investigação, visto que o Brasil é um país constituído de uma sociedade com alto índice de miscigenação, e com grande número de casos de CM.

A hipótese alternativa (nula) da pesquisa é o polimorfismo rs16953002 e os seus genótipos não estarem envolvidos no risco de câncer de mama em mulheres da região norte do estado do Ceará.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivos Gerais**

- Avaliar a associação do polimorfismo FTO rs16953002 com câncer de mama, através de um estudo caso-controle em mulheres diagnosticadas com a patologia e mulheres saudáveis do Estado do Ceará.

### **5.2 Objetivos Específicos**

- Descrever e caracterizar a amostra populacional do estudo quanto a dados epidemiológicos e aspectos clínicos relevantes;
- Descrever as frequências gênicas e alélicas para o polimorfismo estudado;
- Comparar a associação do polimorfismo com características clinicamente relevantes na determinação de prognóstico, como dados histopatológicos, subtipos moleculares e gravidade.



## **6. MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional do tipo caso-controle em mulheres com diagnóstico histopatológico de câncer de mama (CM) e mulheres saudáveis.

### **6.2 Casuística**

Foram colhidas amostras de escovado de mucosa bucal com escova do tipo “cytobrush®”, de 46 mulheres com diagnóstico de CM, de qualquer estágio clínico e com tratamentos anteriores, atendidas no ambulatório, do serviço de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) – CE após a consulta ambulatorial. A SCMS consiste em um grande centro terciário de referência em Oncologia, que atende toda a zona Norte do Ceará.

Como controle foram colhidas amostras de raspado bucal de 41 mulheres sem câncer de mama (grupo CT), que foram atendidas no ambulatório de Mastologia do Centro de Especialidades Médicas (CEM). O material foi colhido depois da consulta ambulatorial após escovado de mucosa bucal com escova do tipo “Cytobrush®”, sendo o material armazenado em tubos secos. A exclusão da patologia, nas pacientes do grupo CT, foi realizada após exame clínico e radiológico das mamas.

Para a coleta do material foram realizadas entrevistas depois do atendimento ambulatorial. A entrevista consistia em abordar e explicar todo o percurso metodológico, sendo a primeira etapa, a explicação detalhada do TCLE. Após confirmar o interesse pela pesquisa, e se mostrar disponível a participar, a paciente foi conduzida a assinatura do TCLE. Na própria entrevista, o pesquisador coletou os dados pessoais da paciente após a mesma assinar o TCLE. Na coleta de dados pessoais foram coletados: Nome completo; idade; estado civil; profissão; queixa principal; menarca; menopausa; idade do primeiro parto; número de gestações; número de partos; número de abortos; história familiar de câncer; histórico de tabagismo (APÊNDICE B).

Após a entrevista e toda a coleta dos dados, o pesquisador solicitou os prontuários das pacientes que aceitaram participar da pesquisa para a equipe de enfermagem, para que fossem coletados os dados: subtipo molecular do CM, tipo de tratamento realizado, número de internações, evolução médica, exames laboratoriais, radiológicos e outros, diagnóstico

definitivo, conduta terapêutica, descrições cirúrgicas, fichas de atendimento, entre outras.

Para as pacientes do grupo caso o diagnóstico de carcinoma de mama foi realizado inicialmente por meio de exame clínico e radiológico (mamografia e/ou ultrassonografia), sendo posteriormente confirmado pelo estudo histopatológico da peça cirúrgica. Foram ainda coletados dados da imunohistoquímica (Receptor de Estrógeno (positivo e negativo), Receptor de Progesterona (positivo e negativo), Her-2 (positivo e negativo) e Ki-67 (<15% ou >15%).

O estadiamento para o câncer de mama utilizado foi o (TNM) da American Joint Committee on Cancer. Ele utiliza três critérios para avaliar o estágio do câncer: o próprio tumor, os linfonodos regionais, e se ocorreu disseminação do tumor para outros órgãos. TNM é abreviatura de tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M). Para cada classificação existem subcategorias representadas por números. Para o T temos subcategorias de 1 a 4; N, 0 a 3 e M, 0 a 1. Estas combinações possibilitam a classificação do estadiamento do tumor (Manual de Oncologia Clínica do Brasil, 2019).

### **6.3 Cálculo amostral**

O cálculo amostral foi baseado e calculado de acordo com outro estudo anterior, realizado no continente asiático, com mulheres chinesas (ZENG *et al.*, 2016).

### **6.4 Descrição dos Grupos**

As pacientes foram distribuídas em dois grupos: Grupo com câncer de mama (CM): mulheres que apresentarem carcinoma invasivo de mama com confirmação histopatológica. Grupo controle (CT): mulheres sem câncer de mama pelo exame clínico e radiológico.

#### **6.4.1 Características do Grupo CM:**

##### **Critérios de inclusão:**

- Suspeita clínica e/ou radiológica de CM, com confirmação histopatológica da peça cirúrgica.

##### **Critérios de exclusão:**

- Não confirmação do diagnóstico pelo exame anatomopatológico;
- Achados clínicos ou radiológicos não conclusivos de CM;
- Usuárias de terapia hormonal;

- Mulheres grávidas.

#### **6.4.2 Características do Grupo CT:**

##### **Critérios de inclusão:**

- Ausência de CM ou, da suspeita deste por avaliação clínica e/ou radiológica.

##### **Critérios de exclusão:**

- Diagnóstico ou suspeita clínica e/ou radiológica de CM;
- Achados clínicos ou radiológicos sugestivos, mas não conclusivo de CM;
- Antecedentes de cirurgia mamária prévia;
- Usuárias de terapia hormonal;
- Mulheres grávidas.

#### **6.5 Coleta de Dados**

A coleta do raspado bucal e dos dados pessoais e clínicos, foram realizados, no período de abril/2023 a outubro/2023, mediante esclarecimentos sobre o conteúdo e o objetivo da pesquisa e sem prejuízos à assistência e após a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) pelas pacientes envolvidas no estudo, após liberação do mesmo pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da UNINTA (Centro Universitário INTA) *campus* Sobral, sob o número do CAAE 68840823.0.0000.8133.

Para a coleta dos dados demográficos e clínicos foi utilizado um formulário padronizado (APÊNDICE B), permitindo identificar parâmetros como: idade materna, profissão, estado civil, raça (brancas e não brancas), tabagismo, antecedentes ginecológicos e obstétricos, tais como idade da menarca (maior ou menor de 12 anos), pré ou pós-menopausa, familiares de 1º. grau com CM, estágio clínico, e grau histológico de Smith- Bloom-Richardson (SBR) serão pesquisados para avaliar suas correlações com o polimorfismo estudado. As informações contidas no APÊNDICE B foram, posteriormente transferidos para planilha eletrônica (Excel – Microsoft Office 2019).

A coleta do raspado bucal foi realizada pelo pesquisador principal e equipe de pesquisadores, em ambiente reservado resguardando a privacidade da paciente. O termo de consentimento foi elaborado em duas vias ficando uma com a participante da pesquisa e o outro com o pesquisador.

## **6.6 Ensaio Laboratorial**

O ensaio laboratorial do estudo foi realizado no Laboratório de Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução (LABIREP) que compõe a rede NUBIS (Núcleo de Biotecnologia de Sobral – Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral).

### ***6.6.1 Extração de DNA***

As amostras dos raspados bucais obtidas foram armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  até posterior extração de DNA genômico. A extração do DNA foi realizada utilizando-se o PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific - K182002), segundo protocolo do fabricante. Em um tubo de 1,5 ml foi misturado 50  $\mu\text{L}$  de saliva com 50  $\mu\text{L}$  de tampão de lise. As amostras foram aquecidas a  $95^{\circ}\text{C}$  por 3 minutos e em um bloco pré-aquecido. Em seguida, as amostras foram mantidas a temperatura ambiente por 1 minuto e será adicionado 50  $\mu\text{L}$  de solução tampão estabilizante. O material é centrifugado por 1 minuto a 10.000 g a temperatura ambiente e em seguida a concentração de DNA em cada amostra será quantificada utilizando-se o kit Qubit® dsDNA BR (Broad Range) Assay. O DNA assim obtido e quantificado foi genotipado utilizando a técnica de PCR em tempo real.

### ***6.6.2 Reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR)***

O método de qPCR vai ser usado para a determinação do gene FTO do polimorfismo, notadamente os alelos do rs16953002, por meio de um equipamento que associa um termociclador a um leitor de fluorescência capaz de medir a luz proveniente de uma reação de amplificação. A metodologia utilizará fluoróforos do tipo TaqMan®, que correspondem a sondas de hibridização utilizadas para detectar sequências específicas no DNA amplificado na PCR.

Para as PCR de genotipagem foram utilizadas placas de 96 poços em um volume total de 10  $\mu\text{L}$ /poço. Cada reação foi preparada contendo 5  $\mu\text{l}$  TaqMan™ Genotyping Master Mix (ThermoFisher Scientific- 4371355), 0,25  $\mu\text{l}$  TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human (ThermoFisher Scientific- 4351379), 2  $\mu\text{l}$  DNA genômico a 1,5 ng/ $\mu\text{l}$ , e 2,75  $\mu\text{l}$  H<sub>2</sub>O ultrapura.

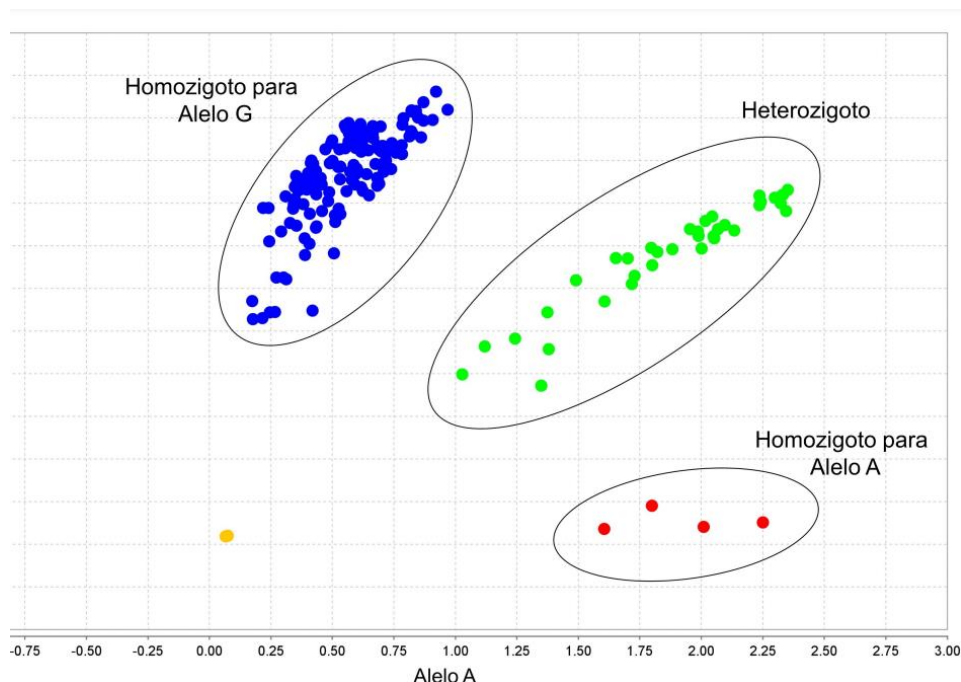
Os ciclos térmicos foram de 95°C por 20 segundos para ativação da polimerase e 40 ciclos de: desnaturação a 95°C por 3 segundos e anelamento/ extensão a 60°C por 90 segundos. O reagente TaqMan™ Genotyping Master Mix (ThermoFisher Scientific- 4371355) é composto por AmpliTaq® Fast DNA Polymerase, UP, dNTPs, Tracking Dye e ROX™ dye. O reagente TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human (ThermoFisher Scientific- 4351379) é composto por um par de iniciadores (primers) não marcados (concentração final de reação 900 nM) e as sondas fluorescentes: Applied Biosystems™ VIC™ dye – MGB para o alelo A e Applied Biosystems™ FAM™ dye – MGB para o alelo G (concentração final de reação 200 nM).

A sonda para amplificação consiste na sequência descrita pelo SNP ID: rs16953002 (ThermoFisherScientific):CAACATCCCTCTGAAGAACAGCTC [A/G] TGCTTGGAGGCGTCACAAGCTCCA.

Após o preparo do mix de reação e da placa com as amostras específicas, estas foram pré-lidas em um instrumento de PCR em Tempo Real StepOnePlus (Applied Biosystems). Após a pré-leitura, os ciclos térmicos foram realizados para amplificação das amostras de DNA para a genotipagem das pacientes. Ao final, foi realizada uma pós-leitura (da qual foram descontados os valores iniciais de fluorescência em cada amostra), que foi ser analisada através do StepOne™ Software v. 2.3 para a discriminação alélica.

A distribuição genotípica envolverá 03 formas de variantes: homozigoto (AA), heterozigoto (AG) e homozigoto (GG) (**FIGURA 4**). Cada genótipo foi avaliado sob modelos de hereditariedade genética (dominantes, recessivos e codominantes).

**Figura 4:** Distribuição dos genótipos do SNP 16953002.



## 6.7 Análise Estatística

Os resultados foram analisados levando em consideração as características das pacientes avaliadas no formato utilizado para a coleta de dados. Os grupos analisados foram estratificados levando em consideração, características das pacientes tais como: idade (média + dp), raça (branca e não branca) e, idade da menarca (média  $\pm$  dp), história familiar de CM (parentes de primeiro grau com CM), tabagismo (sim ou não), estadiamento clínico (dividido em I, II, III e IV), e grau histológico de SBR (dividido em I, II e III).

As características demográficas dos grupos foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para variáveis nominais. Teste X<sup>2</sup> de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre variáveis.

Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar a associação entre os genótipos, os alelos e a ocorrência de CM. As frequências genotípicas esperadas foram estimadas a partir do teste de Mann-Whitney, para verificar as frequências alélicas observadas e desvios no equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE).

A abordagem do risco de CM foi realizada pela avaliação do “odds ratio” (OR) por regressão logística contemplando um intervalo de confiança (IC) de 95% de certeza. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

## 6.8 Aspectos éticos da pesquisa

O cuidado ético fundamental do estudo foi manter em sigilo o nome das mulheres envolvidas na pesquisa. Para tanto, cada caso foi identificado no instrumento de coleta de dados apenas pelo número do prontuário, iniciais do nome e número do caso da pesquisa.

O estudo leva em consideração e se adequa a Resolução 466/12, a qual trata das diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e seus fundamentos éticos e científicos.

O processo de coleta de material (saliva bucal) seguiu as recomendações da Resolução 441/11, sobre armazenamento e utilização do material biológico, os tubos identificados foram condicionados regularmente e estocados no laboratório NUBES/ LABIREP da Universidade Federal do Ceará, campus Sobral. Posteriormente foram utilizados para extração do DNA e identificação do polimorfismo.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNINTA, sob o número do CAAE 68840823.0.0000.8133. Todos os pacientes tiveram o termo de consentimento livre e esclarecido/ assentimento, assinado, contendo informados dos riscos e benefícios do estudo.

## **6.9 Riscos e benefícios do estudo**

Apesar de não haver benefício direto das pacientes que participarão do estudo, caso encontremos uma associação significativa de algum genótipo específico deste polimorfismo com câncer de mama, este poderia ser considerado um novo marcador oncogênico que modificaria a conduta médica, frente as mulheres portadoras dessa neoplasia, principalmente dentro da Região Norte do Ceará.

Os riscos muitas vezes foram expressos na forma de desconforto, possibilidade de constrangimento ao responder os instrumentos de coleta de dados, ou pelo simples medo de não saber responder ou de ser identificado com quebra de anonimato e de divulgação de dados confidenciais. No entanto, esse risco foi minimizado pois esse procedimento foi realizado em uma sala reservada. Ainda nesse sentido, o coordenador da pesquisa junto com os pesquisadores minimizaram estes riscos garantido que todos os pesquisadores fossem habilitados ao método de coleta dos dados, estando atento aos sinais verbais e não verbais de desconforto da paciente. Poderemos garantir o anonimato identificando o TCLE com as iniciais da paciente e numeração dos questionários.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1 Características Gerais**

O estudo envolveu 87 pacientes, sendo 46 pacientes do grupo caso, diagnósticas com Câncer de Mama (CM), de acordo com a ultrassonografia e mamografia, e classificação do BIRADS, e 41 pacientes controles.

Sobre as pacientes com CM, cerca de 78% das pacientes estavam entre 41 - 69 mais. Além disso, 39,1% (n = 18) relataram histórico familiar de CM em parentes de 1º grau e tabagismo. Sobre a história ginecológica, cerca de 61% (n = 28) das pacientes não tiveram uma menarca precoce  $\leq 12$  anos de idade. A idade média da menopausa no grupo caso foi de 45,8 anos, não havendo diferença estatística em relação ao grupo controle 42,3 anos. Não houve diferença entre a

idade do primeiro parto e o número de gestações entre as pacientes dos diferentes grupos, o que mostra a homogeneidade entre os grupos. Na **tabela 1** estão descritas as demais características referentes aos dados epidemiológico dos grupos.

**Tabela 1.** Características da população estudada (casos + controles).

<b>Variantes</b>	<b>Caso</b>	<b>Controle</b>	<b>p - value</b>
<b>Idade paciente</b>			
≤ 40	10,9% (5/46)	31,7% (13/41)	0,011*
41 - 69	78,2% (36/46)	65,9% (27/41)	0,139
≥ 70	10,9% (5/46)	2,4% (1/41)	0,099
Média	54,3	45,1	
<b>Idade Menarca</b>			
≤ 12	39,1% (18/46)	39 % (16/41)	0,548
≥ 13	60,9% (28/46)	61% (25/41)	0,306
<b>Status de Menopausa</b>	91,3% (42/46)	48,8% (20/41)	0,064
Média de idade	45,8	42,3	
<b>Primeiro Parto</b>	20,3	20,2	
<b>Número de gestações</b>	4,6 ± 3,9	3,5 ± 2	0,140
<b>Nuliparidade</b>	10,9% (5/46)	12,2% (5/41)	0,253
<b>História Familiar</b>	39,1% (18/46)	4,9% (2/41)	0,039*
<b>Tabagismo</b>	39,1% (18/46)	9,7% (4/41)	0,576

X<sup>2</sup> test

Na **tabela 2**, estão disponíveis os dados referentes as características do tumor, como receptores hormonais, cerca de 74% (n = 34) apresentavam receptor positivo de estrógeno, e a maioria também apresentava o receptor positivo de progesterona (28%, n = 28). Em relação ao HER-2, 86,9% das pacientes apresentavam receptor positivo. Além disso, o Ki-67 (utilizado como um marcador de proliferação celular) estava presente em todas as pacientes, com uma maior taxa > 30% em 17 pacientes.

Na **tabela 2** ainda estão dispostos dados referentes as diferenças entre as pacientes com CM, sendo elas a presença ou não de linfonodos axilares, estadiamento, e subtipos moleculares: Luminal A, B, HER2 e TN (Triplo Negativo).



**Tabela 2.** Frequência das características de marcadores moleculares das pacientes com câncer de mama.

Características	Amostra		p - value
	n	%	
<b>Linfonodos Axilares</b>			
Positivo	20	43,5	0,58
Negativo	26	56,5	
<b>Estadiamento</b>			
T2A e B	14	32,5	0,06
T3A e B	29	67,5	
<b>Receptor de Estrógeno</b>			
Positivo	34	73,9	0,01*
Negativo	12	26,1	
<b>Receptor de Progesterona</b>			
Positivo	28	60,9	0,27
Negativo	18	39,1	
<b>Her -2</b>			
Positivo	40	86,9	<0,0001****
Negativo	6	13,1	
<b>Subtipos de Câncer de mama</b>			
Luminal (A e B)	30	65,2	0,09
Ductal (Her2 e TN)	16	34,8	
<b>Ki-67</b>			
≤14%	15	32,6	>0,9
>14% - 30%≤	14	30,4	
>30%	17	37	

Fisher's exact test,  $p < 0,05$ .

## 7.2 Relação dos genótipos do polimorfismo

O polimorfismo rs16953002 apresentou os seguintes genótipos entre o grupo caso: 79% (n = 36) homozigotos G/G, apenas 1 paciente portador do homozigoto A/A, e 20% heterozigotos A/G (n = 9). No grupo Controle 31 pacientes são portadoras do homozigoto G/G (90%), e também foi encontrado apenas 1 paciente com homozigoto A/A, 9 heterozigotos para A/G (22%).

Na **tabela 3** é possível visualizar as características entre os grupos em relação aos dados genéticos. Não sendo possível relacionar o maior risco de câncer de mama entre mulheres portadoras do genótipo de risco A/A em comparação com genótipo G/G, OR 1,16 (IC 95%: 0,41 – 3,26,  $p = 0,77$ ).

**Tabela 3:** Frequências de genótipos e alelos para o polimorfismo RS16953002 do gene FTO na população estudada (casos + controles) em mulheres com e sem câncer de mama.

Genótipo	Frequência de Genótipos		Teste de X <sup>2</sup>		
	Caso (n = 46)	Controle (n = 41)	Valor de X <sup>2</sup>	gl	p
GG	0,783	0,756	0,08	1	<b>0,05</b>
GA	0,196	0,22			
AA	0,022	0,024			

Alelo	Frequência de Alelos		Estatística	
	Caso	Controle	Odds Ratio (OR) (IC de 95%)	Valor de p
G	0,881	0,866	1.161	0,77
A	0,119	0,134	(0,413 – 3,258)	

Mann Whitney U test.

**Tabela 4:** Análise de associação de características clínico-epidemiológico com o alelo G.

	Genótipo		p-Valor	OR	IC 95%
	AA + AG	GG			
<b>Receptor Hormonal</b>					
Positivo	9 19,57 %	20 43,48%	0,068	7,200	1.115 – 83.290
Negativo	1 2,17%	16 34,48%			
<b>HER2</b>					
Positivo	2 4,35%	14 30,43%	0,455	0,393	0.077 – 1.908
Negativo	8 17,39%	22 47,83%			
<b>Ki67</b>					
<15%	4 8,70%	12 26,09%	0,720	1,333	0.366 – 5.008
>15%	6 13,04%	24 52,17%			
<b>Linfonodos</b>					
<b>Axilares</b>					
Positivo	2 4,35%	18 39,13%	0,150	0,250	0.049 – 1.391
Negativo	8 17,39%	18 39,13%			

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

\*p&lt;0,05, teste exato de Fisher.

**Tabela 5:** Análise de associação de características clínico-epidemiológico com o alelo A.

	Genótipo		p-Valor	OR	IC 95%
	GG + AG	AA			
<b>Receptor Hormonal</b>					
Positivo	27	1	0,999	0,000	0.000 – 14.000
Negativo	18	0			
<b>HER2</b>					
Positivo	16	0	0,999	+infinity	0,05926 to +infinity
Negativo	29	1			
<b>Ki67</b>					
<15%	16	0	0,999	+infinity	0,05926 to +infinity
>15%	29	1			
<b>Linfonodos Axilares</b>					
Positivo	20	0	0,999	+infinity	0,08547 to +infinity
Negativo	25	1			

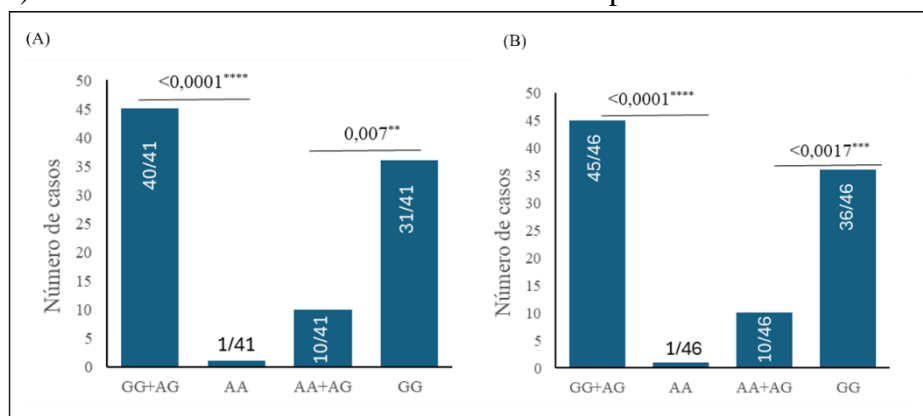
Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

\* $p < 0,05$ , teste exato de Fisher.

Na **tabela 4 e 5** foi realizada a análise para comparar as características do tumor (clinicamente relevantes) com o alelo A e G, não sendo observado nenhum resultado significativo sobre o prognóstico das pacientes sobre portar o alelo de risco A.

Na **figura 5** é possível visualizar a distribuição e comparação das frequências de genes da população estudada. É possível verificar que houve uma diferença estatística entre os genótipos GG+AG, e GG em comparação com AA, sendo  $p < 0,0001$  e  $p < 0,007$ , respectivamente entre o grupo caso. No grupo controle também houve diferença entre os genótipos encontrados, sendo GG+AG, e GG mais expresso em relação ao AA, sendo  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0017$ .

**Figura 5.** Comparações das frequências de genes da população estudada, caso (A) e controle (B) em mulheres com e sem câncer de mama respectivamente.



Fisher's exact test,  $p < 0,05$ .

## 8. DISCUSSÃO

### 8.1 Características Epidemiológicas

A partir dos dados analisados cerca de 78% (n = 63) pacientes com Câncer de Mama (CM), estavam na faixa etária entre 40 e 69 anos de idade, e a grande maioria apresentavam histórico familiar de CM entre parentes de 1º grau.

No Brasil, a maior faixa etária que atinge as pacientes com CM é entre 50-69 anos de idade (INCA, 2023). Alguns fatores estão relacionados com essa maior incidência nessa fase da vida, entre eles: densidade mamária, alterações biológicas ao longo da vida, maior exposição de hormônios (estrógeno e progesterona, menopausa tardia).

O estado do Ceará projeta o cenário brasileiro, tendo a mesma faixa etária de maior números de incidência e de óbitos (DE OLIVEIRA BARROS *et al.*, 2020). Ainda segundo outros estudos, a região Nordeste é uma das três maiores regiões do Brasil na taxa de mortalidade do país, ficando atrás da região Sudeste e Centro-Oeste (DA SILVA *et al.*, 2020). Além disso, o Ceará apresenta a terceira maior incidência do Nordeste com 3080 novos casos por ano (INCA, 2023). Por isso a importância de conhecer o perfil epidemiológico do estado, e principalmente das microrregiões.

O histórico familiar em parentes de primeiro grau é importante para melhor direcionar a paciente que procura um diagnóstico precoce, além disso, entender esse risco familiar é possível a realização do mapeamento genético de até três gerações anteriores (PANTOJA *et al.*, 2022; ABDEL-RAZEQ *et al.*, 2023).

Apesar de que apenas 5-10% dos casos de CM são de forma hereditários é importante conhecer quais são os fatores de risco para essa população, entre eles: Câncer de ovário em qualquer idade, e CM em parentes do primeiro grau antes dos 50 anos (INCA, 2023). No Brasil, para ajudar esse diagnóstico com risco hereditário, foi desenvolvida a ferramenta Family History Screen 7 (FHS-7), que ainda é pouco utilizada nos consultórios públicos e privados (BURANELLO *et al.*, 2021).

O nosso resultado confirma o panorama do Brasil, em outras pesquisas, cerca de 33,3% (n = 53) das pacientes com CM tinham histórico familiar (CAVALCANTE, BATISTA; ASSIS, 2021). Outro estudo realizado na cidade de Sobral, apresentam dados diferentes, cerca de 62,5% (n = 20) das pacientes não apresentavam histórico familiar (BEZERRA *et al.*, 2020).

Em relação ao tabagismo, na literatura é possível encontrar uma correlação discreta, os estudos apontam que a nicotina, composto presente no cigarro em grande maioria,

promove alterações nos radicais livres, aumento da inflamação e conseqüentemente, promovendo um desequilíbrio na resposta anti-inflamatória. Isso ao longo dos anos, acarreta um sistema imune com menos eficiência em combater Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (Zhou *et al.*, 2023).

Sobre os dados ginecológicos após a análise, não foi encontrado uma diferença entre o grupo caso e controle. Além disso, cerca de 39,1% (n = 18) das pacientes apresentava uma menarca precoce, e a média da menopausa foi de 45,8 anos de idade, não se caracterizando como uma menopausa tardia.

Esses dois fatores ginecológicos apontados acima, são considerados como fatores de risco devido o maior tempo de exposição aos hormônios que estimulam o crescimento do tumor, como RP e RE (PU *et al.*, 2023).

No estudo de Bezerra e colaboradores (2020), 36,7% (n = 11) das pacientes tiveram uma menarca precoce, colaborando com os nossos achados. No panorama mundial, segundo a American Cancer Society (ACS), a menarca precoce antes dos 12 anos apresenta um risco de 20% a mais em relação a mulheres com menarca acima dos 12 anos.

Sobre os dados dos receptores hormonais, cerca de 73,9% (n = 34) das pacientes apresentavam RE+, e 60,9% (n = 28) RP+. O estudo de Fernandes e Linhares (2021) obteve dados que colaboram com os nossos achados, uma vez que, 80% (n = 34) das pacientes eram RE+ e 61,9% (n = 26) RP+. Outro estudo também realizado na população do Nordeste, apresentou 84,4 % (n = 27) das pacientes eram RE+ e RP+ (Bezerra *et al.*, 2020).

Esses achados colaboram com a ideia de que a maioria das mulheres brasileiras apresentam o subtipo molecular Luminal A ou B. Somando a isso, como esses tipos de tumores são responsivos a estímulos hormonais, tornam a terapêutica mais eficaz, quando diagnosticados de forma precoce, devido as diferentes formas de tratamento para tumores hormônios positivos (INCA, 2023).

Cerca de 30,4% (n = 14) da amostra são classificadas como subtipo molecular HER2, também chamado de CERB-2, esse gene é responsável por estimular o crescimento do tumor via Fator de Crescimento Epidérmico (EGF).

Por fim, 2 casos de câncer de mama triplo negativo foram identificados. Esse subtipo molecular apresenta o pior prognóstico entre os 4 subtipos moleculares do CM, fazendo com que a paciente, tenha poucas terapêuticas efetivas para conter o avanço do tumor, principalmente quando diagnosticado em fase avançada, além de contribuir para uma menor sobrevida e qualidade de vida da paciente (LEON-FERRÉ *et al.*, 2023).

## 8.2 Polimorfismo 16953002 e risco de câncer de mama

Este estudo foi o primeiro na América do Sul, no nordeste brasileiro, e o segundo no mundo, conduzido em um hospital de referência no tratamento contra o câncer, a avaliar o polimorfismo 16953002 sobre o risco de CM entre mulheres saudáveis e diagnosticadas com CM. De acordo com os dados analisados, não foi encontrado risco de CM para as pacientes portadoras do genótipo A/A em comparação com as pacientes que herdaram o genótipo G/G.

Esse resultado é diferente de outros estudos, mas conduzidos em diferentes países. O estudo de Zeng e colaboradores (2015) foi o primeiro a analisar a associação entre do gene FTO do polimorfismo 16953002 no risco de CM no mundo.

O estudo foi conduzido no continente da Ásia Oriental, na China, cerca de 1100 mulheres foram envolvidas na análise, 537 pacientes controles e 537 casos de CM, foi encontrado um risco de 1,80x mais chances entre pacientes portadores do genótipo A/A em comparação com genótipo G/G (IC 95% = 1,23–2,63) (ZENG *et al.*, 2015).

Por mais que existam semelhanças entre as características do tumor e os subtipos moleculares de mulheres brasileiras e mulheres chinesas, a principal, e determinante, diferença entre as duas populações são os fatores genéticos. Na população chinesa, houve pouca miscigenação, fazendo com que os dados genéticos dessa população fossem preservados, e de fácil rastreabilidade a origem genômica (TOKURA *et al.*, 2020). Já no Brasil, desde o período colonial, o país recebeu inúmeros imigrantes e colonizadores de diferentes países, entre eles, franceses, espanhóis, portugueses, além de negros, esse processo promove uma diversidade genômica grande, ainda se soma os indígenas já presente no Brasil (MELO *et al.*, 2020).

No entanto, o Brasil vem crescendo no número de pesquisas genéticas, principalmente no que diz respeito, em analisar polimorfismos e como estes podem promover risco em determinadas patologias. Em 2019, Da Cunha e colaboradores, avaliaram o risco de câncer de mama em relação ao SNP rs9939609 do gene FTO em mulheres brasileiras, e obtiveram que as pacientes independente dos genótipos tinham maior risco de câncer de mama em comparação com mulheres com IMC < 20. No entanto, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não foi elucidado.

Um estudo caso-controle conduzido na região sul do Brasil, também buscou averiguar o risco de CM em cerca de 200 pacientes, com o SNP rs1121980 do gene FTO e não encontrou nenhuma associação direta (DA CUNHA *et al.*, 2013).

Outros polimorfismos do gene FTO também foram avaliados em diferentes

populações. Um estudo conduzido nos EUA verificou que 4 SNPs do gene FTO estavam associados a um maior risco de CM, sendo eles o rs1477196 promoveu um OR de 2,61 (IC 95%: 1,56-4,37) entre as mulheres portadoras do genótipo G/G em comparação com genótipo A/A; SNP rs9939609, com aumento de risco de CM (OR = 3,719; IC 95%: 1,43-9,68); SNP rs7206790 (OR = 1,888; IC 95%: 1,08-3,29); e rs8047395 em efeito aditivo (OR = 0,281; IC 95%: 0,12-0,68) (KAKLAMANI *et al.*, 2011).

Um estudo conduzido com mais de 5.500 mulheres chinesas, concluiu que o SNP rs11075995 do gene FTO também foi associado ao maior risco de CM do subtipo triplo negativo cerca de 1,74x mais em mulheres que carregavam o genótipo A/T (ZHANG *et al.*, 2014).

Analisando cerca de 850 mulheres do paquistanesas, o SNP rs9939609 do gene FTO do genótipo T/T foi correlacionado com o risco de quase 3x mais de CM, quando comparada as pacientes que carregavam o genótipo A/A (MANSOOR *et al.*, 2023).

Já no Irã, dois estudos são controversos para o mesmo SNP rs9939609 com risco do CM. O estudo de Mojaver e colaboradores (2015) não encontrou nenhuma associação de risco na amostra estudada, sendo valor de  $p = 0,385$ . Já Mozafarizadeh e colaboradores (2019) verificaram resultado parecido com o resultado de Da Cunha *et al.*, 2019 no Brasil. Ou seja as pacientes portadoras do genótipo T/T do SNP rs9939609 e com IMC menor  $<20\text{kg/m}^2$  apresentaram um maior risco de CM quando comparadas as pacientes com genótipos A/A e T/T.

Outro estudo realizado em 247 mulheres polonesas, com o SNP rs993909 do gene FTO, não foi possível verificar uma relação de risco de CM entre as mulheres que participaram do estudo (KUSINSKA *et al.*, 2012).

Além disso, o SPN 16953002 do gene FTO tem sido correlacionado com outros tipos de canceres, como o melanoma em europeus, norte americanos e australianos, por meio de um GWAS. Segundo o estudo realizado por Iles e colaboradores (2013) ao analisar cerca de 68.000 mil pessoas, verificou que o SPN 16953002 promovia um OR de 1.16x mais de melanoma (IC 95%: 1.11–1.20;  $p = 0.015$ ).

## 9. CONCLUSÃO

Com o presente estudo é possível verificar que o SNP 16953002 do gene FTO não está relacionado ao risco de câncer de mama em mulheres do nordeste brasileiro.

Para as perspectivas futuras é necessário mais estudos para esclarecer o efeito dos polimorfismos relacionados as mulheres brasileiras, em especial ajudar a prevenção do câncer de mama, ou até mesmo com um diagnóstico precoce, identificando um marcador oncológico que possa ofertar novas terapêuticas para esse grupo. Além disso, investigações também são necessárias para genotipar outros SNPs já estudados em outros países, mas não na população brasileira, o que poderia ajudar na nossa compreensão da base genética do câncer de mama e como essas poderiam determinar o curso da doença.



## REFERÊNCIAS

ABDEL-RAZEQ, H. *et al.* Guideline-Based, Multi-Gene Panel Germline Genetic Testing for at-Risk Patients with Breast Cancer. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, p. 1-10, 2023.

ALBERT, C. *et al.* BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: treatment and prevention strategies. **Annals of laboratory medicine**, v. 40, n. 2, p. 114-121, 2020.

ALBUQUERQUE, F. L. S. *et al.* Obesidade abdominal como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 14529-14536, 2020.

ASAD, A. S. *et al.* Papel del péptido mitocondrial humana como blanco terapéutico en cáncer y neurodegeneración. **Nova**, v. 17, n. 32, p. 9-24, 2019.

AZZAM, S. K.; ALSAFAR H.; SAJINI, A. A. FTO m6A Demethylase in Obesity and Cancer: Implications and Underlying Molecular Mechanisms. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 7, p. 1-23, 2022.

BAKHASHAB, S. *et al.* The effect sizes of PPAR $\gamma$  rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 variants on type 2 diabetes mellitus risk among the western Saudi population: a cross-sectional prospective study. **Genes**, v. 11, n. 1, p. 98, 2020.

BAKOGIANNIS, C. *et al.* Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. **Cytokine**, v. 122, p. 154157, 2019.

BARROS, B. S. *et al.* ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. **Jornal de pediatria**, v. 95, p. 106-111, 2018.

BARRETO-NETO, N. J. S. *et al.* Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. **Rev Bras Mastologia**, v. 24, n. 4, p. 98-102, 2014.

BIAN, X. *et al.* Lipid metabolism and cancer. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 1, 2021.

BROWN, K. A. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 6, p. 350-363, 2021.

BUENO, G. A. M. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 34, p. 472-477, 2017.

BURANELLO, M. C. *et al.* Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. **Saúde em Debate**, v. 45, p. 681-690, 2021.

BURSTEIN, H. J. *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast

cancer 2021. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 10, p. 1216-1235, 2021.

CAO, Y. *et al.* Adipocyte and lipid metabolism in cancer drug resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 8, p. 3006-3017, 2019.

CAVALCANTE, J. A. G.; BATISTA, L. M.; DE ASSIS, T, S. Câncer de mama: perfil epidemiológico e clínico em um hospital de referência na Paraíba. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 20, n. 1, 2021.

CARRANZA-GONZÁLEZ, L. *et al.* ACE, APOA5, and MTP gene polymorphisms analysis in relation to triglyceride and insulin levels in pediatric patients. **Archives of Medical research**, v. 49, n. 2, p. 94-100, 2018.

COLLINS, F. S.; MORGAN, M.; PATRINOS, A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. **Science**, v. 300, n. 5617, p. 286-290, 2003.

COSTA, C. *et al.* PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K $\alpha$  inhibitors in breast cancer. **Cancer discovery**, v. 10, n. 1, p. 72-85, 2020.

DA CUNHA, P. A. *et al.* Interaction between obesity-related genes, FTO and MC4R, associated to an increase of breast cancer risk. **Molecular biology reports**, v. 40, n. 12, p. 6657-6664, 2013.

DA SILVA, A. D. *et al.* Estado nutricional, fatores de risco e comorbidades em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 2. **HU Revista**, v. 46, p. 1-9, 2020.

DA SILVA, J. F. C. *et al.* Mortalidade por câncer de mama masculino nas regiões brasileiras e nos estados do Nordeste. **Saúde (Santa Maria)**, 2020.

DALY, M. B. *et al.* Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 19, n. 1, p. 77-102, 2021.

DE OLIVEIRA BARROS, L. *et al.* Mortalidade por Câncer de Mama: uma Análise da Tendência no Ceará, Nordeste e Brasil de 2005 a 2015. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 66, n. 1, p. e-14740, 2020.

DIAMANTOPOULOU, Z. *et al.* The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. **Nature**, p. 1-7, 2022.

DIELI-CONWRIGHT, C. M. *et al.* Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. **Breast Cancer Research**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2018.

DOAEI, S. *et al.* Interactions of anthropometric indices, rs9939609 FTO gene polymorphism and breast cancer: A case-control study. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 25, n. 7, p. 3252-3257, 2021.

DOS SANTOS, E. M. C. *et al.* Associação entre o estado nutricional e a presença de toxicidade gastrointestinal em pacientes com câncer de mama. **BRASPEN J**, v. 33, n. 1, p. 9-14, 2018.

DUSTIN, D.; GU, G.; FUQUA, S. A.W. ESR1 mutations in breast cancer. **Cancer**, v. 125, n. 21, p. 3714-3728, 2019.

EVANS, A. *et al.* Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. **Insights into imaging**, v. 9, n. 4, p. 449-461, 2018.

EVERAARS, K. E. *et al.* The impact of scars on health-related quality of life after breast surgery: a qualitative exploration. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 15, n. 2, p. 224-233, 2021.

FISUSI, F. A.; AKALA, E. O. Drug combinations in breast cancer therapy. **Pharmaceutical nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 3-23, 2019.

FRAYLING, T. M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007.

GARRIDO-CARDENAS, J. A. *et al.* DNA sequencing sensors: an overview. **Sensors**, v. 17, n. 3, p. 588, 2017.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13<sup>o</sup> ed. ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2017.

GOODARZI, M. O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 6, n. 3, p. 223-236, 2018.

HAN, S. A; KIM, S. W. BRCA and Breast Cancer-Related High-Penetrance Genes. **Translational Research in Breast Cancer**, p. 473-490, 2021.

HELM, J. S.; RUDEL, R. A. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 5, p. 1511-1549, 2020.

HERNÁNDEZ-CABALLERO, M. E.; SIERRA-RAMÍREZ, J. A. Single nucleotide polymorphisms of the FTO gene and cancer risk: an overview. **Molecular biology reports**, v. 42, p. 699-704, 2015.

HUANG, C.; CHEN, W.; WANG, X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. **Genes & Diseases**, 2022.

ILES, M. M. *et al.* A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI.

**Nat Genet**, v. 45, n. 4, p.428-32, 2013.

IMIGO, F. *et al.* Clasificación molecular del cáncer de mama. **Cuadernos de cirugía**, v. 25, n. 1, p. 67-74, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> Acesso em: 01 jul 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero> Acesso em: 01 jul 2022.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer today. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 01 jul 2022.

KAKLAMANI, V. *et al.* The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk. **BMC medical genetics**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2011.

KAPLAN, D. M.; DÍAZ, S. A. Efectos del trastuzumab como terapia coadyuvante para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo: Una revisión sistemática. **Archivos de medicina**, v. 13, n. 3, p. 2, 2017.

KHAN, I. *et al.* Antiproliferative and Pro-Apoptotic Effects of Thiazolo [3, 2-b][1, 2, 4] triazoles in Breast and Cervical Cancer Cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry** v. 21, n. 16, p. 2181-2191, 2021.

KO, P. J.; DIXON, S. J. Protein palmitoylation and cancer. **EMBO reports**, v. 19, n. 10, p. e46666, 2018.

KOOIJMAN, M. M. L. *et al.* Surgical complications of skin-sparing mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction in women concurrently treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Annals of Plastic Surgery**, v. 86, n. 2, p. 146-150, 2021.

KRISHNAMURTHY, N. *et al.* STK11 alterations in the pan-cancer setting: Prognostic and therapeutic implications. **European Journal of Cancer**, v. 148, p. 215-229, 2021.

KUSHVAHA, S. *et al.* All the lumps are primarily not from breast—report of a metastatic breast lump in a cervical cancer survivor. **The Breast Journal**, v. 26, n. 8, p. 1622-1624, 2020.

LE RHUN, E. *et al.* EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 11, p. 1332-1347, 2021.

LEE, K. *et al.* The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. **Current oncology reports**, v. 21, n. 5, p. 1-6, 2019.

- LEE, S. *et al.* Comparison of mutational profiles between triple-negative and hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancers in T2N0-1M0 stage: Implications of TP53 and PIK3CA mutations in Korean early-stage breast cancers. **Current Problems in Cancer**, v. 46, n. 2, p. 100843, 2022.
- LEOŃSKA-DUNIEC, A. *et al.* Assessing effect of interaction between the FTO A/T polymorphism (rs9939609) and physical activity on obesity-related traits. **Journal of sport and health science**, v. 7, n. 4, p. 459-464, 2018.
- LEWANDOWSKA, A. *et al.* Quality of life of cancer patients treated with chemotherapy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 19, p. 6938, 2020.
- LEON-FERRÉ, R.A.; GOETZ, M. P. Avanços nas terapias sistêmicas para câncer de mama triplo negativo. **BMJ**, v. 381, p. e071674, 2023.
- LI, X.; JIN, F.; LI, Y. A novel autophagy-related lncRNA prognostic risk model for breast cancer. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 25, n. 1, p. 4-14, 2021.
- LIANG, Y. *et al.* LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis. **Molecular cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-20, 2020.
- LIMA, M. T. M. *et al.* The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy. **British Journal of Nutrition**, v. 123, n. 4, p. 410-418, 2020.
- MARTINS, E. C. Fatores biopsicossociais relacionados ao câncer de mama. **Revista de Enfermagem**, v. 14, n. 14, p. 80-95, 2021.
- MARTINS, L. C. *et al.* Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Ver Bras. Mastologia**, v. 27, n. 1, p. 8-14, 2017.
- MATOS, S. E. M.; RABELO, M. R. G.; E PEIXOTO, M. C. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020/Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 13320-13330, 2021.
- MAUMY, L. *et al.* Impact of nutrition on breast cancer mortality and risk of recurrence, a review of the evidence. **Bulletin Du Cancer**, v. 107, n. 1, p. 61-71, 2019.
- MELO, D. G. *et al.* Perfil de competência em genética para médicos do Brasil: uma proposta da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 43, p. 440-450, 2020.
- MCCART REED, A. E. *et al.* Mixed ductal-lobular carcinomas: evidence for progression from ductal to lobular morphology. **The Journal of pathology**, v. 244, n. 4, p. 460-468, 2018.
- MCDONALD, E. S. *et al.* Clinical diagnosis and management of breast cancer. **Journal of**

**Nuclear Medicine**, v. 57, n. Supplement 1, p. 9S-16S, 2016.

MEDEIROS, B.; ALLAN, A. L. Molecular mechanisms of breast cancer metastasis to the lung: clinical and experimental perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 2272, 2019.

MEHRDAD, M. *et al.* The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 39, n. 1, p. 1-7, 2020.

MIZUNO, T. M. Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1600, 2018.

MOMENIMOVAHED, Z.; SALEHINIYA, H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 11, p. 151, 2019.

MONTAZERI, F. *et al.* FTO genotype was associated with breast cancer in HER2 negative patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 49, p. 495-498, 2022.

MORADZADEH, R. *et al.* Impact of age at menarche on breast cancer: The assessment of recall bias. **Archives of Iranian Medicine**, v. 22, n. 2, p. 65-70, 2019.

MOJAVER, M. *et al.* Specific TaqMan allelic discrimination assay for rs1477196 and rs9939609 single nucleotide polymorphisms of FTO gene demonstrated that there is no association between these SNPs and risk of breast cancer in Iranian women. **Adv Biomed Res.** v. 4, p. 136, 2015.

MOZAFARIZADEH, M. *et al.* Association of Obesity-Related Genetic Variants (FTO and MC4R) with Breast Cancer Risk: A Population-Based Case-Control Study in Iran. **Iran J Biotechnol.** v. 17, n. 4, p.2460, 2019.

MORRA, A. *et al.* Breast cancer risk factors and survival by tumor subtype: pooled analyses from the Breast Cancer Association Consortium. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 30, n. 4, p. 623-642, 2021.

MOZAFARIZADEH, M. *et al.* Association of obesity-related genetic variants (FTO and MC4R) with breast cancer risk: a population-based case–control study in Iran. **Iran J Biotechnol**, v. 17, p. 25-30, 2019.

MURATA, M. Inflammation and cancer. **Environmental health and preventive medicine**, v. 23, n. 1, p. 1-8, 2018.

NATALE, G. *et al.* The Lymphatic System in Breast Cancer: Anatomical and Molecular Approaches. **Medicina**, v. 57, n. 11, p. 1272, 2021.

NAYAR, U. *et al.* Acquired HER2 mutations in ER+ metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor–directed therapies. **Nature genetics**, v. 51, n. 2, p. 207-216,

2019.

NUNES, A. P. L. S. **Estado nutricional de pacientes com câncer de mama**. 2022. 60 f. Monografia (Graduação em Nutrição) - Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.

OLIVEIRA, T. C. D. *et al.* Estado nutricional de crianças e adolescentes hospitalizados: comparação entre duas ferramentas de avaliação nutricional com parâmetros antropométricos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, p.273-280, 2017.

PAIXÃO, E. M. S. *et al.* The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. **Nutrition journal**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2017.

PARISH, J. H. **Principles of nucleic acid structure**. 1º ed. New York: Editora pringer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co, 1984.

PANTOJA, R. L. *et al.* A aplicação do mapeamento genético na identificação de polimorfismos do câncer de mama e no direcionamento da terapia direcionada. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, pág. e450111032762, 2022.

PU, H. *et al.* Regulação da expressão do receptor de progesterona na endometriose, câncer endometrial e câncer de mama por estrogênio, polimorfismos, fatores de transcrição, alterações epigenéticas e sistema ubiquitina-proteassoma. **J Esteróide Biochem Mol Biol**. v. 227, p. 106199, 2023.

RAMACHANDRAPPA, S. *et al.* Genetic approaches to understanding human obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2080-2086, 2011.

RICCIARDOLO, F. L. M. *et al.* Bradykinin in asthma: Modulation of airway inflammation and remodelling. **European Journal of Pharmacology**, v. 827, p. 181-188, 2018.

RIDKER, P. M.; RANE, M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. **Circulation research**, v. 128, n. 11, p. 1728-1746, 2021.

RODRIGUES, F. O. S. *et al.* Epidemiologia da mortalidade por câncer de mama no Brasil entre os anos de 2009 e 2019 e a influência de aspectos socioeconômicos e demográficos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e296101321314-e296101321314, 2021.

RODRIGUES, G. M. *et al.* Desigualdades raciais no estadiamento clínico avançado em mulheres com câncer de mama atendidas em um hospital de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 30, 2021.

ROMAN, M. M. *et al.* Lymphatic Drainage to the Paravertebral Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. **Lymphatic research and biology**, v. 15, n. 1, p. 99-106, 2017.

SAGHATCHIAN, M.; LESUR, A. Management of side effects related to adjuvant hormone

therapy in young women with breast cancer. **Bulletin du Cancer**, v. 106, n. 12S1, p. S37-S42, 2019.

SALEEM, M. *et al.* The BRCA1 and BRCA2 genes in early-onset breast cancer patients. **Cancer Biology and Advances in Treatment**, p. 1-12, 2018.

SANTOS, E. M. C. *et al.* Associação entre o estado nutricional e a presença de toxicidade gastrointestinal em pacientes com câncer de mama. **Braspen J**, v. 33, n. 1, p. 9-14, 2018.

SHAHBANDI, A.; NGUYEN, H. D.; JACKSON, J. G. TP53 mutations and outcomes in breast cancer: reading beyond the headlines. **Trends in cancer**, v. 6, n. 2, p. 98-110, 2020.

SHENG, S. *et al.* Prevalence and clinical impact of TP53 germline mutations in Chinese women with breast cancer. **International journal of cancer**, v. 146, n. 2, p. 487-495, 2020.

SILVA, H. R. *et al.* Associação prevalência e fatores de risco entre obesidade e câncer de mama. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. e62932385-e62932385, 2020.

SOUTHEY, M. C.; DUGUÉ, P. A. Improving breast cancer risk prediction with epigenetic risk factors. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 19, n. 6, p. 363-364, 2022.

SOUZA, N. M. *et al.* Lsa30, a novel adhesin of *Leptospira interrogans* binds human plasminogen and the complement regulator C4bp. **Microbial pathogenesis**, v. 53, n. 3-4, p. 125-134, 2012.

SYED ALWI, S. M. *et al.* Chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI) among early-stage breast cancer survivors in Malaysia. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 43, n. 5, p. 534-545, 2021.

TAN, A. *et al.* [Overexpression of the fat mass and obesity associated gene \(FTO\) in breast cancer and its clinical implications](#). **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, p. 405- 410, 2015.

TISATO, V. *et al.* TRAIL and ceruloplasmin inverse correlation as a representative crosstalk between inflammation and oxidative stress. **Mediators of inflammation**, v. 2018, 2018.

TOKURA, B. M. Manipulação genética humana na linha germinal: uma comparação Brasil-China: necessidade de um órgão internacional. 2020.

TUTT, A. N. J *et al.* Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 25, p. 2394-2405, 2021.

UALIYEVA, S. *et al.* Tuft cell–produced cysteinyl leukotrienes and IL-25 synergistically initiate lung type 2 inflammation. **Science Immunology**, v. 6, n. 66, p. eabj0474, 2021.

VALDEMARIN, F. *et al.* Safety and feasibility of fasting-mimicking diet and effects on nutritional status and circulating metabolic and inflammatory factors in cancer patients undergoing active treatment. **Cancers**, v. 13, n. 16, p. 4013, 2021.



VERDONSCHOT, J. A. J *et al.* Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences. **European heart journal**, v. 42, n. 2, p. 162-174, 2021.

VERZÌ, A. E. *et al.* Localized acquired lymphangiectasias after breast surgery: Enhanced non-invasive diagnosis using dermoscopy and reflectance confocal microscopy. **Skin Research and Technology**, v. 26, n. 2, p. 205-208, 2020.

VORUGANTI, V. S. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity. **Physiology** (Bethesda), v. 38, n. 1, 2023.

WAGNER, N.; WAGNER, K. D. The role of PPARs in disease. **Cells**, v. 9, n. 11, p. 2367, 2020.

Who. The World Health Report 2000. Obesity - preventing and managing the Global Epidemic II Series. 2000. Geneva.

WHO. World Health Organization. Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action. 2022.

WLEKLIK, M. *et al.* The role of nutritional status in elderly patients with heart failure. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 22, n. 5, p. 581-588, 2018.

XU, Y. *et al.* The FTO/miR-181b-3p/ARL5B signaling pathway regulates cell migration and invasion in breast cancer. **Cancer Communications**, v. 40, n. 10, p. 484-500, 2020.

YOUNUS, L. A. *et al.* FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population. **Gene**, v. 627, p. 79-84, 2017.

ZENG, X. *et al.* Association of FTO Mutations with Risk and Survival of Breast Cancer in a Chinese Population. **Dis Markers**. 2015.

ZHANG, J. *et al.* Research progress of single nucleotide polymorphism in stress urinary incontinence. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 260, p. 56-58, 2021.

ZHANG, T. J. *et al.* Identification and validation of obesity-related gene LEP methylation as a prognostic indicator in patients with acute myeloid leukemia. **Clinical epigenetics**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2021.

ZHAO, H. The prognosis of invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma and mixed ductal and lobular carcinoma according to molecular subtypes of the breast. **Breast Cancer**, v. 28, n. 1, p. 187-195, 2021.

ZHAO, L. Y. *et al.* Mapping the epigenetic modifications of DNA and RNA. **Protein & Cell**, v. 11, n. 11, p. 792-808, 2020.

ZHENG, X. *et al.* The circRNA circSEPT9 mediated by E2F1 and EIF4A3 facilitates the

carcinogenesis and development of triple-negative breast cancer. **Molecular cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-22, 2020.

ZUCONI, C. P. **Estado nutricional e gasto energético de pacientes com câncer de mama**. 2017. [Dissertação \(Mestrado\)](#) em Ciência dos Alimentos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, 2017.

ZHOU, L. H. *et al.* Label-free quantitative proteomics reveals fibrinopeptide B and heparin cofactor II as potential serum biomarkers in respiratory syncytial virus-infected mice treated with Qingfei oral liquid fórmula. **Chin. J. Nat. Med**, v. 16, p. 241-251, 2018.

ZHOU, Y. *et al.* Explorando o efeito cruzado do tabagismo e suas impressões digitais na metilação do DNA do sangue em vários tipos de câncer: um estudo de randomização mendeliano. **Int J Câncer**. v. 153, n. 8, p.1477-1486, 2023.

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

A Sra. está sendo convidada como voluntária pelo nutricionista e pesquisador LAILTON OLIVEIRA DA SILVA para participar da pesquisa “ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO NORDESTE

BRASILEIRO”. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano – amostra de DNA obtido a partir do raspado gengival, e para a coleta dos dados clínicos. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se a Sra. concordar em outros futuros. A Sra não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Esta pesquisa possui como orientador o médico e professor DR. JOSÉ JUVENAL LINHARES, bem como conta com a participação de alunos de iniciação científica capacitados e treinados pela equipe.

Ao assinar este termo, você declara que aceitou submeter-se aos seguintes procedimentos e que o nutricionista LAILTON OLIVEIRA DA SILVA explicou com clareza todas as seguintes etapas do protocolo de coleta de dados.

**RASPADO BUCAL:** com uma escovinha descartável será colhido o material da saliva, por um raspado da sua boca, bem simples, sendo o material armazenado em tubos secos. O procedimento será realizado através da fricção de um escovinha na parte interna da bochecha e em seguida a paciente bochechará 5 mL de soro fisiológico e colocará em um copo de vidro de 20mL. O material será enviado ao Núcleo de Biotecnologia de Sobral (NUBIS – UFC) para análise. Todo este processo não tem dor, e será acompanhado por um pesquisador experiente e não trará nenhum risco à sua saúde ou ao seu atendimento.

**ENTREVISTA:** O pesquisador irá perguntar as seguintes perguntas a baixos: Nome completo; idade; estado civil; profissão; queixa principal; menarca; menopausa; idade do primeiro parto; número de gestações; número de partos; número de abortos; história familiar de câncer; história de tabagismo.

### **REGISTRO DE PRONTUÁRIO MÉDICO**

Apesar de não haver benefício direto das pacientes que participarão do estudo, caso encontremos uma associação significativa de algum genótipo específico deste polimorfismo em mulheres com câncer de mama, este poderia ser considerado um novo marcador oncogênico que modificaria a conduta médica, frente as mulheres portadoras dessa neoplasia, principalmente dentro da Região Norte do Ceará.

A pesquisa utilizará como instrumento para a obtenção das informações a análise dos questionários, desta forma, os possíveis riscos envolvidos são: Invasão de privacidade; Discriminação e estigmatização a partir do conteúdo revelado; Divulgação de dados confidenciais (registrados no TCLE); Tomar o tempo do sujeito ao responder ao questionário/entrevista. No entanto, as seguintes medidas que podem ser adotadas frente aos riscos/danos: Será garantido o acesso aos resultados individuais e coletivos; Serão minimizados os desconfortos, garantindo a liberdade para não responder questões constrangedoras; Será garantido que os pesquisadores sejam habilitados ao método de coleta dos dados; Estar atento aos sinais verbais e não verbais de desconforto; Será assegurada a confidencialidade, privacidade e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas; Será garantido que o estudo será suspenso imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no

termo de consentimento; Será garantida a divulgação pública dos resultados; A pesquisa poderá ser convertida em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão; Será assegurada a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa; Será garantido que os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo e conforme acordado no TCLE.

Para participar deste estudo a Sra. não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, a Sra. tem assegurado o direito à indenização. A Sra. terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a Sra. é atendida pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. A Sra. não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar.

A pesquisa ocorrerá no serviço de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) – CE e/ou no serviço ambulatorial do Centro de Especialidades Médica (CEM) da cidade de Sobral-CE. O pesquisador responsabiliza-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Laboratório Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução da Universidade Federal do Ceará, e a outra será fornecida a Sra. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos no Laboratório Biotecnologia e Fisiologia da Reprodução da Universidade Federal do Ceará e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos. A sua contribuição será de grande valor para o desenvolvimento e progresso das pesquisas em pacientes com câncer de mama.

Eu,, portador(a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO NORDESTE BRASILEIRO”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

---

Nome completo do participante

Data

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador responsável Data

---

Assinatura do pesquisador (mestrando) Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Endereço d(os, as) responsável(is) pela pesquisa:

**Nome: Lailton Oliveira da Silva – Coordenador  
da Pesquisa**  
**Instituição: UFC**  
**Endereço: Av. Gerardo Rangel, 4110 - Derby Clube, Sobral - CE,  
62042-280**  
**Telefones para contato: (85) 99607 – 4201**

**Nome: Comitê de Ética da SCMS**  
**Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Sobral**  
**Endereço: R. Antônio Crisóstomo de Melo, 919 - Centro, Sobral - CE,  
62010-550**  
**Telefones para contato: (88) 3112 0464**

**APÊNDICE B: A FICHA DA COLETA DE DADOS DAS MULHERES DO ESTUDO:  
QUESTIONÁRIO APLICADO ÀS PACIENTES**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Nº. do Protocolo: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Registro: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Resumo Clínico:**

Queixa Principal: \_\_\_\_\_ Mamografia: \_\_\_\_\_  
 Estadiamento Clínico (TNM): \_\_\_\_\_  
 T(cm): \_\_\_\_\_ N (1 e 2): \_\_\_\_\_  
 Anatomia Patológica (pós cirúrgico): T: N:  
 Antecedentes Gineco-obstétricos:  
 Menarca: \_\_\_\_\_ Menopausa: \_\_\_\_\_ Idade do primeiro parto: \_\_\_\_\_  
 G ( ) P ( ) A ( ) \_\_\_\_\_ História Familiar: ( ) sim ( ) não ( ) Qual? \_\_\_\_\_

**Imuno-histoquímica:**

RE + ( ) - ( )  
 RP + ( ) - ( )  
 Cerb2 ou Her2 +/+++ ( ) ++/+++ ( ) +++/+++ ( )  
 KI67 \_\_\_\_\_%

**Terapêutica instituída previamente a colheita do material:**

Quimioterapia +  
 ( ) Quadrantectomia/esvaziamento axilar + RT  
 ( ) Mastectomia/esvaziamento axilar + RT  
 ( ) Outros \_\_\_\_\_

**Resposta a terapêutica**

( ) Crescimento tumoral  
 ( ) Sem resposta  
 ( ) Até 50%  
 ( ) Resposta parcial 50 a 99%  
 ( ) Resposta clínica completa 100% clinicamente  
 ( ) Resposta patológica completa 100% na patologia  
 ( ) Metástase  
 ( ) Recidiva

**APÊNDICE C – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO****UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO**

Eu, \_\_\_\_\_ chefe do serviço de oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral – CE, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes, autorizo o(a) pesquisador(a) Lailton Oliveira da Silva a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo “ ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO NORDESTE BRASILEIRO “ .

Sobral, 10 de Março de 2023.

---

ASSINAR E CARIMBAR

**APÊNDICE D – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS  
(TCUD)**

Título do Projeto de Pesquisa: **ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS16953002 DO GENE FTO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE EM MULHERES DO NORDESTE BRASILEIRO**

Pesquisador responsável: Lailton Oliveira da Silva.

Instituição cedente dos dados: Santa Casa da Misericórdia de Sobral (SCMS).

Identificação dos membros do grupo de pesquisa

Nome completo	RG ou CPF	Assinaturas
Gelton Fonteles (Pesquisador)	2007010185273	<i>Gelton Fonteles</i>
José Juvenal Linhares (Orientador)	256669992	<i>José Juvenal Linhares</i>
José Jackson do Nascimento Costa (Coorientador)	2000031118110	<i>José Jackson do Nascimento Costa</i>
Anderson Weiny Barbalho Silva	2003031040948	<i>Anderson Weiny Barbalho Silva</i>
Lailton Oliveira da Silva (Pesquisador/Coordenador)	20079036915	<i>Lailton Oliveira da Silva</i>
Davi Rocha do Nascimento	20083332213	<i>Davi Rocha do Nascimento</i>

**Declaração do pesquisador responsável**

Dados serão coletados somente após aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) e Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário INTA (UNINTA): prontuários de pacientes admitidas no ambulatório de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado.

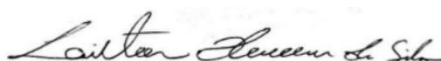
Eu, **LAILTON OLIVEIRA DA SILVA**, abaixo assinado, pesquisador responsável, e os demais pesquisadores envolvidos no projeto se comprometem a manter a confidencialidade sobre os dados coletados, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam a Resolução 466/12, e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde. Declaro entender que a integridade das informações e a garantia da confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas estão sob nossa responsabilidade. Também declaro que não repassaremos os dados coletados ou o banco de



dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa. Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para este projeto.

Devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os sujeitos, assinaremos esse Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados para salvaguardar os direitos dos participantes.

Sobral-CE, 10 de março de 2023.



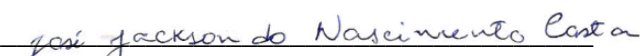
---

Lailton Oliveira da Silva  
Pesquisador Coordenador



---

José Juvenal Linhares  
Orientador

---

José Jackson do Nascimento Costa  
Coorientador