

KHATIDJA ABZAL BADUR ALI AMADE

**ANATOMOFISIOLOGIA DA MAMA FEMININA,
ONCOGENES, INFLUENCIA DA NUTRIÇÃO,
MEIO AMBIENTAL, HÁBITOS – O ESTADO DA
ARTE**

Orientadora: Prof^ª. Doutora Anabela Pereira Neves

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde
Lisboa
2021**

KHATIDJA ABZAL BADUR ALI AMADE

**ANATOMOFISIOLOGIA DA MAMA FEMININA,
ONCOGENES, INFLUENCIA DA NUTRIÇÃO,
MEIO AMBIENTAL, HÁBITOS – O ESTADO DA
ARTE**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 13 de Julho de 2021, perante o júri nomeado pelo Despacho de Nomeação N°215/2021, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof^a. Doutora Ana Sofia Fernandes

Orientadora: Prof^a. Doutora Anabela Pereira Neves

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

All our Dreams can come true, if we have the courage to pursue them.

Walt Disney

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a ti, Pai!

AGRADECIMENTOS

Terminada mais uma etapa, e não podia deixar de agradecer a todos os que me apoiaram em todos os momentos do meu percurso académico.

Em primeiro lugar à minha orientadora, Professora Doutora Anabela Pereira Neves, pelos conselhos, pela orientação e pela ajuda durante a realização desta dissertação.

Ao meus colegas e amigos, em especial à Sofia Marçalo e à Nádia Remtula que sempre me apoiaram e ajudaram durante este percurso académico.

Por fim às pessoas mais importantes na minha vida, a minha mãe, os meus irmãos e ao meu tio por todo o apoio que me deram e pela paciência que tiveram comigo.

RESUMO

O cancro da mama é uma neoplasia maligna que se desenvolve nas células mamárias e nos dutos excretorios dos ácinos, e que se caracteriza pelo seu crescimento anormal.

Esta doença é mais frequente nas mulheres, e tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo a segunda principal causa de morte em todo o mundo.

Muitas mulheres apresentam um risco elevado de ter cancro devido aos factores de risco associados. Alguns desses factores podem ser modificados, como o sedentarismo, a alimentação pouco saudável e a obesidade após a menopausa. No entanto, existem outros que não podem ser alterados, como o caso da hereditariedade.

Durante muitos anos, tem-se vindo a estudar as mutações que ocorrem nos genes responsáveis pelo cancro com características hereditárias, como o BRCA1 e BRCA2.

O diagnóstico precoce é essencial para aumentar a probabilidade de um melhor prognóstico.

Após este diagnóstico, é fundamental realizar mais exames para que se possa fazer a classificação segundo o sistema TNM e assim otimizar a escolha do tratamento.

A prevenção para o aparecimento do cancro da mama pode ser feita através de algumas medidas essenciais, limitando o consumo a certos alimentos, ser mais ativo e ter um estilo de vida mais saudável.

Palavras-chave: Cancro da mama, Anatomia e fisiologia, Gene BRCA, Tipos de cancro.

ABSTRACT

Breast cancer is a malignant neoplasm that is formed in the breast cells and in the excretory ducts of the acini, and that is characterized by its abnormal growth.

This disease is more common in women, and has been increasing over the years, being the second leading cause of death worldwide.

Many women are at high risk for cancer due to the associated risk factors. Some factors can be modified, such as physical inactivity, unhealthy eating and obesity after menopause. However, there are others that cannot be changed, such as heredity.

For many years, it has been studied as mutations that occur in the genes responsible for cancer with hereditary characteristics, such as BRCA1 and BRCA2.

Early diagnosis is essential to increase the likelihood of a better prognosis. After this diagnosis, it is essential to carry out further tests in order to be able to classify according to the TNM system and thus optimize the choice of treatment.

Prevention for the appearance of breast cancer can be done through some essential measures, limiting the consumption of certain foods, being more active and having a healthier lifestyle.

Keywords: Breast cancer, Anatomy and physiology, Gene BRCA, Types of cancer.

ABREVIATURAS, SIGLAS, ACRÓNIMOS E SÍMBOLOS

AICR: American Institute for Cancer Research

BRCA1: Cancro da mama 1

BRCA2: Cancro da mama 2

CDKS: Quinases dependentes de ciclinas

DGS: Direção Geral de Saúde

GH: Hormona do Crescimento

IMC: Índice de massa corporal

OMS: Organização Mundial de Saúde

P21: Gene supressor de tumor

P27: Gene supressor de tumor

RB: Retinoblastoma

TNM: T (tamanho de cancro), N (nódulos), M (metástases) baseado no Sistema de classificação de cancro

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
1. INTRODUÇÃO	1
2.1. INTRODUÇÃO GERAL	2
2. A MAMA	4
2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DA MAMA	5
2.2 CICLO CELULAR	7
2.3 REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR	9
3. CANCRO	11
3.1. ONCOGENESE	12
3.2. TIPOS DE CANCRO	14
3.3. CLASSIFICAÇÃO DE ESTÁDIOS	16
3.4. FACTORES DE RISCO	17
3.5. HEREDITARIEDADE	19
3.6. INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO	21
3.7. MEDIDAS DE PREVENÇÃO	23
4. CONCLUSÃO	25
5. BIBLIOGRAFIA	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sistema de Classificação TNM.....	16
Tabela 2: Factores de risco associados ao cancro	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustração 1: Genes BRCA1 e BRCA2 e respectivos cromossomas	3
Ilustração 2: Anatomia da mama	6
Ilustração 3: Fases do ciclo celular	7
Ilustração 4: Fases da mitose	8
Ilustração 5: Passos da carcinogénese	13
Ilustração 6: Gene BRCA1 e BRCA2 e seus respetivos cromossomas.....	19
Ilustração 7: Medidas de prevenção do cancro	24

1. Introdução

A doença oncológica é um problema de saúde que tem vindo a crescer por toda a parte do mundo.

O cancro (segundo a OMS) é definida como uma doença que ocorre devido ao crescimento anormal das células, conseguindo afectar tanto órgãos como tecidos, podendo potencialmente dar origem a metástases.

O cancro é a segunda principal causa de morte (segundo a OMS) em todo o mundo e estima-se que em 2018 ocorreram cerca de 9,6 milhões de mortes, o que indica que cerca de 1 em cada 6 mortes é devido a esta patologias.

O cancro da mama é um tipo de cancro que aparece tanto nos homens como nas mulheres, mas, é mais frequentemente diagnosticado nas mulheres, sendo a sua principal causa de morte.

Em 2018, aproximadamente 15% das mortes por cancro foram devido ao cancro da mama. Nas regiões mais desenvolvidas, a taxa de cancro entre as mulheres é relativamente mais elevada do que noutras regiões (Akram et al., 2017)

Este tipo de cancro pode surgir de forma esporádica ou hereditária. Atualmente, cerca de 5% dos casos de cancro da mama são hereditários (Fernandes et al., 2016)

Os genes que estão associados ao cancro da mama hereditário são os genes BRCA. A detecção precoce destes genes, nas(os) pacientes já com cancro diagnosticado ou descendentes destes é muito importante pois, ajuda a prevenir o aparecimento do cancro, nos seus descendentes (Rudolph et al., 2016)

Os gene BRCA1 e BRCA2 são genes autossómicos dominantes e estão localizados, respetivamente, no cromossoma 17 e 13.

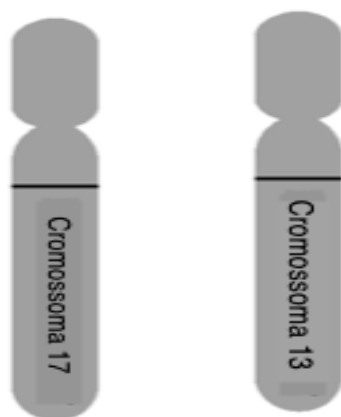


Ilustração 1: Genes BRCA1 e BRCA2 e respectivos cromossomas adaptado a (Toss et al., 2019).

As mulheres que são portadoras da mutação nos genes BRCA apresentam um elevado risco de desenvolver a doença. Cerca de 20% de todos os casos de cancro da mama são causados por mutações nesses genes (Gorodetska et al., 2019).

Devido ao aumento da incidência desta doença em Portugal (segundo a DGS), a população em geral tem vindo a procurar formas de diminuir os factores de risco, por exemplo, evitar o consumo de álcool, manter o peso saudável, fazer exercício físico com alguma regularidade.

Com esta dissertação, pretende-se abordar o cancro da mama na mulher, os factores de risco e como a influência da nutrição podem estar associadas a esta doença.

Capítulo 2: A mama

2.1 Anatomia e fisiologia da mama

A mama é uma glândula que está localizada na face anterior do tórax e está presente em ambos os sexos. A mama é constituída por tecido glandular, conjuntivo e adiposo (Seeley et al., 2003)

A mama, tanto na mulher como no homem, não apresenta qualquer diferença a nível funcional ou estrutural antes da puberdade.

Com o início da puberdade, a mama feminina sofre algumas alterações a nível da morfologia e da sua função.

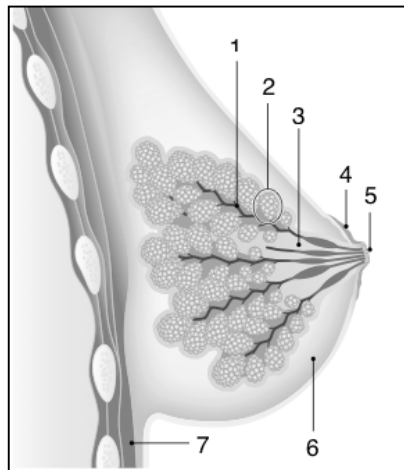
Na mulher, o desenvolvimento da glândula mamária atinge o seu pico de desenvolvimento durante a gestação e no processo de lactação. A mama feminina passa a ter uma função importante, a secreção e ejeção do leite materno. Este desenvolvimento é controlado pelo estrogénio e progesterona, pela hormona do crescimento (GH) e pela prolactina.

A prolactina e a progesterona iniciam a formação alveolar durante a gestação e também ajudam na estimulação da produção de leite durante a lactação. Relativamente ao estrogénio e progesterona, estes ajudam na morfogénese da glândula mamária (Yang et al., 2017).

A mama, apresenta na sua superfície, uma aréola circular e pigmentada, e com aspecto rugoso. Dentro dessa aréola, encontra-se o mamilo. Este é composto por muitos ductos rudimentares colocados de forma circular. Na parte externa de cada ducto encontram-se os ácinos (Akram et al., 2017).

Cada mama possui 15-20 lobos que estão cobertos por tecido adiposo. Cada lobo, é constituído por lóbulos de estruturas mais pequenas, e no seu interior encontram-se dezenas de alvéolos onde estão localizadas as glândulas mamárias produtoras de leite. (Akram et al., 2017).

A mama possui um sistema linfático que é responsável pelo transporte da linfa. Este é constituído por vários vasos linfáticos que drenam a linfa e pelos gânglios linfáticos. (Bistoni & Farhadi, 2015)



Legenda da figura:

1. Ducto;
2. Lóbulo;
3. Estroma;
4. Aréola;
5. Mamilo;
6. Tecido fibroso;
7. Músculo.

Ilustração 2: Anatomia da mama. Adaptado de (Pellacani et al., 2019)

2.2 Ciclo celular

A célula é a unidade base da vida, e é capaz de manter a sua estrutura e de se reproduzir.

A principal função do ciclo celular é duplicar e segregar o DNA de maneira a que cada célula receba exatamente uma cópia completa do todo o genoma. A duração de cada ciclo depende de célula para célula (Vermeulen et al., 2003).

Os processos mais importantes do ciclo celular são a **Mitose** e a **Citocinese**.

A **Mitose** é um processo onde ocorre a divisão do núcleo; a **Citocinese** surge quando ocorre a divisão da célula em duas, e este processo só fica completo quando os 2 núcleos filhos se formam na telófase. Estes dois processos correspondem há fase **M** do ciclo celular (Vermeulen et al., 2003).

A próxima fase é chamada de **Interfase**.

Esta fase corresponde á primeira fase do ciclo celular, e tem como objectivo a secreção de enzimas, o aumento do tamanho da célula e a replicação do DNA. Esta fase é dividida em 3 etapas, **G1**, **S** e **G2** (Vermeulen et al., 2003).

Na fase G1, as células crescem normalmente até atingirem o seu pico máximo; a segunda etapa corresponde a fase S na qual ocorre a replicação do material genético, ou seja cada cromossoma passa a ter dois cromatídeos; na última fase, a G2, ocorre a síntese de biomoléculas importantes para prosseguirem para a próxima fase (Seeley et al., 2003).

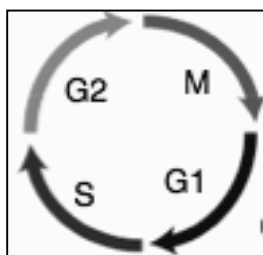


Ilustração 3: Fases do ciclo celular (Jhan & Andrechek, 2017)

A fase **M** é constituída por duas etapas, a **mitose** e a **citocinese**, como já foi mencionado anteriormente. Nesta fase ocorre a divisão do núcleo em dois, ou seja, cada célula apresenta o mesmo tipo de DNA e a mesma quantidade que o original (Seeley et al., 2003).

A mitose é composta por 4 fases distintas, a Prófase, a Metáfase, a Anáfase e a Telófase.



Ilustração 4: Fases da mitose

1ª fase – Prófase:

- Os cromossomas atingem o grau máximo de condensação;
- Dá-se a fragmentação da membrana celular;
- Ocorre a migração dos centríolos para os pólos;

2ª fase – Metáfase:

- Ocorre a formação da placa equatorial;
- Os cromossomas ficam na posição equatorial da célula;
- Os cromossomas estão fortemente condensados;

3ª fase – Anáfase:

- Dá-se divisão longitudinal do centrómero;
- Os cromossomas-filhos migram para os polos da célula

4ª fase – Telófase:

- Corresponde à última etapa da fase mitótica;
- Dá-se o desaparecimento das fibras do fuso
- Há a descondensação dos cromossomas
- Ocorre o início da citocinese.

2.3 Regulação do ciclo celular

A célula só avança se não ocorrer nenhum erro durante o seu ciclo. No entanto, se existir um erro e não for possível resolver, a célula pode induzir a morte celular, ou seja, a apoptose.

Durante as fases do ciclo celular, as células desenvolvem um mecanismo que preserve a integridade do genoma e assim garanta que o material genético é transferido para a célula-filha. Este mecanismo é chamado de **checkpoint** (Tao, 2005). Esses checkpoints ocorrem em 3 pontos distintos do ciclo celular, na fase G1, S e G2.

Na fase G1 ocorre o crescimento do tamanho da célula e a síntese de proteínas. Nesta fase, a célula avalia se as condições são todas favoráveis para passar para a próxima fase (Ahmad et al., 2012).

Na fase G2, ocorre na mesma a verificação das condições da célula para poder prosseguir para a fase seguinte. Nesta fase, verifica-se o tamanho da célula, mas principalmente, se a replicação do DNA foi realizada com sucesso e sem qualquer problema. Se ocorrer alguma anomalia nesta fase, interrompe-se o ciclo para tentar repará-la. Caso não seja possível, induz-se a morte celular (Fan et al., 2018).

O último checkpoint ocorre no final da metáfase e verificamos se a ligação dos cromátídeos ao fuso acromático está correta. Se ocorrer um erro nessa ligação, o material genético é destruído e bloqueia o avanço para a anáfase (Tao, 2005).

As proteínas mais importantes que regulam o ciclo celular são compostos por dois grupos, as ciclinas e as quinases dependentes de ciclinas (CDKS) (Swaffer et al., 2016). Estas proteínas têm este nome porque estão em constante “ciclo”, ou seja, são constantemente sintetizadas e degradadas ao longo do ciclo celular. Consoante o avanço do ciclo, a ciclina anterior é destruída e uma nova ciclina é formada (Ahmad et al., 2012). O ciclo celular é regulado por diversas ciclinas, e quinases dependentes de ciclinas. As ciclinas que estão presentes durante este ciclo são: ciclina D (na fase G1); a ciclina E (na fase S); a ciclina A (na fase G2) e a ciclina B (na fase M) (Ding et al., 2020).

Ao longo do ciclo, a concentração de cada ciclina vai mudando consoante a fase do ciclo onde se encontram. Estas só exercem a sua função quando atingem a sua concentração máxima.

As quinases dependentes de ciclinas, como o próprio nome indica, dependem das ciclinas. Estas só conseguem ter a capacidade de fosforilar e ativar outras proteínas, se formarem o complexo ciclina-CDK (Ahmad et al., 2012).

Este complexo ciclina-CDK só atua quando ocorre a transição de fases, ou seja, só atuam quando esta pronta para passar para a fase seguinte.

Após esta divisão, as ciclinas são degradadas e posteriormente as CDK ficam inativas, dando-se assim a finalização do ciclo celular.

Da mesma maneira que existem os complexos que ajudam na progressão do ciclo celular, como é o caso das ciclinas e das CDKs, também existem moléculas que fazem com que não haja a progressão do ciclo celular, como o p21 e p 27 (Ahmad et al., 2012).

Normalmente, o cancro da mama surge por vários motivos, mas os mais evidentes são o desequilíbrio do crescimento celular e a morte celular. Existe uma correlação positiva entre o aumento da proliferação celular, as alterações das ciclinas e dos inibidores das CDKS p21 e CDKS p27. A perda de função destes inibidores, tem sido demonstrada na progressão de muitas doenças malignas (Abukhdeir & Park, 2008).

O gene RB (retinoblastoma) codifica uma proteína importante, o pRB. Este gene, tal como o p21 e p27 também é um modulador negativo no controlo do ciclo celular. O gene RB é um gene supressor de tumor e foi o primeiro gene a ser descoberto (Fernández et al., 1998). Esta proteína, é responsável pela transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular.

As alterações que normalmente são observadas ao nível da retinoblastoma têm como função prevenir o crescimento das células por inibição da progressão do ciclo celular, funcionando como um gene supressor de tumor (Fernández et al., 1998)

Capítulo 3: O cancro

3.1. Oncogénese

A oncogenese, ou também conhecida como carcinogenese, é um processo no qual uma célula normal é convertida numa célula cancerosa, ou seja, é um processo em que ocorre a formação de uma neoplasia maligna (Botelho et al., 2014). O que difere destas células para as células normais são o facto de estas apresentarem um crescimento não controlado, um aumento da capacidade das células de invasão linfática e hematogénica.

O processo de oncogenese inicia-se com uma transformação irreversível na estrutura de uma determinada célula mediada pelos agentes químicos.

A oncogénese envolve vários passos, como a iniciação, promoção e progressão.

- Iniciação – esta fase consiste numa mutação num único gene, provocada por uma substância cancerígena. Nesta primeira fase, a nível genético as células encontram-se alteradas, mas ainda não temos capacidade de deteção precoce, porquanto apenas uma alteração no DNA não é suficiente para podermos identificar a patologia (Weinstein, 1988).
- Promoção – esta fase corresponde á segunda fase da carcinogenese. Nesta fase, a célula vai ser transformada numa célula maligna de forma lenta e gradual. Para que este processo ocorra, é necessário que haja um contacto da célula com o agente promotor de cancro (Weinstein, 1988).
- Progressão – esta última fase é a mais importante porque existem alguns tumores que podem passar a ser cancros, desde que estejam em condições favoráveis. Nesta fase, o cancro já se encontra instalado e, vai evoluindo até que ocorra o aparecimento de manifestações clínicas da doença. Esta terceira fase, é irreversível (Weinstein, 1988).

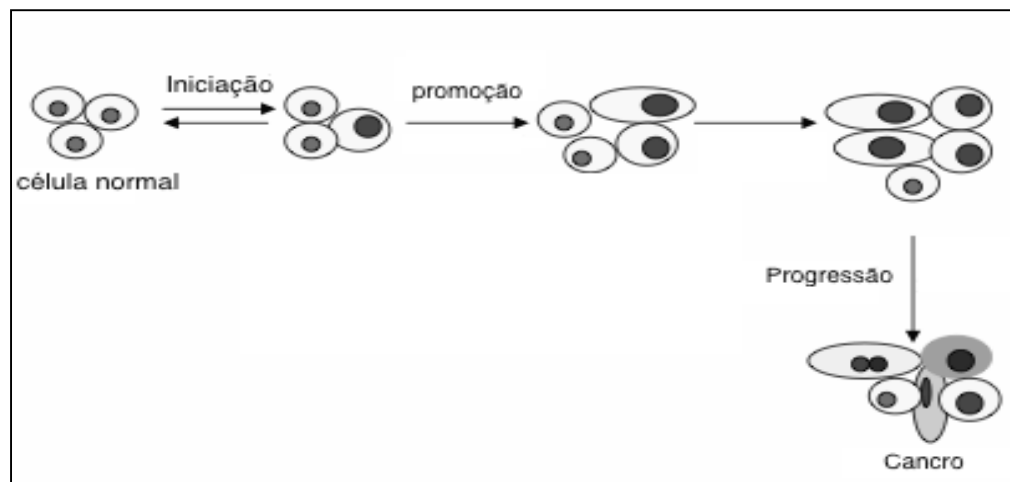


Ilustração 5: Passos da carcinogénese. Adaptado de (Oliveira et al., 2007)

3.2. Tipos de cancro

Existem sintomas que nos indicam que poderemos estar na presença de um cancro de mama. Alguns desses sintomas são exemplificativamente: o edema, a presença de um nódulo de forma persistente, descamação da pele.

O carcinoma da mama pode ser dividido em 2 grandes grupos, os invasivos, que são caracterizados por invadirem o estroma da mama, e os não invasivos.

- Carcinoma ductal in situ – é o tipo de cancro não invasor mais comum. Este tipo de cancro ocorre quando as células se desenvolvem dentro dos ductos, mas não se propagam para o resto do tecido mamário. A melhor forma de diagnóstico é através da mamografia. As mulheres que forem diagnosticadas numa fase precoce podem ser curadas. (Akram et al., 2017)
- Carcinoma lobular in situ (CLIS) – é um tipo de cancro não invasivo e tem origem nas glândulas produtoras de leite. As mulheres que se apresentam nesta situação, têm um elevado risco de desenvolver cancro na mesma mama ou na mama oposta. (Akram et al., 2017)
- Carcinoma Ductal invasivo – tem início nos canais de leite. Este tipo de cancro, invade o tecido mamário e quando atinge este ponto, o cancro pode criar metástases ou pode propagar-se para outras partes do corpo através da corrente sanguínea. (Akram et al., 2017)
- Carcinoma Lobular invasivo – tem início nas glândulas de produtoras de leite. Este tipo de cancro, tem o potencial de se propagar para qualquer parte do corpo. Ao contrário do carcinoma lobular invasivo, este pode ser mais difícil de se detectar através da mamografia (Akram et al., 2017)

- Doença de Paget da mama – é um tipo de cancro da mama, e que normalmente é demonstrada através das alterações visíveis do mamilo. Tem como sinais as erupções cutâneas avermelhadas que se pode espalhar até à aréola (Akram et al., 2017)

3.3. Classificação de estádios

O sistema que permite a classificação do cancro, e na qual nos fornece informações como o tratamento mais adequado, o prognóstico da doença, tal como a sua evolução e também a sua localização, designa-se por sistema TNM (Boeker et al., 2016). Sendo que T corresponde ao tamanho do tumor e à sua localização; N indica se o cancro se propagou ou não para os nódulos linfático próximos da mama; M indica se o cancro se propagou para os órgãos mais distantes.

Tabela 1: Sistema de Classificação TNM

Tumor (T)	Nódulos na região linfática (N)	Metástases em órgãos distintos (M)
Tx: Tumor não pode ser avaliado	Nx: A região dos nódulos não pode ser avaliada	Mx: Não há presença de metástases distintas
To: Não existe evidências de tumor	No: Sem metástases na região dos nódulos	M1: Existem metástases distantes
Tis: Carcinoma <i>in situ</i>	N1-N4: Aumento do envolvimento na região dos nódulos	
T1-T4: Aumento do tamanho do tumor primário		

3.4. Factores de risco

Neste ponto, pretendemos destacar os factores de risco que são mais frequentes no cancro da mama. Os factores de risco, podem ser divididos como modificáveis e não modificáveis.

Dentro dos factores de risco que não são modificáveis, podem ser a história familiar, a genética, a idade, a raça. Relativamente aos factores de risco modificáveis, estes incluem, a alimentação saudável, a prática de exercício físico, o consumo de tabaco e álcool.

Estes factores, podem ser divididos em 3 categorias diferentes, em factores de alto, moderado e baixo risco (Hwang & Nho, 2019).

Tabela 2: Factores de risco associados ao cancro

Fatores de risco	Descrição
Idade	Quanto maior a idade, maior o risco de ter cancro da mama.
História pessoal de cancro da mama	Uma mulher que já tenha tido cancro num mama, tem mais risco de ter na outra.
História familiar	Se houver na família, história de cancro da mama, a mulher tem um elevado risco de ter a doença.
Alterações da mama	Se uma mulher apresentar alterações significativas nas células mamárias, apresenta um risco aumentado de ter a doença
Alterações genéticas	Alterações dos genes já referidos e até agora conhecidos, podem contribuir para um aumento de risco de ter cancro.
Raça	Existe maior incidência de cancro da mama em mulheres caucasianas.
Obesidade após a menopausa	A obesidade aumenta o risco de cancro, porque há um aumento do tecido adiposo através da produção de estrogénio (hormona feminina)
Inatividade física	As mulheres que não tem qualquer tipo de atividade física na sua vida, apresentam maior probabilidade de ter cancro.
Bebidas alcoólicas	Quanto maior a ingestão de bebidas alcoólicas, maior o risco de ter cancro.

3.5. Hereditariedade

Cerca de 25% do cancro familiar podem ser atribuídos a 3 genes autossómicos dominantes – BRCA1, BRCA2 e p53.

A ocorrência de cancro associado a uma mutação nestes genes, aumenta se:

- houver parentes de 1º grau afectados;
- os indivíduos forem afectados antes da menopausa;
- na família desenvolverem cancro no ovário;

O gene BRCA1 encontra-se localizado no cromossoma 17. Este codifica uma proteína de zinco e está envolvido na reparação do gene. A mutação que ocorre neste gene é herdada de uma forma autossómica dominante.

O gene BRCA2 está localizado no cromossoma 13, e também é muito complexo, mas é mais largo que o BRCA1 (Toss et al., 2019).

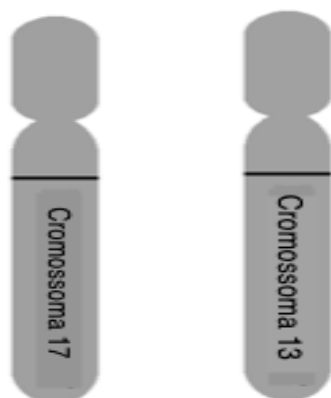


Ilustração 6: Gene BRCA1 e BRCA2 e seus respectivos cromossomas (Toss et al., 2019).

Relativamente a estes 2 genes, a mutação no BRCA1 apresenta um risco maior, de cerca de 20-40% de desenvolver cancro no ovário, enquanto que o BRCA2 apresenta um risco menor, de cerca de 10-20%.

Os pacientes que apresentam uma mutação neste gene (BRCA1) são praticamente negativos para os receptores de estrogénio, progesterona e para o HER2. Ao contrário do que foi demonstrado no BRCA1, os pacientes que demonstram ter uma mutação no gene BRCA2, têm uma maior probabilidade de serem positivos para os receptores de estrogénio (Toss et al., 2019).

O genes BRCA1 e BRCA2 são conhecidos como genes supressores de tumor, ou seja, são genes que reduzem a probabilidade de uma célula se formar num tumor. No entanto, estes genes não atuam corretamente em todas as pessoas e podem levar a mutações (<https://www.nationalbreastcancer.org/what-is-brca>)

As mutações que ocorrem nestes genes supressores de tumor, estão associados a diferentes tipos de cancro, como o cancro da próstata, do cólon e do pâncreas (Gorodetska et al., 2019)

O gene BRCA1 apresenta um papel muito importante:

- na reparação do DNA;
- na regulação da atividade de outros genes;
- no desenvolvimento do embrião.

Para conseguir concretizar estas funções, o gene BRCA1 tem de interagir com outras proteínas, outros genes supressores de tumores (<https://medlineplus.gov/genetics/gene/brca1/#location>).

O gene BRCA2, tal como o BRCA1 também ajuda na reparação de DNA ao interagir com outras proteínas, de maneira a consertar essas quebras que ocorreram no DNA. Outra função importante deste gene, consiste em ajudar na regulação da citocinese. (<https://medlineplus.gov/genetics/gene/brca2/#location>).

3.6. Influência da nutrição

A nutrição desempenha um papel fundamental na prevenção de várias doenças, como a diabetes, doenças cardiovasculares e o cancro. Existem alguns cuidados que podemos ter em relação à alimentação para conseguirmos reduzir o risco de cancro.

Com o elevado consumo de **frutas e vegetais** na nossa dieta, conseguimos prevenir o aparecimento de cancro devido aos polifenóis e às fibras que estão presentes neste tipo de alimentos. Relativamente ao processo dos polifenóis, estes estão presentes tanto pela inibição da aromatase, responsável pela síntese do estrogénio, como na ligação ao ER.

Nas fibras, o processo é semelhante, pois este consegue-se ligar ao estrogénio, diminuindo os seus níveis (De Cicco et al., 2019).

No caso do consumo de **carne vermelha**, este representa um elevado risco de aparecimento de cancro de mama, pois para além de fornecer grandes quantidades de nutrientes, também fornece uma grande quantidade de gordura saturada. A ingestão de gordura é um dos principais factores de risco de obesidade e isso pode levar ao aumento de incidência de cancro da mama. Segundo a *American Cancer Society* recomendam que se consuma uma quantidade de 350-500g de carne vermelha por semana (De Cicco et al., 2019).

No caso do consumo do **leite**, este pode estar associado a uma redução ou um aumento de risco de cancro da mama, consoante o alto ou baixo teor de gordura. No entanto, ainda não está muito estudado. Por isso, recomenda-se que a ingestão de leite e produtos derivados deste, deva ser feita de modo moderado (Ferrini et al., 2015).

Na ingestão do **álcool** este está associado ao aumento de risco de cancro da mama, uma vez que o etanol promove o crescimento do tumor e a formação de metástases. O álcool também aumenta a concentração de estrogénio o que leva ao risco de cancro (De Cicco et al., 2019).

A ingestão de bebidas alcoólicas como o **vinho**, ao contrário das restantes bebidas, está associado a um baixo risco de cancro. Este risco deve-se aos compostos polifenóis presentes na casca da uva, que apresentam uma função antioxidantes, anti-inflamatória e anticancerígena e por isso tem um efeito protetor no desenvolvimento de cancro (Liu et al., 2015).

Os alimentos de **soja e seus derivados** são a principal fonte de isoflavonas, e possuem propriedades antioxidantes e antiestrogenio.

Algumas isoflavonas tem a capacidade de inibir o crescimento das células de cancro, por isso o consumo destes produtos pode ajudar a reduzir o risco de cancro (Wu et al., 2008).

3.7. Medidas de prevenção

Existem alguns casos de cancro da mama que poderiam ser evitados se fossem tomadas medidas de prevenção. Muitas destas medidas estão associadas à nutrição (Islami et al., 2018).

Para as mulheres que demonstram ter cancro da mama, a sua nutrição é muito importante (Hwang & Nho, 2019).

Uma vez que a nutrição é bastante importante, a AICR recomenda que sejam tomadas medidas como, ter um peso saudável; ser fisicamente ativos; ter uma alimentação à base de vegetais, frutas e leguminosas; limitar o consumo de “fast food”; limitar o consumo de carnes vermelhas; e limitar o consumo de bebidas alcoólicas e açucaradas.

- Manter o peso saudável – Devemos garantir que o peso se mantém o mesmo, e que seja o mais perto possível da faixa inferior do IMC de um adulto (IMC entre 18,5-24,9);
- Ser fisicamente ativo – Limitar os hábitos sedentários e praticar algum exercício físico de forma regular e moderada;
- Alimentação à base de frutas, vegetais e leguminosas – Consumir na sua alimentação cerca de 30g/dia de fibra e incluir também cerca de 400g/dia de vegetais e fruta;
- Limitar o consumo de “fast food” – Ao limitar este consumo, vai ajudar a controlar a ingestão de calorias e assim vai conseguir manter o peso saudável;
- Limitar o consumo de carnes vermelhas – Limitar o consumo de carnes para apenas 3 porções/semana. Estas porções equivalem a cerca de 340-500g de carne cozida.

- Limitar o consumo de bebidas alcoólicas e bebidas açucaradas – Para manter um peso saudável a melhor maneira é beber água, e ao limitar o consumo de bebidas alcoólicas e açucaradas vamos fazer com que a ingestão de calorias seja menor e assim, conseguimos controlar o peso (American Institute for Cancer Research).

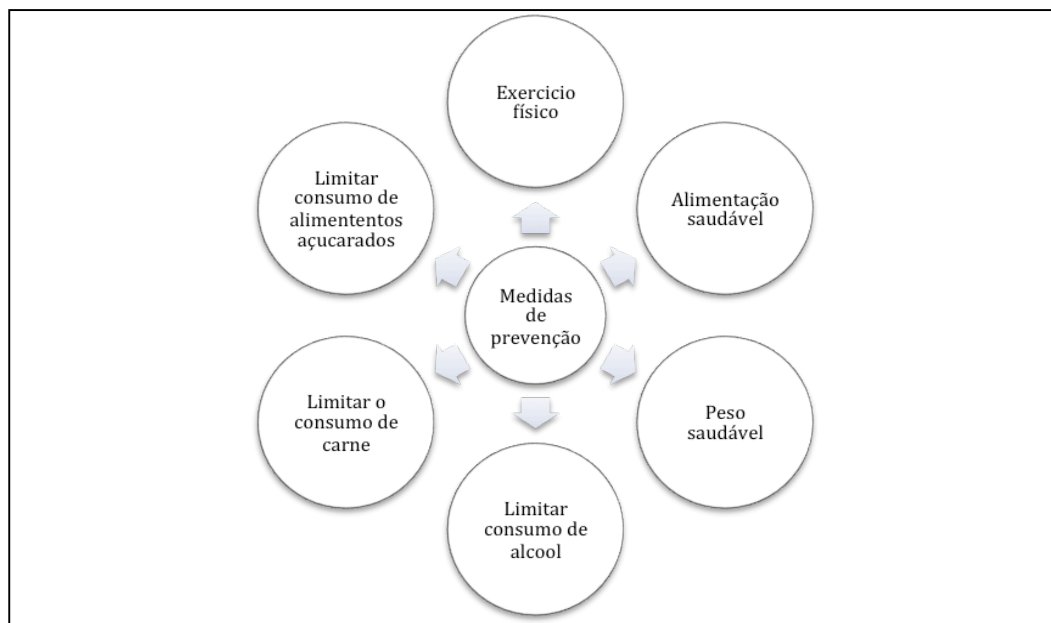


Ilustração 7: Medidas de prevenção do cancro

4. Conclusão

O cancro da mama é considerado um problema de saúde pública, uma vez que tem vindo a aumentar ao longo dos anos, em todo o mundo, especialmente nas mulheres.

A carcinogenese é um processo que inclui 3 fases: iniciação, promoção e progressão.

O aparecimento do cancro, numa fase inicial pode ser assintomático. Nalgumas situações deve-se avaliar cuidadosamente se existe a presença de nódulos perto da mama e na zona axilar, se existe alguma mudança no tamanho ou na forma da mama, daí o seu rastreio ser importante, permitindo assim o diagnóstico precoce da patologia, e assim aumentando as hipóteses de sobrevivência.

Após o diagnóstico e a realização de todos os exames necessários, é possível classificar o cancro em estágio, através do sistema TNM.

Existem muitos factores de risco que estão associados ao aparecimento do cancro da mama, sendo que esses factores podem ser classificados como modificáveis ou não modificáveis. Os factores de risco que não podem ser modificáveis, podem ser de baixo risco, de moderado risco ou até de elevado risco.

As mulheres que apresentam uma idade elevada, uma história de cancro de mama na família e alterações genéticas, demonstram ter um risco elevado de ter cancro da mama em relação a outras mulheres que não apresentam estes factores.

Os hábitos alimentares podem influenciar na progressão da doença. Existem alimentos que demonstram ter compostos com funções anticancerígenas, de modo que a nutrição desempenha um papel muito importante na prevenção da doença.

As organizações que estão relacionadas com a saúde, devem realizar medidas de prevenção, de modo a que os riscos de cancro e outras doenças sejam reduzidos.

Estas medidas devem ser dirigidas a todas as pessoas, principalmente aos mais jovens de maneira a promover uma alimentação saudável, a praticar exercício físico, a ter um estilo de vida mais saudável.

5. Bibliografia

- Abukhdeir, A. M., & Park, B. H. (2008). P21 and P27. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 10, e19. <https://doi.org/10.1017/S1462399408000744.p21>
- Ahmad, A., Wang, Z., Ali, R., Bitar, B., T., F., Y., M., Bao, B., Ali, S., Kong, D., Li, Y., & H., F. (2012). Cell Cycle Regulatory Proteins in Breast Cancer: Molecular Determinants of Drug Resistance and Targets for Anticancer Therapies. *Targeting New Pathways and Cell Death in Breast Cancer*. <https://doi.org/10.5772/24272>
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Bistoni, G., & Farhadi, J. (2015). Anatomy and Physiology of the Breast. *Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques*, 31(1), 477–485. <https://doi.org/10.1002/9781118655412.ch37>
- Boeker, M., França, F., Bronsert, P., & Schulz, S. (2016). TNM-O: Ontology support for staging of malignant tumours. *Journal of Biomedical Semantics*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13326-016-0106-9>
- Botelho, M. C., Teixeira, J. P., & Oliveira, P. A. (2014). Carcinogenesis. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 53(5), 713–729. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00371-7>
- De Cicco, P., Catani, M. V., Gasperi, V., Sibilano, M., Quaglietta, M., & Savini, I. (2019). Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients*, 11(7), 1–28. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>
- Ding, L., Cao, J., Lin, W., Chen, H., Xiong, X., Ao, H., Yu, M., Lin, J., & Cui, Q. (2020). The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms21061960>
- Fan, Y., Sanyal, S., & Bruzzone, R. (2018). Breaking Bad: How Viruses Subvert the Cell Cycle. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(November), 396. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00396>
- Fernandes, G. C., Michelli, R. A. D., Scapulatempo-Neto, C., & Palmero, E. I. (2016). Association of polymorphisms with a family history of cancer and the presence of germline mutations in the BRCA1/BRCA2 genes. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13053-015-0042-1>

- Fernández, P. L., Jares, P., Rey, M. J., Campo, E., & Cardesa, A. (1998). Cell cycle regulators and their abnormalities in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology*, 51(6), 305–309. <https://doi.org/10.1136/mp.51.6.305>
- Ferrini, K., Ghelfi, F., Mannucci, R., & Titta, L. (2015). Lifestyle, nutrition and breast cancer: Facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicalscience*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.557>
- Gorodetska, I., Kozeretska, I., & Dubrovskaya, A. (2019). BRCA genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *Journal of Cancer*, 10(9), 2109–2127. <https://doi.org/10.7150/jca.30410>
- Hwang, E. S., & Nho, J.-H. (2019). Lifestyle Intervention for Breast Cancer Women. *Journal of Lifestyle Medicine*, 9(1), 12–14. <https://doi.org/10.15280/jlm.2019.9.1.12>
- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K. D., Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Jacobs, E. J., McCullough, M. L., Patel, A. V., Ma, J., Soerjomataram, I., Flanders, W. D., Brawley, O. W., Gapstur, S. M., & Jemal, A. (2018). Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 31–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>
- Jhan, J. R., & Andrechek, E. R. (2017). Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy. *Pharmacogenomics*, 18(17), 1595–1609. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0117>
- Liu, T., Nguyen, N., & Colditz, G. A. (2015). Links between alcohol consumption and breast cancer. *Womens Health*, 11(1), 65–77. http://www.medscape.com/viewarticle/838694?src=wnl_edit_tpal&uac=31074DN
- Oliveira, P. A., Colaço, A., Chaves, R., Guedes-Pinto, H., De-La-Cruz, L. F. P., & Lopes, C. (2007). Chemical carcinogenesis. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 79(4), 593–916. <https://doi.org/10.1590/s0001-37652007000400004>
- Pellacani, D., Tan, S., Lefort, S., & Eaves, C. J. (2019). Transcriptional regulation of normal human mammary cell heterogeneity and its perturbation in breast cancer. *The EMBO Journal*, 38(14), 1–19. <https://doi.org/10.15252/emboj.2018100330>
- Rudolph, A., Chang-Claude, J., & Schmidt, M. K. (2016). Gene-environment interaction and risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 114(2), 125–133.

<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.439>

- Seeley, R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2003). *Anatomia e fisiologia* (M.-H. H. Education (ed.); 6^o Edição).
- Swaffer, M. P., Jones, A. W., Flynn, H. R., Snijders, A. P., & Nurse, P. (2016). CDK Substrate Phosphorylation and Ordering the Cell Cycle. *Cell*, 167(7), 1750–1761.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.034>
- Tao, W. (2005). The mitotic checkpoint in cancer therapy. *Cell Cycle*, 4(11), 1495–1499. <https://doi.org/10.4161/cc.4.11.2130>
- Toss, A., Venturelli, M., Molinaro, E., Pipitone, S., Barbieri, E., Marchi, I., Tenedini, E., Artuso, L., Castellano, S., Marino, M., Tagliafico, E., Razzaboni, E., De Matteis, E., Cascinu, S., & Cortesi, L. (2019). Hereditary pancreatic cancer: A retrospective single-center study of 5143 Italian families with history of BRCA-related malignancies. *Cancers*, 11(2), 1–10. <https://doi.org/10.3390/cancers11020193>
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Proliferation*, 36(3), 131–149. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.2003.00266.x>
- Weinstein, I. B. (1988). The Origins of Human Cancer: Molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment—twenty-seventh G. H. A. clowes memorial award lecture. *Cancer Research*, 48(15), 4135–4143.
- Wu, A. H., Yu, M. C., Tseng, C. C., & Pike, M. C. (2008). Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British Journal of Cancer*, 98(1), 9–14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604145>
- Yang, X., Wang, H., & Jiao, B. (2017). Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget*, 8(6), 10675–10691. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12893>