

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
NÚCLEO DE PESQUISA EM IMUNOPATOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA**

Estela Gelain Junges Laporte

Existe associação entre Atopia e Câncer de Mama?

Juiz de Fora

2024

ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE

Existe associação entre Atopia e Câncer de Mama?

Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde: Área Concentração de Pesquisa em Saúde Humana, Núcleo de Immunopatologia e Immunologia Clínica, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde na área de Pesquisa em Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

Coorientador: Prof. Dr. Akinori Cardozo Nagato

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Laporte, Estela Gelain Junges.
Existe associação entre atopia e câncer de mama? / Estela Gelain Junges Laporte. -- 2024.
71 f.

Orientador: Fernando Monteiro Aarestrup
Coorientador: Akinori Cardozo Nagato
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2024.

1. câncer de mama. 2. atopia. 3. imunologia. 4. asma. 5. rinite alérgica. I. Aarestrup, Fernando Monteiro, orient. II. Nagato, Akinori Cardozo, coorient. III. Título.

Estela Gelain Junges Laporte

Existe associação entre Atopia e Câncer de Mama?

Dissertação apresentada
Programa de Pós-
Graduação em Saúde
da Universidade Federal
de Juiz de Fora como
requisito parcial à
obtenção do título de
Mestre em Saúde. Área de
concentração: Pesquisa
em Saúde Humana

Aprovada em 21 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Akinori Cardozo Nagato

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. João Carlos Arantes Júnior

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Didier Silveira Castellano Filho

Faculdade de Ciências Médicas e
da Saúde de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 29/02/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Didier Silveira Castellano Filho, Usuário Externo**, em 21/03/2024, às 19:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Akinori Cardozo Nagato, Professor(a)**, em 25/03/2024, às 10:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Joao Carlos Arantes Junior, Professor(a)**, em 28/03/2024, às 08:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDO MONTEIRO AARESTRUP, Usuário Externo**, em 05/04/2024, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1727378** e o código CRC **2B432E78**.

Dedico este trabalho aos meus pais Eva e Lauri, e ao meu irmão Gabriel, por todo amor e por sempre acreditarem em mim;
Ao meu marido Bruno, amor da minha vida, meu exemplo de profissional e meu maior incentivador. Sem você eu não teria chegado até aqui;
À Bruninha, amor da vida da mamãe, por me permitir conhecer um amor que nem cabe no que pode ser dito.
Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me abençoar todos os dias com uma vida plena e feliz.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup, que não só acreditou em mim e neste projeto, como me apresentou e conduziu pelo complexo mundo da Imunologia, com seu conhecimento e profissionalismo únicos. Obrigada por toda paciência e sabedoria em me orientar, quando eu não sabia o caminho.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Akinori Cardozo Nagato, por compartilhar seu tempo e conhecimento.

Ao Sr. Ormeu Rabelo Filho presidente da ACISPES, superintendente Polyana das Chagas Ferreira, aos coordenadores do CEAE Keisly Verônica Deotti, Rogério Rodrigues de Souza e toda equipe, por disponibilizarem a infraestrutura e logística para a condução deste projeto, do início ao fim.

A toda equipe médica do ambulatório de Alergia e Imunologia da SUPREMA, que contribuiu brilhantemente com a avaliação clínica das pacientes e aplicação dos testes cutâneos, fundamentais para a execução do nosso estudo.

À minha cunhada e colega Mastologista Dra. Camilla Laporte, pelo carinho, parceria e ajuda com os artigos.

Aos residentes da Mastologia Dra. Amanda Vieira e Dr. João Luis Tricoti, não só pelo tanto que contribuíram com a logística e atendimento às pacientes, mas também pela amizade, pelas risadas e incentivo.

Às nossas pacientes, que gentilmente aceitaram participar deste estudo.

A todos vocês, meu carinho e admiração.

RESUMO

Este estudo de caso-controle de base populacional, foi realizado com o objetivo de investigar a associação entre doenças atópicas (asma, dermatite atópica e rinite alérgica) e câncer de mama. Foram selecionadas 145 pacientes com lesões suspeitas de câncer de mama e divididas em casos (diagnóstico de câncer n=72) e controles (diagnóstico benigno n=73) após diagnóstico histopatológico definitivo por core biopsy e/ou cirurgia. As pacientes foram submetidas a diagnóstico clínico de atopia (avaliação clínica e aplicação de questionário), coleta de sangue periférico e teste de puntura de leitura imediata (*prick-test*) para os principais ácaros de poeira domiciliar, e os resultados foram analisados para avaliar a presença de associação entre atopia e câncer de mama recém-diagnosticado. A normalidade dos dados paramétricos (níveis de IgE e concentração de eosinófilos) foi verificada com o *Teste de normalidade Kolmogorov Smirnov* ($\alpha=0.05$), e os dados foram apresentados em média aritmética \pm desvio padrão da média. Para todas as análises, o intervalo de confiança foi de 95%, e a diferença considerada estatisticamente significativa quando o valor de $p < 0,05$. Verificou-se que o valor médio da dosagem de IgE total no grupo câncer foi de 130,8 kU/L (DP 265,1), enquanto no grupo controle foi de 61,8 kU/L (DP 85,6), com $p=0,05$. Esta investigação identificou diferença nos valores de IgE total com níveis superiores nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama em relação aos controles.

Palavras-chave: câncer de mama; atopia; imunologia; rinite alérgica; asma; dermatite atópica.

ABSTRACT

This population-based case-control study was carried out with the aim of investigating the association between atopic diseases (asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis) and breast cancer. 145 patients with lesions suspicious of breast cancer were selected and divided into cases (cancer diagnosis n=72) and controls (benign diagnosis n=73) after definitive histopathological diagnosis by core biopsy and/or surgery. The patients underwent a clinical diagnosis of atopy (clinical assessment and questionnaire application), peripheral blood sampling and a *prick test* for the main house dust mites, and the results were analysed to assess the presence of an association between atopy and newly diagnosed breast cancer. The normality of the parametric data (IgE levels and eosinophil concentration) was checked with the Kolmogorov Smirnov normality test ($\alpha=0.05$) and the data were presented as arithmetic mean \pm standard deviation of the mean. For all analyses, the confidence interval was 95%, and the difference was significant when the *p-value* was <0.05 . It was found that the mean value of the total IgE dosage in the cancer group was 130.8 kU/L (SD 265.1), while in the control group it was 61.8 kU/L (SD 85.6) with a *p*=0.05. With this investigation, it was concluded that there was a difference in total IgE values with higher levels in patients diagnosed with breast cancer compared to controls.

Keywords: breast cancer; atopy; immunology; allergic rhinitis; asthma; atopic dermatitis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estimativa dos casos de câncer no mundo 2022 X 2050.....	17
Figura 2	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma.....	18
Figura 3	Comparação gráfica da média dos níveis de IgE total entre os grupos....	39
Figura 4	Comparação gráfica da média de eosinófilos (%) entre os grupos	40
Figura 5	Comparação gráfica da média de eosinófilos (nº) entre os grupos.....	40
Figura 6	Comparação gráfica do diagnóstico clínico de atopia entre os grupos.....	41
Figura 7	Comparação gráfica dos resultados do <i>prick-test</i> nos grupos.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária	18
Tabela 2	Classificação conforme BI-RADS®, terminologia e risco de câncer.....	22
Tabela 3	Média das variáveis em ambos os grupos	38
Tabela 4	Características da população do estudo e grupo controle.....	38
Tabela 5	Distribuição das pacientes em relação ao diagnóstico clínico de atopia nos grupos câncer e controle	41
Tabela 6	Distribuição dos resultados do <i>prick-test</i> nos grupos câncer e controle...	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Anticorpo
ACISPES	Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra
ACHO	Anticoncepcional Combinado Hormonal Oral
ACR	American College of Radiology
AOR	Age-adjusted odds ratio
Ag	Antígeno
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APD	Ácaro de Poeira Domiciliar
ARIA	Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
Breg	Linfócito B reguladores
Bt	<i>Blomia tropicalis</i>
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
CDIS	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
CDs	Células dendríticas
CEAE	Centro Estadual de Atenção Especializada
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CI SOE	Carcinoma Invasor sem outra especificação
DA	Dermatite atópica
Df	<i>Dermatophagoides farinae</i>
Dp	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FDA	Food and drug administration
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
G	Gauges
GINA	Global Initiative for Asthma
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2

HF	História familiar
HMTJ	Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confiança
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IFN- γ	Interferon gama
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITA	Imunoterapia com alérgenos
KU/L	kilo unidades por litro
MAT	Microambiente tumoral
MHz	Megahertz
MS/SUS	Ministério da Saúde/Sistema Único de Saúde
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	Odds Ratio
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
TATE	Eosinofilia tecidual associada ao tumor
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
Th	T helper – linfócitos T auxiliares
TH	Terapia Hormonal
Treg	Linfócitos T reguladores
US	Ultrassonografia
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CÂNCER NO MUNDO	16
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL	17
2.3 CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA	18
2.4 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA	19
2.5 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	20
2.6 CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS NOS EXAMES	21
2.7 DIAGNÓSTICO DAS LESÕES SUSPEITAS	22
2.8 ATOPIA	23
2.9 ATOPIA E CÂNCER.....	27
3 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	31
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO ESTUDO.....	32
4.2 COLETA DE AMOSTRA DIAGNÓSTICA DE CÂNCER	33
4.3 COLETA DE DADOS	34
4.4 TESTE DE PUNTURA DE LEITURA IMEDIATA (<i>PRICK-TEST</i>).....	35
4.5 COLETA DE ESPÉCIME CLÍNICO	36
4.6 GRUPOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5 RESULTADOS	38
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICES.....	53
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	53
APÊNDICE B – Orientações pós procedimento de core biopsy.....	57
APÊNDICE C – Questionário de dados epidemiológicos.....	58
APÊNDICE D – Questionário de história de alergia.....	59
ANEXOS	59
ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)	60
ANEXO 2 – Folha de Rosto Plataforma Brasil para pesquisa com seres humanos	65

ANEXO 3 – Declaração de concordância e infraestrutura ACISPES	66
ANEXO 4 – Critérios diagnósticos para Asma – GINA	67
ANEXO 5 – Critérios diagnósticos de Dermatite Atópica – Hanifin y Rajka.....	68
ANEXO 6 – Submissão do artigo em revista.....	69

1 INTRODUÇÃO

Os casos de neoplasia maligna vêm aumentando ao longo dos anos, e o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo. A Organização Mundial da saúde (OMS), através da *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, divulgou recentemente um levantamento dos números de câncer no mundo realizado em 185 países, abrangendo 36 tipos de câncer. Foram registrados quase 20 milhões de casos novos da doença e cerca de 10 milhões de mortes em 2022. Estima-se que 1 em cada 5 pessoas desenvolve câncer durante a vida (“Global cancer burden growing, amidst mounting need for services”, [s.d.]). No Brasil, acompanhando a estimativa mundial, a previsão do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025 é de 704 mil novos casos/ano de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente no país e em todas as regiões brasileiras. Com previsão de 73.610 casos novos a cada ano do triênio, corresponde a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres, sendo a principal causa de morte por neoplasia maligna em mulheres (INCA, 2022).

O câncer de mama é uma doença heterogênea, multifatorial, extremamente complexa, e a compreensão sobre sua biologia teve mudanças fundamentais na última década. Hoje, entendemos que se trata de um conjunto de doenças com diferentes características moleculares que, embora se originem no mesmo tecido epitelial (mamário), apresentam diferentes prognósticos, padrões de recorrência e disseminação, assim como diferentes sensibilidades às diversas terapias disponíveis (Amim et al., 2017). Embora existam fatores de risco bem caracterizados para o câncer de mama, pacientes de risco habitual também desenvolvem a doença, sugerindo a possibilidade da presença de outros fatores ainda indeterminados.

O estilo de vida que levamos através dos hábitos diários, associado ao lugar onde vivemos, influencia diretamente o nosso microbioma (conjunto de todos os microorganismos, bactérias, vírus e fungos que habitam nosso organismo). Dessa forma, ele desempenha um papel fundamental na promoção da saúde, interagindo com a absorção de nutrientes, com o sistema imune e outros processos metabólicos, a fim de manter o equilíbrio imunológico e nos proteger contra alergias e outros grupos de doenças como as doenças autoimunes e câncer. Estudos recentes demonstraram que o microbioma intestinal das mulheres com câncer de mama apresenta algumas

particularidades quando comparado ao de controles saudáveis. Além disso, mostraram uma relação entre o microbioma intestinal e o metabolismo de estrogênio, sugerindo que os micróbios intestinais podem alterar o metabolismo de estrogênio e que mudanças na microbiota podem ter efeito na patogênese do câncer de mama (Chen et al., 2019).

O sistema imune está constantemente trabalhando para manter a integridade e a homeostase do organismo, através do que chamamos de vigilância imunológica. Para isso, lança mão de um sistema complexo, a fim de obter uma resposta eficaz contra os diversos tipos de agressores. Dependendo da forma como nossas células estão sendo agredidas (falta de nutrientes, radiação, exposição a agentes tóxicos, vírus, inflamação...), elas induzem a liberação de mediadores, sinalizando a quebra da fisiologia celular. A partir daí, através da ativação da resposta imune inata (células *natural killers* (NK) e macrófagos) e da resposta imune adaptativa com ativação das células T específicas (linfócitos T reguladores (Treg) e anticorpos), teremos um desfecho que vai depender da integridade e eficácia do sistema imune. Por exemplo, no caso dos tumores: uma célula própria que experimenta a quebra de fisiologia por alguma injúria passa a se apresentar como não própria e é reconhecida pela imunidade inata e adaptativa, podendo ser eficientemente eliminada. Por outro lado, essa célula detectada pode não ser destruída, mas entrar em “dormência”, ficando indetectável por anos, podendo permanecer assim indefinidamente ou, em algum momento, progredir para a progressão celular descontrolada. A progressão tumoral ocorre quando algum evento desencadeia um processo de escape do sistema imune, podendo ser o acúmulo de mutações, a perda da expressão de antígenos relevantes, imunossupressão, inflamação, etc. (Cilibrasi et al., 2021; Schreiber; Old; Smyth, 2011; Zanetti; Mahadevan, 2012). Assim, compreendemos como tudo está interligado: a forma como vivemos e gerenciamos nossas escolhas determina nosso microbioma, influenciando na forma como o nosso sistema imune pode exercer a vigilância imunológica a nosso favor, protegendo-nos mais ou menos contra doenças e agressões, incluindo as neoplasias.

Os processos alérgicos geralmente se caracterizam pela presença de reações imunológicas mediadas pela imunoglobulina E (IgE). Os dados na literatura são inconclusivos quanto ao papel da IgE na promoção ou proteção contra o câncer. Existe a hipótese de que reações mediadas por IgE desempenham um papel na vigilância

imunológica contra o câncer, sugerindo que pessoas alérgicas podem desenvolver uma resposta mediada por IgE contra neoplasias e, conseqüentemente, apresentar diminuição do risco de desenvolvimento da doença. Por outro lado, algumas pesquisas sugerem que as doenças atópicas como rinite alérgica e asma, podem estar associadas ao aumento do risco de câncer, possivelmente devido à estimulação imunológica persistente (Kantor et al., 2019).

Os eosinófilos, que até um tempo atrás eram conhecidos particularmente por seu envolvimento nos mecanismos de atopia e infecções parasitárias, hoje têm mostrado também um possível papel na imunidade antitumoral. São considerados leucócitos multifuncionais que expressam receptores e produzem e liberam várias citocinas e mediadores, participando ativamente tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa. Eosinófilos com efeito citotóxico são encontrados no infiltrado peritumoral de vários tumores sólidos, infiltração conhecida como ETAT – *eosinofilia tecidual associada ao tumor*, que está associada a um prognóstico geralmente bom. Além disso, um mecanismo de toxicidade mediado via IgE de superfície pode estar envolvido, como é observado em alvos parasitários, e a possível participação da IgE com os eosinófilos na citotoxicidade contra células tumorais ainda requer investigação (Gatault et al., 2012). Mastócitos e eosinófilos, que classicamente são associados a distúrbios alérgicos, hoje demonstram papel em outras doenças, incluindo o câncer. Existe uma modulação bidirecional entre eles, e a produção de mediadores decorrentes dessa interação pode ser importante não apenas nas doenças alérgicas, mas também nas doenças inflamatórias e no câncer (Galdiero et al., 2017).

Entendemos, então, que o sistema imune pode ser eficaz em identificar e eliminar células neoplásicas, mas a resposta inflamatória resultante, ao mesmo tempo que destrói elementos estranhos que não são bem-vindos, também causa danos a outros elementos, sendo fundamental o controle da resposta imune para evitar a exacerbação e manutenção desses danos. Após essa fase inicial, segue-se uma fase de imunorregulação, e para ela ocorrer, é necessária a diferenciação dos antígenos próprios dos não próprios, evento conhecido como tolerância imunológica. Este processo imunológico se inicia na medula óssea e no timo, que são os órgãos linfóides primários (tolerância central), onde as células T e B autorreativas são eliminadas por apoptose, com a participação das células T reguladoras inatas. Após este processo de seleção central, os linfócitos selecionados ganham a circulação e migram para a

periferia. A partir daí se inicia a tolerância periférica, que ocorre nos órgãos linfóides secundários através dos linfócitos Treg e Breg induzidos, que passam a produzir fator de crescimento transformador beta (TGF- β) com efeito imunossupressor, levando a uma supressão tanto celular quanto humoral. O microbioma, o meio ambiente e nosso estilo de vida regulam a tolerância periférica, evento crucial para a homeostase e prevenção do desenvolvimento de doenças alérgicas e imunológicas, bem como de neoplasias malignas (Perazzio, 2022).

Na alergia, o sistema imunológico reage exageradamente aos alérgenos, e na presença das interleucinas 4 e 13, produzem respostas Th2 (linfócitos T-helper 2), fazendo com que os linfócitos B produzam IgE ao invés de produzir IgM – fenômeno denominado “*switch de classe*”. As respostas alérgicas são ainda mais amplificadas pela falha no lançamento adequado desses mecanismos imunomoduladores, e a imunoterapia com alérgenos (ITA) pode reestabelecer a tolerância envolvendo Tregs, IL-10, TGF- β e mudança de classe para IgG4 e IgA com ação antiinflamatória. Além da importância na prevenção e tratamento das doenças alérgicas, o entendimento dos mecanismos da ITA também tem permitido encontrar aplicações de diferentes tipos de imunoterapia como por exemplo com biológicos, no tratamento de doenças autoimunes, transplante de órgãos e câncer (Akdis; Akdis, 2014).

Embora no câncer inicial as respostas imunes inatas e adaptativas possam eliminar as células tumorais, como já dito anteriormente, as células iniciadoras do câncer logo instruem as células efetoras imunes infiltradas a adaptarem os fenótipos reguladores. Essas funções de supressão imunológica ativa são acompanhadas do acúmulo de Tregs, células B, células dendríticas (CDs) e macrófagos M2 no microambiente tumoral, o que pode contribuir com mediadores imunorreguladores, como IL-10 ou fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e células B podem expressar IgG4 e IgA alternativas, com tendência para Th2. O aumento de TGF- β e Treg (mediado por IgG4 ao invés de IgE) faz crescer a tolerância ao tumor, facilitando assim seu crescimento, e as próprias células neoplásicas produzem IL-10 proporcionando “competência metastática”. Portanto, embora a tolerância seja útil na ITA, a apresentação de antígenos por CDs tolerantes é prejudicial no câncer, pois pode impedir respostas de células T anti-tumorais. Existem dois tipos de macrófagos envolvidos na resposta imune contra tumores, que apresentam diferentes fenótipos na dependência do microambiente em que se encontram. A presença de macrófagos

M1 no microambiente tumoral, promove supressão dos tumores através de mecanismos de citotoxicidade e imuno estimulação, sendo associados à maior sobrevida de pacientes com câncer por inibirem a progressão tumoral. Por outro lado, os macrófagos M2, promovem a progressão tumoral através da supressão dos macrófagos M1 e da resposta imunológica adaptativa (imunossupressão), além de estimular a angiogênese; sendo assim, sua presença no microambiente tumoral confere um pior prognóstico da doença. Os anticorpos inibidores de checkpoint são medicações imunoterápicas que têm revolucionado o tratamento do câncer nos últimos anos. Através da inibição de pontos de bloqueio do sistema imune, atuam visando diretamente os mecanismos de tolerância de células T, com o objetivo de superar a supressão de células T associadas ao tumor (Jensen-Jarolim et al., 2018).

Portanto, devido à presença de diversas características comuns nas funções de modulação imunológica na alergia e no câncer, este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre alergia e câncer de mama, vislumbrando o complexo mecanismo que envolve a resposta imune ao câncer e à alergia, e que eventualmente pode ou não ter interações ou sinergias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER NO MUNDO

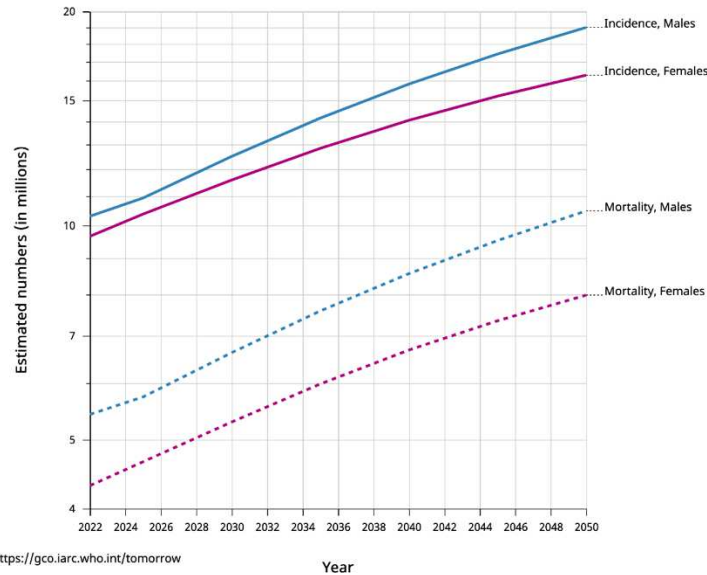
A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) é a agência internacional especializada em saúde pública das Américas e atua como o escritório Regional para as Américas da OMS. De acordo com relatório de 2022, uma em cada seis mortes está relacionada ao câncer, e em torno de 70% das mortes ocorrem em países de baixa e média renda. Cerca de um terço das mortes por câncer se deve aos principais fatores de risco modificáveis: obesidade, alimentação deficiente em frutas e vegetais, alto consumo de álcool, tabaco e sedentarismo (“Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde”, [s.d.]).

Uma análise sistemática da *Global Burden of Disease Study*, mostra que em 2019, no mundo, foram estimados 23,6 milhões de novos casos de câncer, 10 milhões de mortes pela doença e cerca de 250 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade devidos ao câncer, mostrando que, em relação a 2010, houve um aumento de 26,3%, 20,9% e 16,0%, respectivamente. Entre os 22 grupos de doenças e lesões desse estudo, o câncer ficou atrás apenas das doenças cardiovasculares no que diz respeito ao número de mortes e anos de vida perdidos (Kocarnik et al., 2022).

De acordo com a OMS, o câncer de pulmão que em 2021 ficou atrás do câncer de mama feminino, voltou a liderar o ranking como o tipo de câncer mais comumente diagnosticado, com 2,5 milhões de novos casos (12,4%). O câncer de mama aparece em segundo lugar com 2,3 milhões de casos (11,6%), seguido de câncer colorretal com 1,9 milhões (9,6%), de próstata com 1,5 milhões (7,3%) e de estômago com 970 mil casos novos (4,9%). Nas mulheres, o câncer de mama foi o mais comumente diagnosticado, e a principal causa de morte por neoplasia maligna. O *Global Cancer Burden* estima mais de 35 milhões de casos de câncer para 2050 (Figura 1), um aumento de 77% em relação aos 20 milhões de casos em 2022 (“Cancer Today”, [s.d.]; “Global cancer burden growing, amidst mounting need for services”, [s.d.]).

Figura 1 - Estimativa casos de câncer no mundo 2022 X 2050.

Estimated numbers from 2022 to 2050, Males and Females, age [0-85+]
All cancers



Cancer Tomorrow | IARC - <https://gco.iarc.who.int/tomorrow>
Data version : 2022
© All Rights Reserved 2024



Fonte: International Agency for Research on Cancer – IARC, World Health Organization (2024).

A U.S. Breast Cancer Statistics estima que 1 em cada 8 mulheres terá câncer de mama ao longo de suas vidas. A estimativa da *American Cancer Society* para o câncer de mama nos Estados Unidos, em 2024, é de cerca de 310.720 novos casos de câncer invasivo e 56.500 novos casos de carcinoma *in situ* de mama, com previsão de cerca de 42.250 mortes pela doença (Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer?, [s.d.]).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL

De acordo com o INCA (Tabela 1 e Figura 2), o câncer de mama feminino é o mais incidente no país, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS								
	Homens			Mulheres			Total		
	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada
Mama feminina	-	-	-	73.610	66,54	41,89	73.610	66,54	41,89
Próstata	71.730	67,86	55,49	-	-	-	71.730	67,86	55,49
Cólon e reto	21.970	20,78	12,43	23.660	21,41	11,06	45.630	21,10	11,43
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	17,06	12,73	14.540	13,15	9,26	32.560	15,06	10,52
Estômago	13.340	12,63	9,51	8.140	7,36	4,92	21.480	9,94	7,08
Colo do útero	-	-	-	17.010	15,38	13,25	17.010	15,38	13,25
Glândula tireoide	2.500	2,33	1,84	14.160	12,79	6,68	16.660	7,68	4,83
Cavidade oral	10.900	10,30	7,64	4.200	3,83	2,61	15.100	6,99	4,95
Linfoma não Hodgkin	6.420	6,08	4,55	5.620	5,08	3,00	12.040	5,57	3,79
Leucemias	6.250	5,90	4,75	5.290	4,78	3,95	11.540	5,33	4,43
Sistema nervoso central	6.110	5,80	4,56	5.380	4,85	3,80	11.490	5,31	4,33
Bexiga	7.870	7,45	3,96	3.500	3,14	1,58	11.370	5,25	2,75
Esôfago	8.200	7,76	5,46	2.790	2,49	1,43	10.990	5,07	3,38
Pâncreas	5.290	5,00	3,74	5.690	5,15	3,22	10.980	5,07	3,31
Fígado	6.390	6,06	5,18	4.310	3,89	3,14	10.700	4,95	4,29
Pele melanoma	4.640	4,37	2,24	4.340	3,90	1,56	8.980	4,13	1,88
Corpo do útero	-	-	-	7.840	7,08	4,13	7.840	7,08	4,13
Laringe	6.570	6,21	5,07	1.220	1,09	0,72	7.790	3,59	2,68
Ovário	-	-	-	7.310	6,62	5,01	7.310	6,62	5,01
Linfoma de Hodgkin	1.500	1,40	0,84	1.580	1,41	0,78	3.080	1,41	0,75
Outras localizações	41.730	39,49	26,17	33.970	30,69	19,70	75.700	34,99	21,96
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	226,56	185,61	244.160	220,75	154,08	483.590	223,59	169,63
Pele não melanoma	101.920	96,44	-	118.570	107,21	-	220.490	101,95	-
Todas as neoplasias	341.350	323,00	-	362.730	327,96	-	704.080	325,53	-

*População-padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2022).

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2022).

2.3 CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

Entre os diversos tipos de câncer que acometem a mama, o mais frequente é o carcinoma. Trata-se de um tumor originário de células epiteliais do epitélio glandular, que se origina na unidade ducto lobular terminal da mama. Dentre os carcinomas, o

carcinoma invasor sem outra especificação (CI SOE) é o subtipo mais frequente, responsável por cerca de 70% dos casos, seguido pelo carcinoma lobular invasor (10-15%) e depois por outros subtipos menos frequentes (Hanby; Walker, 2004; Weigelt et al., 2010).

Ao contrário dos carcinomas invasores, o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou intraductal é um tipo de carcinoma sem poder metastático, por não invadir a membrana basal. Corresponde a cerca de 15% dos casos de câncer de mama e apresenta ótimo prognóstico (Kada Mohammed et al., 2023).

Além do subtipo histológico, o câncer de mama também é classificado em subtipos imuno-histoquímicos, de acordo com a expressão dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona), com a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER-2), e quantificação do ki-67, uma proteína presente no núcleo da célula tumoral que reflete a multiplicação celular. Desde a 8ª edição, o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) considera o perfil imuno-histoquímico no estadiamento da doença e, junto com os achados histológicos, permite-nos otimizar o planejamento terapêutico (Amim et al., 2017).

2.4 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Estima-se que cerca de 10% dos casos de câncer de mama estejam relacionados a síndromes de predisposição hereditária, causadas por mutações germinativas patogênicas em genes associados ao câncer de mama. O risco de desenvolvimento da doença dependerá do tipo de mutação e sua penetrância (Sessa et al., 2023).

Dessa forma, a grande maioria dos casos de câncer de mama se deve a uma combinação de fatores de risco não hereditários, como etnia, idade, sexo feminino, status hormonal (idade da menarca e menopausa), hábitos alimentares, consumo de álcool, sobrepeso, sedentarismo e uso de terapia hormonal (Ávila-Gálvez et al., 2020). Uma revisão de literatura que analisou 48 estudos, sendo 32 metanálises, observou que alguns alimentos (tais como vegetais, frutas cítricas e cogumelos) e alguns nutrientes (cálcio, folato, lignanas e carotenoides) apresentam associação negativa com o risco de desenvolvimento de câncer de mama, concluindo que a nutrição é um dos maiores fatores modificáveis na qualidade de vida e que escolhas dietéticas

podem afetar a saúde e o risco de desenvolvimento de câncer. Portanto, a aderência a um estilo de alimentação saudável pode estar associada a uma redução significativa do risco de câncer de mama (Buja et al., 2020). Em contrapartida, álcool e terapia hormonal (TH) demonstram associação positiva, aumentando o risco de câncer de mama quanto maiores forem a dose e o tempo de exposição, chegando a mostrar que o risco dobra nas pacientes com TH na pós menopausa há mais de 5 anos quando consomem uma quantidade diária de álcool de 20g ou mais ao dia (Chen, 2002). De acordo com dados da OMS, 36,8% dos casos de câncer de mama na pós menopausa estão associados à obesidade, e um estudo de caso-controle brasileiro mostrou que o aumento da gordura visceral está associado a um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama, tanto na pré quanto na pós menopausa (Godinho-Mota et al, 2018). Nos últimos anos, vários estudos vêm mostrando os benefícios da atividade física na prevenção primária do câncer de mama, e um estudo conduzido pela Universidade de Goiás associou baixa massa muscular e elevada adiposidade abdominal a uma maior chance de desenvolver câncer de mama, sugerindo que a prática de atividade física regular esteja inversamente associada ao câncer de mama (Godinho-Mota et al., 2018).

Embora a etiologia do câncer de mama não seja totalmente conhecida, a compreensão dos fatores de risco modificáveis que podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença é de crucial importância, pois desempenha um papel central na prevenção primária, principalmente através da melhoria do estilo de vida.

2.5 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O rastreamento do câncer de mama consiste na realização de exame periódico, no intuito de fazer a detecção precoce (prevenção secundária). A mamografia é o método de escolha, sendo o único exame que mostrou redução da mortalidade pela doença. Embora sua realização seja consenso, a faixa etária indicada e a periodicidade de realização do exame não o são. No Brasil, temos duas recomendações. O Ministério da Saúde / Sistema Único de Saúde (MS / SUS) recomenda o rastreamento para mulheres dos 50 aos 69 anos através de mamografia bianual, sendo individualizado nas pacientes de alto risco. O Consenso Brasileiro, realizado através da Comissão Nacional de Mamografia, elaborado e periodicamente atualizado pelas entidades que o compõem (Colégio Brasileiro de Radiologia – CBR,

Sociedade Brasileira de Mastologia – SBM e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO), recomenda o rastreamento anual dos 40 aos 74 anos, devendo ser mantido a partir dos 75 anos de idade se a paciente apresenta expectativa de vida maior ou igual a 7 anos. As pacientes de alto risco são conduzidas individualmente baseado na condição que as colocam nesse grupo (Urban et al., 2023).

Nos Estados Unidos, de acordo com um levantamento recente, de 1975 a 2019, a redução da mortalidade por câncer de mama foi decorrente de várias intervenções, principalmente no que se refere a mudanças no tratamento da doença, porém 25% dessa redução deveram-se a intervenções no rastreamento (Caswell-Jin et al., 2024).

2.6 CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS NOS EXAMES

Os achados nos exames de imagem de mama são classificados de acordo com o BI-RADS® - *Breast Image Reporting and Data System: Sistema de Dados e Relatórios de Imagem da Mama*, que consiste em uma padronização da linguagem para a interpretação dos achados de imagem e elaboração dos laudos, desenvolvido pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR®). É um sistema utilizado e adotado em ampla escala internacionalmente, que, além de padronizar a interpretação, estima o risco de câncer e recomenda a conduta mais oportuna para cada categoria com base no risco de câncer de mama (Tabela 2), além de permitir a monitoração dos resultados.

As categorias 4 e 5 correspondem aos exames com achados suspeitos e altamente suspeitos de câncer de mama respectivamente e necessitam investigação histopatológica da lesão, pois apresentam risco de câncer de mama > 2%, não sendo recomendado acompanhamento dessas lesões sem diagnóstico tecidual (D'Orsi, 2013).

Tabela 2 - Classificação conforme BI-RADS®, terminologia e risco de câncer.

CATEGORIA DE AVALIAÇÃO	TERMINOLOGIA EQUIVALENTE APROVADA PELO FDA	RISCO DE CÂNCER	RECOMENDAÇÃO DE CONDUTA
BI-RADS® 0	Exame Incompleto	Indefinido	Requer avaliação adicional por imagem e/ou exame anterior para comparação
BI-RADS® 1	Mamografia Negativa	0%	Seguimento de rotina
BI-RADS® 2	Achados Benignos	0%	Seguimento de rotina
BI-RADS® 3	Achados Provavelmente Benignos	≤ 2%	Controle precoce em 6 meses (lesão há menos de 1 ano) ou seguimento anual
BI-RADS® 4	Achados Suspeitos	4A: > 2 ≤ 10% 4B: 11 – 50% 4C: 51 – 95%	Diagnóstico histopatológico
BI-RADS® 5	Achados Altamente Suspeitos	> 95%	Diagnóstico histopatológico
BI-RADS® 6	Exame com Malignidade Conhecida	100%	Terapia específica ou exérese da lesão quando clinicamente apropriado

Fonte: Elaborada pela autora (2024), adaptado do ACR BI-RADS® (2017).

2.7 DIAGNÓSTICO DAS LESÕES SUSPEITAS

O diagnóstico histopatológico das lesões suspeitas pode ser realizado por meio de biópsia percutânea (core biópsia ou biópsia a vácuo, guiadas por método de imagem) ou exérese (setorectomia diagnóstica), dependendo do tipo da lesão, disponibilidade de recursos e treinamento profissional. A core biópsia, ou biópsia por agulha grossa, é a biópsia percutânea mais comumente realizada para este fim. Em comparação com a excisão cirúrgica, tem a vantagem de ser menos invasiva, com menor custo, mais rápida e acessível, e fornece um diagnóstico histológico de alta acurácia. Além disso, diminui o número de cirurgias de doenças benignas e, quando faz diagnóstico de malignidade, permite um melhor planejamento cirúrgico. Apesar da alta acurácia, sua principal limitação consiste nos resultados falso-negativos e subestimação da doença (Schueller; Schueller-Weidekamm; Helbich, 2008).

Num estudo que avaliou como reduzir as taxas de falsos negativo da core biopsy guiada por US com agulha de 14G, observou-se que a maior parte dos casos

de subestimação se devem a erros técnicos e de amostragem (lesões de difícil visualização, localizadas profundamente na mamas, tecido fibrótico denso), à falha em reconhecer a discordância entre o achado radiológico-histológico, e ao não seguimento apropriado das lesões com diagnóstico de benignidade, evidenciando a necessidade de se adotar técnicas e procedimentos padronizados (Ji et al., 2007). A taxa de resultados falsos negativos foi de 3,7%, com sensibilidade de 96% para o diagnóstico de câncer de mama em um trabalho com 715 pacientes, que avaliou a acurácia da biópsia percutânea com agulha grossa de 14G guiada por US, com seguimento das lesões benignas por pelo menos 2 anos após o diagnóstico, mostrando ser um método seguro e preciso para avaliar lesões que necessitam de diagnóstico histológico (Crystal et al., 2005).

2.8 ATOPIA

O termo “atopia” se refere a uma predisposição hereditária ao desenvolvimento de doenças alérgicas, envolvendo mecanismos de hipersensibilidade. Conforme relatório do Comitê de Revisão de Nomenclatura da Organização Mundial de Alergia de 2003, “atopia” é definida como *“uma tendência pessoal e/ou familiar, geralmente na infância ou adolescência, de ficar sensibilizado e produzir anticorpos IgE em resposta a exposições comuns a alérgenos, geralmente proteínas. Como consequência, essas pessoas podem desenvolver sintomas típicos de asma, rinoconjuntivite ou eczemas”* (Johansson et al., 2004). Apesar das diversas pesquisas, ainda não dispomos de uma “assinatura genética” única e definitiva para atopia. Mesmo que pessoas com IgE elevada sejam consideradas sensibilizadas, não necessariamente são portadoras de uma doença alérgica (Leth-Møller; Skaaby; Linneberg, 2020).

Níveis séricos aumentados de IgE e contagem de eosinófilos estão envolvidos no mecanismo das atopias, assim como a positividade do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*prick-test*) também faz parte do diagnóstico das alergias decorrentes de antígenos específicos. A incidência das doenças alérgicas vem aumentando globalmente nas últimas décadas, ultrapassando o que se espera apenas pelos aspectos hereditários, sugerindo que fatores ambientais estejam envolvidos na sua etiologia. A partir de então, algumas teorias têm sido discutidas e estudadas (Lira; Sarinho, 2022). A *Hipótese da Higiene*, postulada originalmente por

David Strachan, sugere que, quanto maior a exposição a patógenos e infecções na infância, menor a taxa de alergia, ou seja, infecções frequentes, principalmente no início da vida, protegem contra o desenvolvimento de doenças alérgicas (Perkin; Strachan, 2022). Sugere, então, que doenças alérgicas surgem quando o sistema imunológico em desenvolvimento é privado de estimulação de certas partículas microbianas, o que, em parte, se deve a um desequilíbrio entre células T helper tipo 1 (Th1) e tipo 2 (Th2) e suas citocinas. Desde então, várias pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de fundamentar e testar essa teoria, e a hipótese atual é de que as células T regulatórias e citocinas anti-inflamatórias (interleucina 10 e fator transformador beta (TGF- β)) desempenham função protetora contra as doenças alérgicas (Okada et al., 2010). A *Hipótese das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (DOHaD)* discute a importância da epigenética nos primeiros mil dias de vida humana. O efeito epigenético, determinado principalmente por influências no ambiente intrauterino, promove o controle do mecanismo de transcrição genética de forma seletiva, que, quando alterado, pode induzir o desenvolvimento de doenças epigenéticas como doenças inflamatórias e alérgicas (Silveira et al., 2007). A *Hipótese da Biodiversidade*, que teve origem na Finlândia há cerca de 10 anos, defende que o contato com ambientes naturais regula o sistema imunológico e promove proteção contra alergias e doenças inflamatórias, através do enriquecimento do microbioma humano, que é um ecossistema de microorganismos que habitam nosso corpo. A maioria desses micróbios se encontra no intestino, e o desequilíbrio nessa comunidade (disbiose) está associado a diversas doenças como obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal, síndrome metabólica, doenças autoimunes e câncer (Haahtela, 2019).

O sistema imunológico pode responder a muitos antígenos, gerando várias imunoglobulinas (Ig) / anticorpos (Ac), que são glicoproteínas produzidas pelas células plasmáticas em resposta a infecções e presença de antígenos celulares. A imunoglobulina E (IgE), que media a hipersensibilidade tipo I ou reação do tipo imediata, liga-se a receptores de alta afinidade em mastócitos e basófilos, causando reações alérgicas (Vaillant et al., 2024). O valor de IgE total entre 100 e 120kU/L é considerado como o limite superior normal para adultos, embora valores abaixo não excluam atopia ou doenças alérgicas (Wittig et al., [s.d.]). Devido à grande variação nos níveis em indivíduos não alérgicos e em pacientes com diferentes doenças, não

são estabelecidos pontos de corte específicos para definir estados de “IgE alta” e “IgE muito alta”. Alguns estudos definiram valores de IgE de 100-1000kU/L como “alto nível de IgE” e $IgE \geq 1000$ kU/L como “muito alto” (Ferastraoaru; Rosenstreich, 2018a).

Outro marcador envolvido na fisiopatologia das reações de hipersensibilidade tipo I, os níveis de eosinófilos também aumentam nas atopias. Até há alguns anos, eram consideradas células secundárias, mas estudos mais recentes mostram que, além de liberarem mediadores citotóxicos, também participam da regulação da resposta imune através da produção de citocinas Th1 e Th2. Embora questionáveis, os modelos animais indicam um papel bastante benéfico dos eosinófilos nas infecções parasitárias, mas prejudicial nas alergias (Capron; Dombrowicz, 2002). A hipereosinofilia se caracteriza por uma contagem de eosinófilos no sangue >1.500 células/ μ l em pelo menos dois testes consecutivos feitos com intervalo mínimo de 4 semanas. As causas são diversas e incluem doenças alérgicas, parasitoses, leucemias/linfomas e vasculites autoimunes, sendo as duas primeiras as mais comumente identificadas. Os distúrbios alérgicos geralmente estão associados à eosinofilia leve (500-1500 células/ μ l), enquanto valores de eosinófilos acima de 20.000 células/ μ l sugerem distúrbios mieloproliferativos. Os eosinófilos podem causar lesões orgânicas como cardíacas, pulmonares e de pele devido a liberação de produtos granulares, mediadores lipídicos e de citocinas (Costagliola et al., 2020).

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata pela técnica de puntura, também conhecido como *prick-test* ou teste de puntura de leitura imediata, é um teste confirmatório de sensibilização a um alérgeno específico, através da inoculação dérmica de extratos alergênicos padronizados, e se constitui numa das principais ferramentas no diagnóstico de doenças alérgicas mediadas por IgE. Apesar de apresentar um alto grau de correlação com os sintomas, deve ser avaliado no contexto do paciente juntamente com a história clínica, não devendo ser usado isoladamente como diagnóstico de alergia. A medida do diâmetro da pápula formada já é suficiente para diagnóstico, sendo considerado positivo o teste quando maior ou igual a 3mm. Pápulas menores que 3 mm não são significativas, por isso são consideradas negativas em estudos clínicos; contudo, são consideradas positivas em estudos epidemiológicos (Bousquet et al., 2012).

As doenças atópicas são um grupo de condições crônicas, classificadas como distúrbios de hipersensibilidade. Apresentam-se como síndromes clínicas e são representadas pela tríade atópica: asma, rinite alérgica e dermatite atópica.

A asma se caracteriza por uma síndrome clínica que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo, com prevalência, severidade e mortalidade variando globalmente. Dados recentes mostram que, em algumas áreas, a prevalência estabilizou e até diminuiu, enquanto em outras continua aumentando, o que pode ser decorrente da diferença da distribuição dos fatores de risco associados à doença. Nas crianças, é mais comum em meninos; já na idade adulta, é mais comum em mulheres, sugerindo que os hormônios possam ter alguma influência na etiologia de alguns tipos de asma (Stern; Pier; Litonjua, 2020). A Global Initiative for Asthma (GINA), organização independente, composta por especialistas do mundo todo, que disponibiliza diretrizes atualizadas baseadas em evidências, divulgou, no seu relatório *Global Strategy for Asthma - Management and Prevention Updated 2023*, que atualmente, a asma afeta 1 a 29% da população nos diferentes países (GINA, 2023). É uma condição complexa e heterogênea, comumente subdiagnosticada e subtratada, decorrente de interações genéticas e ambientais não totalmente compreendidas, que envolve resposta inflamatória tipo 2, mediada pelo epitélio respiratório e linfócitos T auxiliares tipo 2, estando associada à produção de interleucinas 4, 5 e 14 e células inflamatórias como eosinófilos mastócitos, basófilos, linfócitos Th2 e IgE (Mims, 2015).

Das doenças atópicas, a rinite alérgica é a mais frequente na maioria dos países, e acredita-se que afete cerca de 600 milhões de pessoas no mundo, sendo um problema de saúde pública. Frequentemente está associada a outras comorbidades como sinusite, otite média e principalmente asma, e tem alta prevalência nos países latino-americanos (Baena Cagnani et al., 2009). No Reino Unido, acredita-se que afete cerca de 20% da população (Siddiqui et al., 2022), e, no Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI, a prevalência é de 20% a 30%.

Com uma incidência menor, a dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica de pele, recorrente, que afeta entre 2 e 3% dos adultos. Em torno de 10-30% dos adultos com dermatite atópica desenvolveram a doença na infância e costumam ter histórico de atopia (Angles et al., 2022). Uma revisão sistemática de 2020 com foco em dados do século XXI mostrou que a prevalência em 1 ano de dermatite atópica

diagnosticada por médico variou de 1,2% na Ásia a 17,1% na Europa em adultos. Houve poucos estudos recentes avaliando incidência apenas em adultos, a maioria nos EUA e Europa, mostrando uma carência de dados a respeito da incidência da doença em diferentes continentes (Bylund et al., 2020).

Evidências epidemiológicas sugerem que nem todos os casos de dermatite atópica e asma decorrem de sensibilização atópica. Estudos de associação genética mostraram a disfunção da barreira como a base do mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento dessas doenças, com sensibilização atópica secundária a essa disfunção (Genuneit; Standl, 2022). O termo “exposoma” surgiu em 2005 e corresponde ao total de exposições do indivíduo, da concepção até a morte, não genéticas, incluindo exposições do ambiente, dieta, comportamento e processos endógenos, como envelhecimento, hormônios e processos metabólicos (Vermeulen et al., 2020). A exposição ambiental desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças alérgicas, e nosso ambiente circundante exterior vem sofrendo alterações importantes ao longo dos anos, decorrentes da modernização/urbanização, levando a alterações climáticas, piora da qualidade do ar, mudanças e perda de biodiversidade, alterações nos hábitos alimentares e no microbioma. Alguns desses fatores perturbam as barreiras epiteliais da pele e superfícies mucosas, e essas perturbações têm sido associadas ao aumento da prevalência e gravidade das doenças alérgicas e inflamatórias. A interação entre o epitélio e as células do sistema imunológico, somada ao *crosstalk* com a microbiota e fatores ambientais, faz parte da patogênese dos distúrbios atópicos, incluindo dermatite atópica, rinite alérgica e asma (Celebi Sozener et al., 2022).

2.9 ATOPIA E CÂNCER

Vários estudos têm avaliado a associação entre alergia e risco de câncer. Os mecanismos envolvidos não são completamente conhecidos, e várias teorias tentam justificar se há relação causal entre eles. A *Teoria da Vigilância Imunológica* propõe que as doenças alérgicas protegem o organismo contra o desenvolvimento de tumores, pois o sistema imune “ativado” seria capaz de identificar e combater células malignas de forma mais eficiente. Uma das explicações é que a IgE aumentada decorrente de processo alérgico se liga a antígenos específicos do tumor,

promovendo apoptose celular por meio de citotoxicidade direta, e também por estimular a produção de metabólitos reativos de ácido nítrico. A *Teoria da Profilaxia* sugere que reações alérgicas teriam a capacidade de eliminar profilaticamente toxinas, microorganismos e até partículas ambientais que podem conter substâncias carcinogênicas do nosso organismo; essa hipótese tem suporte em alguns estudos epidemiológicos que mostram redução do risco de câncer cerebral e pulmonar. Por outro lado, a *Teoria da Estimulação Antigênica* apoia uma relação positiva entre a presença de atopia e maior risco de câncer, sugerindo que as condições inflamatórias associadas com as doenças alérgicas podem induzir dano oxidativo, causando mutações nos genes envolvidos no ciclo celular, reparo de dano do DNA e apoptose, aumentando o risco de desenvolvimento de câncer. Outra hipótese, mais recente, propõe que danos e reparos recorrentes associados aos processos inflamatórios crônicos alérgicos podem desviar a resposta dos linfócitos T helper Th1 em direção ao Th2, favorecendo a carcinogênese. Isso se explica pelo fato dos linfócitos Th1 estarem relacionados à supressão tumoral enquanto os Th2 estão envolvidos nas doenças alérgicas e parasitárias. Ou seja, um sistema imune desviado a favor da via Th2, em longo prazo, está associado à supressão do sistema imune que está envolvido na supressão tumoral. Aumento da via Th2 aumenta IL4, 5 e 13 e pode diminuir interferon- γ , IL 12 e 18, que desempenham um papel importante na erradicação tumoral (Josephs et al., 2013; Sherman; Holland; Sherman, 2008).

Uma revisão sistemática com dados de publicações no Pubmed de 1979 a 2018, que avaliou a associação de doenças alérgicas com câncer de mama, observou, na maioria dos estudos, uma alta prevalência de dermatite atópica e rinite alérgica entre os indivíduos com câncer de mama comparado aos controles. Além disso, mostrou um aumento do risco de câncer de mama nos indivíduos com história de atopia usando IgE específica ou *prick-test*. A maioria dos achados não foi estatisticamente significativa; contudo, apesar dos vieses e de outros problemas metodológicos, sugere que as doenças alérgicas podem estar associadas com um aumento de risco de câncer de mama, e que o sistema imune desviado a favor de Th2 pode ter um papel importante nessa associação (Sadeghi; Shirkhoda, 2019).

Um estudo retrospectivo com 11.101 mulheres com câncer de mama, com a hipótese de que a atopia pudesse ter um efeito protetor contra o câncer de mama, comparou a taxa de atopia das pacientes com câncer (grupo do estudo) e sem câncer

(controles: 18.000 pacientes com alergia e sem suspeita de neoplasia maligna de mama). A medida sérica de IgE foi significativamente menor nas pacientes com câncer de mama comparado ao controle ($p=0,002$). Esses resultados podem indicar uma associação inversa entre câncer de mama e baixa frequência de doenças alérgicas mediadas por IgE, sendo possível um papel protetor dessa imunoglobulina no câncer de mama (Božek et al., 2020).

Um outro estudo analisando a prevalência de doenças IgE mediadas em pacientes com câncer de mama, por meio de um questionário de pesquisa e detecção de IgE, não encontrou associação entre elas, mas demonstrou que pacientes com IgE sérica inferior a 32,6UI/ml eram suscetíveis ao câncer de mama (Zhang et al., 2016).

Recentemente, outro novo papel da IgE na vigilância imunológica tumoral foi sugerido por alguns estudos. Em um grande estudo epidemiológico, observou-se que a taxa de malignidade prévia, incluindo câncer de mama, pele, útero, pulmão, próstata e câncer hematológico, foi significativamente maior no grupo com IgE deficiente (definido como níveis abaixo de 2.5 kU/L), em comparação com indivíduos com níveis elevados e muito elevados (Ferastraoaru; Rosenstreich, 2018b). Uma outra revisão também avaliou a correlação dos níveis de IgE ultrabaixos e risco de malignidade. IgE muito baixa ou ausente pode dificultar a vigilância antitumoral, estando essa imunodeficiência relacionada com um maior risco de desenvolvimento de câncer. No entanto, embora o papel antitumoral da IgE e o potencial da terapia baseada em IgE comecem a ser reconhecidos, os mecanismos imunológicos responsáveis pela deficiência de IgE ainda não são compreendidos, e estudos prospectivos mais longos são necessários para avaliar se a IgE ultra-baixa se mostrará como um novo biomarcador em oncologia (Ferastraoaru et al., 2020).

Uma revisão sistemática de 2022 encontrou 12 estudos que analisaram a associação entre IgE e o risco de vários tipos de câncer, no entanto nenhum estudo encontrou associação com câncer de mama ao avaliar IgE total ou IgE específica (Monroy-Iglesias et al., 2022).

Um estudo de coorte foi conduzido com mais de 6 mil pacientes para avaliar a associação entre atopia e risco de câncer utilizando o teste cutâneo – *prick test*. Entre os indivíduos atópicos, não se observou um aumento geral no risco de câncer, mas a incidência de câncer de mama e linfomas foi significativamente maior. No entanto, os

dados não foram suficientes para estabelecer associação entre a atopia e risco de câncer no geral (Eriksson et al., 1995).

Uma meta análise de 2009 mostrou ausência de associação entre alergias ou asma com risco de câncer de mama. Porém, avaliaram mortalidade ao invés de incidência (Vojtechova; Martin, 2009).

Alguns casos controles avaliaram essa associação. No Canadá, um estudo de 2013 avaliou a associação entre alergia e asma com câncer de mama, através de questionário aplicado nos casos (pacientes identificadas a partir dos dados do Registro de casos de câncer de Ontário) e controles (definidos a partir de discagem aleatória de dígitos). Observou-se que a presença de história de alergia pode estar associada a uma discreta redução do risco de câncer de mama (*odds ratio* ajustado por idade (AOR) 0,86 com IC 95% 0,77-0,96), sem diferença em relação ao status menopausal. A asma não foi associada ao risco geral de câncer de mama, no entanto, quando se estratifica pelo status menopausal, parece estar associada à redução de risco nas pacientes na pré-menopausa (Lowcock; Cotterchio; Ahmad, 2013). Outro estudo, com 333 pacientes, que avaliou a associação entre diferentes tipos de doenças alérgicas e câncer de mama através de questionário e níveis de IgE, observou uma significativa redução do risco de câncer de mama nas pacientes com história de asma em comparação com as não asmáticas, tanto na análise univariada ($p=0,0083$), quanto na multivariada ($p=0,035$). A associação entre atopia, definida pelo nível de IgE, e risco de câncer de mama mostrou resultados limítrofes na análise univariada e não significativos na multivariada, sugerindo a necessidade de estudos adicionais com uma amostra maior e aplicação de IgE específica ou *prick-test* (Shirkhoda et al., 2017).

Apesar de os dados serem ambíguos a respeito da associação entre doenças alérgica e câncer de mama, seja como fator promotor ou protetor, não identificamos nenhum estudo com a população brasileira.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

GERAL: Avaliar a possível associação entre atopia e câncer de mama recém diagnosticado.

ESPECÍFICO: Avaliar os seguintes parâmetros para investigar a possível associação entre atopia e câncer de mama:

1. Níveis séricos de IgE total;
2. Contagem de eosinófilos em sangue periférico;
3. Sensibilização alérgica investigada pelo *prick-test*;
4. História e avaliação clínica de Asma, Rinite Alérgica e Dermatite Atópica.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo Observacional de Caso-Controle, com 145 mulheres provenientes de 37 cidades que compõem a macrorregião de Juiz de Fora, Minas Gerais, atendidas no Ambulatório de Mastologia do Centro Estadual de Atenção Especializada da Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra (CEAE/ACISPES).

O estudo foi realizado mediante consulta e consentimento das participantes e iniciado somente após ter sido submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS-JF) SUPREMA, sob o parecer número 5.000.288 (ANEXO 1). Esse parecer foi anexado na Plataforma Brasil juntamente com outros documentos, incluindo a Folha de Rosto para pesquisa com seres humanos (ANEXO 2) e Declaração de Concordância e Infraestrutura emitida pela ACISPES (ANEXO 3). Conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, as pacientes foram recrutadas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A).

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO ESTUDO

Foram utilizados como critérios de inclusão em ambos os grupos:

- Mulheres com 18 anos ou mais;
- Presença de lesão suspeita de câncer de mama ao exame físico ou exame de imagem classificado como categoria BI-RADS® 4 e 5;
- Ter sido submetida a biópsia percutânea por agulha grossa guiada por US.

Não foram incluídas em nenhum dos grupos:

- Pacientes já tratadas de câncer em qualquer sítio;
- Pacientes com diagnóstico atual de câncer em qualquer outro sítio;
- Gestantes;
- Pacientes em uso de imunossupressores.

Não foram incluídas no grupo câncer:

- Pacientes que já tenham sido submetidas a qualquer tipo de tratamento para o câncer de mama recém-diagnosticado (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, endocrinoterapia e imunoterapia);

- Pacientes com doença metastática ao diagnóstico (estadio clínico IV).

Foram utilizados como critérios de exclusão:

- Não consentimento da participação no estudo ou a não assinatura do TCLE;
- Pacientes com doença infecciosa no momento da coleta dos exames laboratoriais;
- Pacientes com uso de anti-histamínico na última semana prévia ao teste de puntura de leitura imediata (*prick-test*).

4.2 COLETA DE AMOSTRA DIAGNÓSTICA DE CÂNCER

As lesões suspeitas de câncer de mama foram submetidas a avaliação histopatológica através de biópsia percutânea por agulha grossa (*core biopsy*) guiada por US. As biópsias percutâneas foram realizadas em nível ambulatorial, nas dependências da ACISPES, em sala própria, por equipe composta por mastologista, técnica de enfermagem, residente de mastologia e digitador, como já estabelecido na rotina do serviço, no período de outubro de 2022 a dezembro 2023. As pacientes foram submetidas a ultrassonografia direcionada da mama em aparelho da marca Mindray® modelo DC – 30, utilizando-se sonda linear de 10MHz de frequência. Após escolha do melhor local da punção e assepsia com álcool etílico 70%, foi realizada anestesia local com xylocaína a 2%, sem vasoconstritor; colocação de luvas e campos estéreis e confecção de pequena incisão com lâmina de bisturi nº 11 no local da anestesia; introdução de agulha estéril de uso único, marca Histo®, acoplada a disparador dedicado da mesma marca; e realização do procedimento de biópsia percutânea com coleta de em média 5 fragmentos da lesão sob visualização ultrassonográfica contínua. Os fragmentos obtidos foram acondicionados em frasco contendo formol tamponado a 10% e enviados para ao laboratório de patologia para análise e diagnóstico tecidual. Após o procedimento, foi realizado curativo compressivo no local, e a paciente foi liberada com orientações por escrito (APÊNDICE B) quanto ao retorno com o resultado do exame e cuidados pós procedimento, incluindo aplicação de gelo local para minimizar a formação de hematoma e uso de analgésicos se necessário.

4.3 COLETA DE DADOS

Todas as pacientes participantes (casos e controles, divididas após resultado histopatológico definitivo das lesões) foram submetidas a avaliação clínica de atopia pela equipe de médicos especialistas em Alergia e Imunologia Clínica do Ambulatório do CEAE/ACISPES, concomitantemente com a aplicação de questionários pelos pesquisadores.

A avaliação clínica baseou-se:

- 1) nos critérios do *Global Initiative for Asthma* – GINA, para asma (ANEXO 4);
- 2) nos critérios do relatório do Simpósio *Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma* – ARIA, para rinite alérgica;
- 3) nos critérios diagnósticos de Hanifin & Rajka para dermatite atópica (ANEXO 5).

Foi utilizado um questionário para coleta de dados demográficos e história clínica (APÊNDICE C), incluindo: idade, estado civil, profissão, grau de instrução, índice de massa corporal, idade da menarca, uso de anticoncepcional oral, paridade, idade da primeira gestação, amamentação, status menopausal, idade da menopausa, história familiar de câncer de mama e ovário, tabagismo ativo e passivo e atividade física.

Um outro questionário foi utilizado para coleta de informações clínicas e presença de sintomas alérgicos (APÊNDICE D). As pacientes foram diagnosticadas como tendo história de alergia se (Shirkhoda et al., 2017):

- 1) tivessem diagnóstico médico de asma, rinite alérgica ou dermatite atópica ou
- 2) completassem critérios de diagnóstico baseado no *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire, rationale and methods* (Asher et al., 1995):

- ASMA foi definida como positiva apenas se a paciente respondeu SIM para uma das seguintes perguntas: “*Você teve sibilos ou chiado no peito nos últimos 12 meses?*” ou “*Um médico alguma vez lhe disse que você tinha alergia respiratória?*”

- RINITE ALÉRGICA foi considerada positiva apenas se a paciente respondeu SIM para ambas as perguntas: “*Nos últimos 12 meses você teve problemas com espirros, coriza ou nariz entupido quando não estava resfriado ou gripado?*” e “*Nos últimos 12 meses esse problema no nariz foi acompanhado de coceira e lacrimejamento nos olhos?*”.

- DERMATITE ATÓPICA foi considerada positiva apenas se a paciente respondeu SIM para ambas as perguntas: “Você teve erupção na pele com coceira em algum momento nos últimos 12 meses?” e “Essa erupção cutânea com coceira em algum momento afetou as dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, sob as nádegas ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos?”

4.4 TESTE DE PUNTURA DE LEITURA IMEDIATA (PRICK-TEST)

O *prick-test* realizado pela equipe de médicos especialistas em Alergia e Imunologia Clínica do Ambulatório do CEAE/ACISPES testou os três principais ácaros de poeira domiciliar (APD): *Dermatophagoides Pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides Farinae* (Df) e *Blomia Tropicalis* (Bt), utilizando extratos padronizados da IPI ASAC Brasil®.

Após orientação a respeito do procedimento, foi realizado o teste cutâneo de acordo com a técnica modificada por Pepys (Pepys, 1975), o qual se inicia realizando assepsia da superfície volar do antebraço da paciente com álcool 70% e identificando com caneta os locais das punturas referentes a cada ácaro a ser testado, bem como os locais dos controles positivo (solução de cloridrato de histamina a 9%) e negativo (solução salina), sempre obedecendo uma distância mínima de 2cm entre os locais, a fim de evitar contaminação cruzada e testes falso positivos. Aplica-se 1 gota do extrato de cada ácaro a ser testado e dos controles na superfície da pele em cada local previamente identificado. Com uma lanceta estéril, perfura-se a pele perpendicularmente através das gotas, para permitir que o antígeno presente no extrato e as substâncias dos controles cheguem até as camadas superficiais da epiderme. Uma lanceta nova é utilizada a cada puntura, para evitar contaminação cruzada. Após 15 a 20 minutos, é feita a leitura, e, quando constatada a formação de pápula, esta é medida em milímetros, utilizando-se régua milimetrada. Para o controle negativo não se espera reação cutânea, enquanto o controle positivo deve levar à formação de pápula em média entre 2 e 7mm (Bousquet et al., 2012; Pereira; Araújo, 2022).

O resultado do teste é considerado positivo quando a média entre os dois diâmetros perpendiculares da pápula (incluindo o pseudópodo) for maior ou igual a 3

mm (Bernstein et al., 2008). Os resultados dos testes foram registrados em prontuário para posterior análise e correlação com demais dados.

4.5 COLETA DE ESPÉCIME CLÍNICO

A coleta de sangue periférico foi realizada por técnica de enfermagem treinada, de acordo com a rotina já estabelecida no serviço. O material foi coletado de vaso do dorso da mão ou cubital/antebraço, não coincidindo com o membro onde foi realizado o *prick-test*. Para cada paciente, foram coletados 24ml de sangue, em 4 tubos com gel separador VACUETTE® de 5ml CAT 13x100 tampa vermelha, e 1 tubo EDTA VACUETTE® 4ml com aditivo K2 13x75 tampa roxa. Os tubos VACUETTE® são tubos de plástico com vácuo calibrado para aspiração de volumes exatos. Os tubos, as concentrações e proporções de volume de sangue/aditivo, bem como as tolerâncias permitidas, estavam de acordo com os requisitos e recomendações da norma internacional ISO 6710. O material foi armazenado em caixa térmica resfriada até o final da coleta e, em seguida, encaminhado ao laboratório da ACISPES no Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus (HMTJ), para processamento e análise da IgE total pelo método de quimioluminescência e contagem de eosinófilos.

4.6 GRUPOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

As pacientes foram divididas em dois grupos após o resultado anatomopatológico definitivo das lesões. Grupo controle – 73 pacientes com exame anatomopatológico de alteração benigna da mama, e grupo câncer – 72 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama invasor ou *in situ*. Pacientes com diagnóstico de “ausência de malignidade” na core biópsia, divergente em relação aos exames de imagem da mama, foram submetidas a exérese completa da lesão (setorectomia diagnóstica) para confirmação diagnóstica.

A normalidade dos dados paramétricos (níveis de IgE e concentração de eosinófilos) foi verificada com o *Teste de normalidade Kolmogorov Smirnov* ($\alpha=0.05$). Os dados foram apresentados em média aritmética \pm desvio padrão da média. A diferença bicaudal entre os níveis de IgE e concentração de eosinófilos (UI/ml) em relação à presença e ausência de câncer e a diferença entre a porcentagem de

eosinófilos em relação a presença e ausência de atopia foram testadas através do Teste T com correção de Welch's.

A presença (positividade) e ausência (negatividade) do diagnóstico e a presença e ausência de câncer foi apresentada por distribuição de frequência simples.

Para todas as análises o intervalo de confiança foi de 95%, e a diferença significativa quando o valor de $p < 0,05$. Para as análises estatísticas foi utilizado o Software GraphPad Prism 8.4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

5 RESULTADOS

A média de idade das pacientes, da menarca e menopausa, amamentação e IMC, em ambos os grupos, está representada abaixo, na Tabela 3. Não houve diferença estatisticamente significativa dessas variáveis comparando-se os grupos.

Tabela 3 - Média das variáveis em ambos os grupos.

Variável (média)	Grupo câncer	Grupo controle
Idade (anos)	56,7	48,2
Menarca (anos)	12,7	11,9
Menopausa (anos)	50,6	48,56
Amamentação (meses)	31,9	30,6
IMC (Kg/m ²)	28,9	28,4

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

A Tabela 4 traz as características da população do estudo. Houve 1 perda de questionário de dados demográficos no grupo do estudo e 2 perdas no grupo controle.

Tabela 4 - Características da população do estudo e grupo controle.

Variáveis	Casos (71)*		Controles (71)**	
	N	%	N	%
Estado Civil				
Solteira	19	26,7	33	46,5
Casada	33	46,5	29	40,8
Divorciada	7	9,9	6	8,5
Viúva	12	16,9	3	4,2
Moradia				
Zona urbana	62	87,3	57	80,3
Zona rural	9	12,7	14	19,7
Uso de ACHO				
Sim	57	80,3	51	71,8
Não	14	19,7	20	28,2
Amamentação				
Sim	47	66,2	42	59,2
Não	24	33,8	29	40,8
História familiar positiva				
Câncer de Mama	27	38,0	28	39,4
Câncer de Ovário	5	7,0	2	2,8
Tabagismo				
Ativo	10	14,1	13	18,3
Passivo	14	19,7	17	23,9

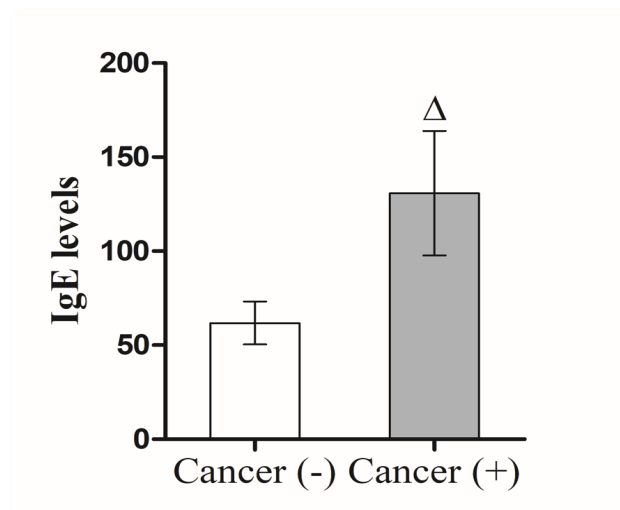
Exercício Físico				
Não pratica	17	23,9	22	30,1
Sim	54	76,0	49	69,0
< 100 min/sem	39	72,2	30	61,2
100-300 min/sem	10	18,5	11	22,5
> 300 min/sem	5	9,3	8	16,3

* 1 perda questionário dados demográficos ** 2 perdas questionário dados demográficos

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

O valor médio da dosagem de IgE total no grupo câncer foi de 130,8 kU/L (DP 265,1) e no grupo controle 61,8 kU/L (DP 85,6) apresentando significância estatística pelo teste F, com $p=0,05$ (Figura 3).

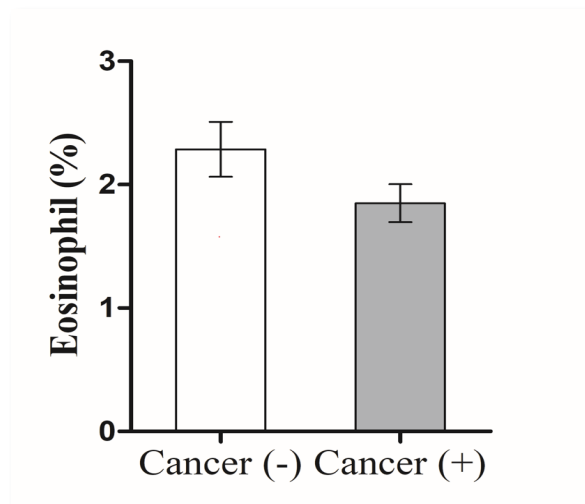
Figura 3 – Comparação gráfica da média dos níveis de IgE total entre os grupos.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

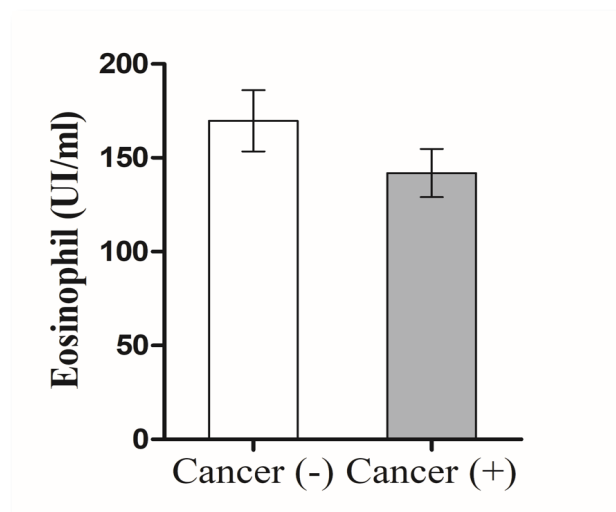
A média da porcentagem de eosinófilos em relação aos leucócitos totais no grupo câncer foi de 1,85% (DP 1,3%) e no grupo controle 2,29% (DP 1,85%) com $p=0,10$ (Figura 4). A contagem de eosinófilos em números absolutos, em relação aos leucócitos totais no grupo câncer foi $141,9\text{mm}^3$ (DP $109,6\text{mm}^3$) e no grupo controle $169,7\text{mm}^3$ (DP $137,6\text{mm}^3$), com $p=0,18$ (Figura 5). Portanto, na nossa amostra, não houve um resultado estatisticamente significativo para eosinófilos entre os grupos.

Figura 4 – Comparação gráfica da média de eosinófilos (%) entre os grupos.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 5 – Comparação gráfica da média de eosinófilos (nº) entre os grupos.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Nós obtivemos uma taxa de atopia um pouco acima do esperado para a população geral, com 42% das pacientes apresentando critérios clínicos diagnósticos para asma, rinite alérgica e/ou dermatite atópica. 29 das 71 pacientes do grupo câncer (40,8%) apresentaram critérios clínicos de atopia, enquanto 31 das 72 pacientes do grupo controle (43%) foram consideradas atópicas pelos mesmos critérios (Tabela 5 e Figura 6).

A investigação entre a possível associação entre as distribuições de frequências da presença e ausência de câncer com presença e ausência de atopia identificada através de questionário, foi testada através do teste qui-quadrado, não mostrando diferença estatística entre os grupos (teste qui-quadrado de 0,919).

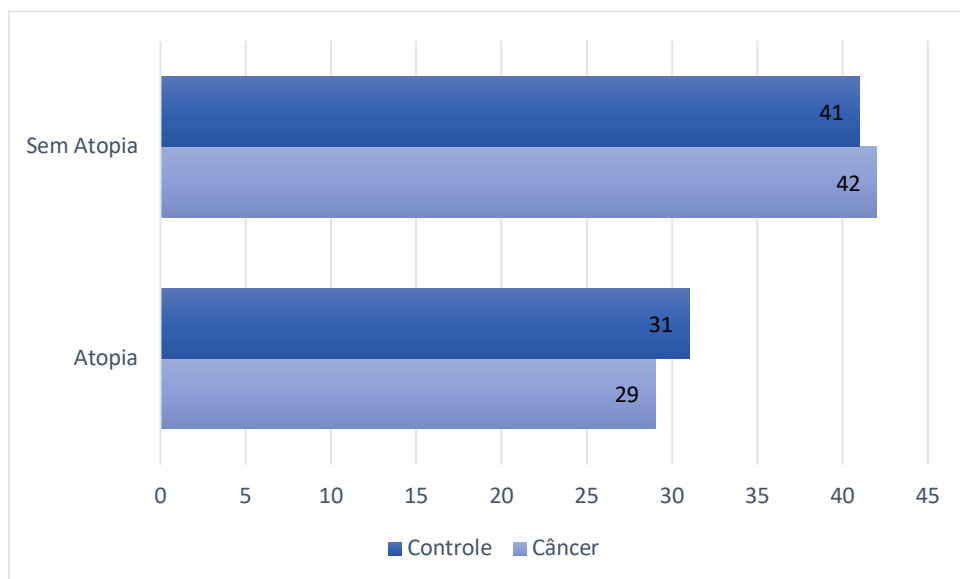
Tabela 5 - Distribuição das pacientes em relação ao diagnóstico clínico de atopia nos grupos câncer e controle.

	Câncer	Controle	Total
Com atopia	29	31	60
Sem atopia	42	41	83
Total	71	72	143*

* 2 perdas de prontuário (uma em cada grupo).

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Figura 6 – Comparação gráfica do diagnóstico clínico de atopia entre os grupos.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Na nossa amostra, 29,7% das pacientes apresentaram *prick-test* positivo para pelo menos um dos três ácaros testados, sendo 22 pacientes (30,5%) no grupo câncer e 21 pacientes (28,8%) no grupo controle (Tabela 6 e Figura 7). A investigação entre a possível associação entre as distribuições de frequências da presença e ausência de câncer com resultado negativo e positivo do *prick-test* não mostrou diferença

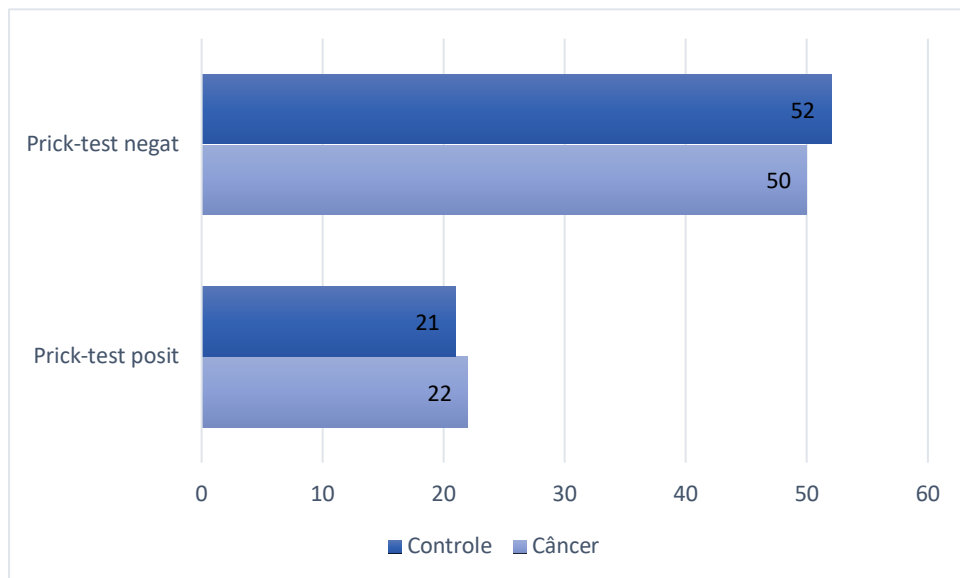
estatística entre os grupos, não se podendo inferir associação após análise do teste qui-quadrado (0,898).

Tabela 6 – Distribuição dos resultados do *prick-test* nos grupos câncer e controle.

	Câncer	Controle	Total
Prick-test posit	22	21	43
Prick-test negat	50	52	102
Total	72	73	145

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Figura 7 – Comparação gráfica dos resultados do *prick-test* nos grupos.



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

6 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos que avaliaram a associação de câncer com atopia envolvem níveis de IgE. A literatura revelou-se ampla e os achados, ambíguos a respeito do seu papel como fator promotor ou protetor na carcinogênese. Zhang *et al.*, em 2016, demonstraram que pacientes com IgE sérica inferior a 32,6UI/ml eram

suscetíveis ao câncer de mama (Zhang et al., 2016). Esse dado é corroborado por Bozek *et al*, em 2020, num estudo retrospectivo que identificou uma medida sérica de IgE significativamente menor nas pacientes com câncer de mama comparado ao controle (p 0,002), indicando uma associação negativa entre câncer e níveis de IgE (Božek et al., 2020).

Petridou *et al*. avaliaram os níveis de IgE específica num estudo de caso controle em uma população grega, e os resultados mostraram que o nível sérico de IgE pode estar positivamente associado com câncer de mama, mas não se evidenciaram relações fortemente positivas ($p=0,07$) (Petridou, 2007). Esse resultado se alinha ao encontrado em nosso estudo, com um “ p ” margeando a significância estatística.

Wang *et al*. investigaram a relação entre doenças alérgicas, IgE e os riscos de câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pulmão e câncer colorretal, mostrando que não houve aumento estatisticamente significativo no risco de câncer de mama (OR=1,20, IC 95%=0,87– 1,66) (Wang et al., 2006).

Os estudos mostram que a relação entre IgE e câncer da mama ainda não está clara, e os resultados contraditórios podem ser devidos à influência de inúmeros fatores, incluindo imunológicos, que podem interferir nos resultados. Um diferencial entre nosso estudo e os demais, é que nossas pacientes tiveram a IgE dosada previamente a qualquer tratamento oncológico, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, endocrinoterapia ou terapia alvo, que podem causar imunossupressão podendo, eventualmente, interferir direta ou indiretamente nos níveis de IgE. Ser o único estudo, que identificamos na literatura, sem influência de tratamento oncológico prévio à coleta dos exames, pode ter gerado mais fidedignidade e clareza da relação entre os resultados e a possível associação entre doenças atópicas e câncer de mama.

O aumento dos níveis de IgE nas pacientes com câncer pode configurar um fator de risco para o desenvolvimento da doença ou refletir alterações no organismo decorrentes do câncer. Este estudo não é capaz, pelo seu desenho metodológico, de identificar o motivo do aumento dos níveis da IgE nessas pacientes; se essa alteração é causa, ou consequência da neoplasia. É possível que a IgE exerça um efeito sobre o câncer, semelhante ao que ocorre nas doenças atópicas clinicamente manifestas, que cursam com aumento dessa imunoglobulina. Os avanços na compreensão dos

mecanismos imunológicos envolvidos na carcinogênese podem fornecer mais pistas sobre o real papel da IgE no risco de câncer de mama.

Alguns poucos estudos avaliaram os níveis dos eosinófilos no câncer de mama, tanto no microambiente tumoral quanto em sangue periférico. Em geral, sabemos que possuem funções antitumorais ou protumorais, de acordo com sinais de ativação no microambiente tumoral (Gatault et al., 2012). Sabemos também que a presença de eosinofilia não é exclusiva de processos atópicos, porém é um marcador de atopia. A razão de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos já foi descrita como associada a desfecho clínico de paciente de câncer de mama (Koh et al., 2015), porém não identificamos, na nossa base de busca, estudos com desenho semelhante ao nosso, avaliando a associação entre os níveis de eosinófilos e câncer de mama. Em nosso estudo, não foi encontrada associação entre os níveis de eosinófilos e a razão eosinófilos/leucócitos totais com o câncer. Mesmo sendo uma nova vertente de estudos, o papel dos eosinófilos periféricos como fator de risco ou proteção para o câncer de mama ainda carece de mais estudos.

O teste de puntura de leitura imediata pode ser uma ferramenta importantíssima no diagnóstico de doenças alérgicas, mas não deve ser utilizado como método isolado, e poucos trabalhos na literatura usaram o *prick-test* como diagnóstico de atopia para investigar associação com câncer de mama. Eriksson *et al.*, em corte de mais de 6 mil pacientes, também não identificou associação entre câncer de mama e atopia através de realização de *prick-test* (Eriksson et al., 1995). Um outro estudo australiano, também utilizando *prick-test* como parâmetro diagnóstico de atopia, com a mesma técnica que utilizamos no nosso estudo, também não encontrou associação entre atopia e câncer de mama (Talbot-Smith et al., 2003). Além de escassos, os estudos de *prick-test* e câncer de mama diferem em relação aos alérgenos testados, devido à sua heterogeneidade em cada país ou região, podendo ser um viés quando comparamos os resultados. De qualquer forma, todos os estudos que encontramos são concordantes com os nossos resultados, mostrando uma possível não associação de atopia em teste cutâneo e câncer. Portanto, o *prick-test*, por ser um teste confirmatório de sensibilização a um alérgeno específico, pode não ser um bom marcador de atopia como método isolado na tentativa de se investigar a associação com câncer de mama.

Em relação ao diagnóstico clínico e questionário, os estudos existentes são muito heterogêneos em relação à metodologia aplicada. Kantor *et al.*, após análise multivariada, relataram resultado semelhante ao nosso, em que a história de doenças alérgicas não foi associada ao risco de câncer de mama (HR: 1,01; 95% IC: 0,84; 1,23), e, embora a asma tenha sido associada a uma redução de 18% no risco de câncer de mama, esse resultado não foi estatisticamente significativo (HR: 0,82; 95% IC: 0,63; 1,05) (Kantor et al., 2019).

Em contrapartida, um estudo de caso-controle populacional, realizado em Ontário/Canadá, onde as pacientes responderam a questionários via e-mail, com a utilização de parâmetros mais simplificados de perguntas, encontrou resultados que sugerem que uma história de alergia ou rinite pode estar associada a uma pequena redução no risco de câncer de mama em mulheres na pré menopausa (AOR = 0,72, IC 95% 0,54–0,97) (Lowcock; Cotterchio; Ahmad, 2013).

As grandes limitações dos estudos que utilizaram questionários clínicos como diagnóstico de alergia para verificar associação com câncer de mama foram a subjetividade do questionário simplificado, o fato de os dados serem provenientes de prontuários, e de muitos estudos utilizarem o autorrelato de alergia como critério diagnóstico, além de muitos deles terem realizado a coleta das informações por e-mail. Em nosso estudo, houve o cuidado de o questionário diagnóstico de alergia ter sido aplicado por médicos habilitados de forma presencial, concomitantemente com a avaliação clínica baseada nos critérios diagnósticos definidos por diretrizes dos principais guidelines de doenças atópicas.

7 CONCLUSÃO

Pacientes com câncer de mama recentemente diagnosticado mostraram níveis séricos superiores de IgE total, comparado aos níveis encontrados nos controles saudáveis.

Levantamos a hipótese de que o aumento da IgE pode ser explicado pela sua importância na resposta imune contra o câncer, visto que não houve associação entre diagnóstico clínico de atopia, níveis de eosinófilos e sensibilização alérgica alérgeno-específica medido através de *prick-test*, com maior risco de câncer de mama. Pelo nosso estudo não é possível concluir se o aumento dos níveis séricos é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama ou se reflete alterações decorrentes do câncer.

Por fim, mais estudos sobre o papel da IgE no câncer de mama são necessários para um melhor entendimento da complexa relação dos mecanismos imunológicos e carcinogênicos decorrentes das alterações dessa imunoglobulina.

REFERÊNCIAS

- AKDIS, M.; AKDIS, C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 133, n. 3, p. 621-631, 2014.
- AMIM MAHUL B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. *In: AJCC Cancer Staging Manual*, [s.l.] Springer International Publishing, 2017.
- ANGLES, M. V. *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in adults. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 1, p. 107=109, 1 jan. 2022.
- ASHER, M. I. *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483-491, 1 mar. 1995.
- ÁVILA-GÁLVEZ, M. Á. *et al.* Dietary phenolics against breast cancer. A critical evidence-based review and future perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, MDPI AG, 2 ago. 2020.
- BAENA CAGNANI, C. E. *et al.* Allergic rhinitis update and its impact in asthma (ARIA 2008): The Latin American perspective. **Revista Alergia Mexico**, v. 56, n. 2, p. 56-63, 2009.
- BERNSTEIN, I. L. *et al.* Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 100, n. 3, supl. 3, 2008.
- BOUSQUET, J. *et al.* Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. **Allergy**, v. 67, n. 1, p. 18-24, jan. 2012.
- BOŽEK, A. *et al.* Can atopy have a protective effect against cancer? **PLoS ONE**, v. 15, n. 2, 2020.
- Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer?** Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>. Acesso em: 31 jan. 2024.
- BUJA, A. *et al.* Breast cancer primary prevention and diet: an umbrella review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 13, p. 1-54, 1 jul. 2020.
- BYLUND, S. *et al.* Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. **Acta Dermato-venereologica**, v. 100, n. 12, p. 320-329, 2020.
- CÂNCER - OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 31 jan. 2024.

CANCER TODAY. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en>. Acesso em: 12 fev. 2024.

CAPRON, M.; DOMBROWICZ, D. Eosinophils, parasites and allergy: from the biological to the clinical. **Journal de la Societe de biologie**, v. 196, n. 1, p. 23-28, 2002.

CASWELL-JIN, J. L. *et al.* Analysis of breast cancer mortality in the US - 1975 to 2019. **JAMA**, v. 331, n. 3, p. 233-241, 16 jan. 2024.

CELEBI SOZENER, Z. *et al.* Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, John Wiley and Sons Inc, 1 maio 2022.

CHEN, J. *et al.* The microbiome and breast cancer: a review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 178, p. 493-496, 2019.

CHEN, W. Y. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 137, n. 10, p. 798, 19 nov. 2002.

CILIBRASI, C. *et al.* Reconstituting immune surveillance in breast cancer: molecular pathophysiology and current immunotherapy strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, MDPI, 1 nov. 2021.

COSTAGLIOLA, G. *et al.* Practical approach to children presenting with eosinophilia and hypereosinophilia. **Current Pediatric Reviews**, v. 16, n. 2, p. 81-88, 15 nov. 2020.

CRYSTAL, P. *et al.* Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 33, n. 2, p. 47-52, 2005.

D'ORSI, C. J. S. E. M. E. M. E. *et al.* **ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system**. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.

ERIKSSON, N. E. *et al.* A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. **Allergy**, v. 50, n. 9, p. 718-722, 1995.

FERASTRAOARU, D. *et al.* Allergo oncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer - a position paper of the european academy of allergy and clinical immunology (EAACI). *Clinical and Translational Allergy*. **BioMed Central**, 17 jul. 2020.

FERASTRAOARU, D.; ROSENSTREICH, D. IgE deficiency and prior diagnosis of malignancy: Results of the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 121, n. 5, p. 613-618, 1 nov. 2018.

GALDIERO, M. R. *et al.* Bidirectional mast cell-eosinophil interactions in inflammatory disorders and cancer. **Frontiers in Medicine**, v. 4, jul. 2017.

GATAULT, S. *et al.* Involvement of eosinophils in the anti-tumor response. **Cancer Immunol Immunother**, v. 61, p. 1527-1534, 2012.

GENUNEIT, J.; STANDL, M. Epidemiology of allergy: natural course and risk factors of allergic diseases. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 268, p. 21-27, 2022.

GLOBAL cancer burden growing, amidst mounting need for services.

Disponível em: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>. Acesso em: 12 fev. 2024.

GODINHO-MOTA, J. C. M. *et al.* Abdominal adiposity and physical inactivity are positively associated with breast cancer: a case-control study. BioMed Research International. **Anais Hindawi Limited**, 2018.

GODINHO-MOTA, J. C. M. Visceral adiposity and insulin resistance increase the risk of breast cancer: a case-control study. **Nutrición Hospitalaria**, 10 maio 2018.

HAAHTELA, T. A biodiversity hypotesis. **Allergy**, v. 74, n. 8, p. 1445-1456, 2019.

HANBY, A. M.; WALKER, C.; TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P: Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. **Breast Cancer Research**, v. 6, n. 3, p. 133, 31 jun. 2004.

INCA. **Estimativa 2023**: incidência do câncer no Brasil. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 31 jan. 2024.

JENSEN-JAROLIM, E. *et al.* Allergo-oncology: opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. **Allergy**, v. 73, n. 2, p. 328-340, 5 fev. 2018.

JI, H. Y. *et al.* Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. **Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 27, n. 1, p. 79-94, 2007.

JOHANSSON, S. G. O. *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004.

JOSEPHS, D. H. *et al.* Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 43, n. 43, p. 1110-1123, 2013.

JUSTIZ VAILLANT, A. A. *et al.* **Immunoglobulin**. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet], 2024.

KADA MOHAMMED, S. *et al.* Prognosis of local invasive relapses after carcinoma in situ of the breast: a retrospective study from a population-based registry. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 197, n. 2, p. 377-385, 1 jan. 2023.

KANTOR, E. D. *et al.* Allergies and asthma in relation to cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 28, n. 8, p. 1395-1403, 28 ago. 2019.

KOCARNIK, J. M. *et al.* Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019. **JAMA Oncology**, v. 8, n. 3, p. 420, 1 mar. 2022.

KOH, C.-H. *et al.* Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer, v. 113, 2015.

LETH-MØLLER, K. B.; SKAABY, T.; LINNEBERG, A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. **Allergy**, v. 75, n. 3, p. 660-668, 1 mar. 2020.

LIRA, G. V. de A. G.; SARINHO, E. S. C. Hipótese da higiene, DOHaD e biodiversidade. In: SOLÉ, D.; ROSÁRIO-FILHO, N. A.; RUBINI, N. DE P. M. (Eds.). **Compêndio de alergia e imunologia clínica: do básico à prática clínica**. São Paulo: Editora dos Editores, 2022. p. 109-117.

LOWCOCK, E. C.; COTTERCHIO, M.; AHMAD, N. Association between allergies, asthma, and breast cancer risk among women in Ontario, Canada. **Cancer Causes and Control**, v. 24, n. 5, p. 1053-1056, maio 2013.

MIMS, J. W. Asthma: Definitions and pathophysiology. **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 5, p. S2-S6, 1 set. 2015.

MONROY-IGLESIAS, M. J. *et al.* **Antibodies as biomarkers for cancer risk: A systematic review**. **Clinical and Experimental Immunology**. Oxford University Press, 1 jul. 2022.

OKADA, H. *et al.* The “hygiene hypotesis” for autoimmune and allergic diseases: An update. **Clin Exp Immunol**, v. 160, n. 1, p. 1–9, 2010.

PEPYS, J. Skin testing. **Br J Hosp**, v. 14, p. 412, 1975.

PERAZZIO, S. F. Tolerância imunológica e autoimunidade. In: SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; RUBINI, N. de P. M. (Eds.). **Compêndio de alergia e imunologia clínica: do básico à prática clínica**. São Paulo: Editora dos Editores, 2022. p. 89-97.

PEREIRA, V. A. R.; ARAÚJO, L. M. L. Testes cutâneos de leitura imediata. In: SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; RUBINI, N. DE P. M. (Eds.). **Compêndio de alergia e imunologia clínica: do básico à prática clínica**. 1ª ed. São Paulo: Editora dos Editores, 2022. v.1, p. 581-587.

PERKIN, M. R.; STRACHAN, D. P. The hygiene hypothesis for allergy – conception and evolution. **Frontiers in Allergy**, v. 3, 2022.

- PETRIDOU, E. T. *et al.* Breast cancer risk in relation to most prevalent IgE specific antibodies: a case control study in Greece. **Anticancer Research**, v. 27, p. 1709-1714, 2007.
- SADEGHI, F.; SHIRKHODA, M. Allergy-related diseases and risk of breast cancer: the role of skewed immune system on this association. **Allergy & Rhinology**, v. 10, p. 1-14, jan. 2019.
- SCHREIBER, R. D.; OLD, L. J.; SMYTH, M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. **Science**, New York, N.Y., v. 331, n. 6024, p. 1565-1570, 25 mar. 2011.
- SCHUELLER, G.; SCHUELLER-WEIDEKAMM, C.; HELBICH, T. H. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. **European radiology**, v. 18, n. 9, p. 1761-1773, 2008.
- SESSA, C. *et al.* Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. **Annals of Oncology**, v. 34, n. 1, p. 33-47, 1 jan. 2023.
- SHERMAN, P. W.; HOLLAND, E.; SHERMAN, J. S. Allergies: their role in cancer prevention. **The Quarterly review of biology**, v. 83, n. 4, p. 339-362, dez. 2008.
- SHIRKHODA, M. *et al.* Association between different types of allergy disorders, total immunoglobulin e and risk of breast cancer. **Biological Forum - an International Journal**, v. 9, n. 2, p. 280-286, 16 dez. 2017.
- SIDDIQUI, Z. A. *et al.* Allergic rhinitis: diagnosis and management. **British journal of hospital medicine. London, England: 2005**, v. 83, n. 2, 2 fev. 2022.
- SILVEIRA, P. *et al.* Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **J Pediatr**, v. 83, n. 6, p. 494-504, 2007.
- STERN, J.; PIER, J.; LITONJUA, A. A. Asthma epidemiology and risk factors. **Seminars in Immunopathology**, Springer, 1 fev. 2020.
- TALBOT-SMITH, A. *et al.* Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busselton Cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 7, p. 606-612, 2003.
- URBAN, L. A. B. D. *et al.* Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Radiologia Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 207-214, 2023.
- VERMEULEN, R. *et al.* The exposome and health: where chemistry meets biology. **Science**, New York, NY, v. 367, n. 6476, p. 392-396, 24 jan. 2020.

VOJTECHOVA, P.; MARTIN, R. M. The association of atopic diseases with breast, prostate, and colorectal cancers: A meta-analysis. **Cancer Causes and Control**, v. 20, n. 7, p. 1091-1105, set. 2009.

WANG, H. et al. Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 3, p. 695–701, 1 ago. 2006.

WEIGELT, B.; GEYER, F. C.; REIS-FILHO, J. S. Histological types of breast cancer: how special are they? **Molecular Oncology**, John Wiley and Sons Ltd, 2010.

WITTIG, H. J. *et al.* **Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease.** [s.d.].

ZANETTI, M.; MAHADEVAN, N. R. Immune surveillance from chromosomal chaos? **Science**, v. 337, n. 6102, p. 1616-1617, 28 set. 2012.

ZHANG, H. *et al.* Decreased level of IgE is associated with breast cancer and allergic diseases. **Medical Science Monitor**, v. 22, p. 587-597, 22 fev. 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

1



ACISPES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa:

"Avaliação da associação entre doenças alérgicas e câncer de mama através da dosagem de IgE, eosinófilos e prick-test: um estudo de caso-controlado".

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Fernando Aarestrup, Esteta Gelain Junges Laporte e Bruno Eduardo Pereira Laporte

Nesta pesquisa pretendemos avaliar, se as pacientes que apresentam alergias (atopia), tem mais câncer de mama que as não alérgicas. Atopia significa desenvolvimento de alguns sintomas e/ou alterações caracterizando as doenças alérgicas, sendo as mais comuns a asma, a dermatite atópica e a rinite alérgica.

Como você vai participar da pesquisa:

Após consulta no serviço de Mastologia na ACISPES, avaliação dos exames de imagem, exame físico e realização de biópsia de mama, se você aceitar participar do estudo, será submetida a uma entrevista médica onde serão coletadas algumas informações sobre sua história médica e familiar que irão ajudar na nossa pesquisa. Serão perguntas simples e diretas sobre doenças atuais e do passado já tratadas, tratamentos prévios com medicamentos ou cirurgias, uso atual de medicações, seu peso e altura para cálculo do índice de massa corpórea (IMC), se faz exercício físico regular, se fuma, onde mora, entre outros. Nesta consulta também responderá um questionário para avaliarmos se você pode ou não ter aquelas doenças alérgicas que falamos antes: asma, dermatite atópica ou rinite alérgica.

Após responder as perguntas mencionadas, você será encaminhada dentro do mesmo serviço, para o ambulatório de Alergia e Imunologia para coletar alguns exames de sangue (procedimento de coleta padrão em veia do braço) para análise no laboratório, realizado por técnica de enfermagem treinada, de acordo com as normas de segurança do serviço. Isso é necessário para sabermos se você apresenta mesmo alergia ou se seus sintomas, caso os tenha, possam estar relacionados a outras condições como alteração do clima, irritação de mucosas por falta de umidade, poluição, e outras condições não associadas a alergia necessariamente. Nas pacientes alérgicas, existem alterações nos exames laboratoriais que indicam essa condição. Na mesma ocasião, ainda no ambulatório de Imunologia, você fará um teste alérgico na pele, que se chama Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (TCHI), que é realizado pelos médicos Imunologistas. Consiste na aplicação de pequenas gotas na pele, contendo substâncias (alérgenos) que podem causar alergia. Sobre essas gotas que estão na pele, serão feitas picadas muito pequenas e superficiais, sem que ocorra sangramento, e após cerca de 20 minutos de observação, iremos verificar se houve algum tipo de reação nesses locais. Essas reações são leves e consistem no surgimento de pequenas placas altas e vermelhas, parecidas com "picadas de mosquito".

Deve ficar claro que você não pagará por nenhum desses exames.

Esses procedimentos poderão trazer algum desconforto para você, mas é tudo bem suportável. Você poderá sentir uma leve ardência e coceira ao realizar o teste na pele (aquele da picada) e desconforto durante a coleta simples de exame de sangue na veia do braço, mas em todos os momentos você estará acompanhada e amparada pela equipe de médicos e enfermeiros responsáveis pela realização desses exames. Sua participação na pesquisa terá o benefício de proporcionar a você a realização do teste alérgico na pele (TCHI) com todo material sem custos, além da realização de exames laboratoriais de sangue, específicos, que vão informar se você tem alergia ou outras alterações relacionadas a esse quadro.

Todo e qualquer estudo, assim como o que estamos realizando, pode acarretar riscos a você ou causar algum desconforto na realização desses procedimentos necessários. A sua participação na pesquisa demandará tempo para comparecer às consultas, e realizar os testes e exames. Contudo, tais procedimentos são seguros, e realizados por equipe de médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem treinados. O teste alérgico da pele raramente causa alergia grave (anafilaxia), havendo uma chance de 0,02% disso ocorrer, e o fato de ser realizado dentro de Hospital com infraestrutura e equipe treinada, diminui ainda mais esse risco. Para diminuir qualquer desconforto, os pesquisadores explicarão a você todas as etapas do estudo e você só será incluída se entender os critérios de inclusão e concordar com eles. Se você tiver dúvidas em qualquer etapa do estudo você poderá perguntar para os pesquisadores, que responderão as suas questões da melhor forma possível. Ainda neste sentido, será realizada antes de qualquer intervenção uma série de perguntas para que suas condições gerais de saúde sejam avaliadas e caso você tenha algum problema relacionado ao estudo, os pesquisadores buscarão alternativas para minimizar qualquer eventual desconforto. Para evitar que ocorram quaisquer danos, você terá o contato telefônico dos pesquisadores para ligar caso precise. Caso você tenha algum problema de saúde geral em função das intervenções feitas durante o estudo, você será encaminhada ao Hospital Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), em Juiz de Fora/MG, para que receba atendimento apropriado. Caso haja algum dano à sua pessoa você terá direito a reparação e também direito a indenização se o problema estiver relacionado às nossas intervenções.

Para participar deste estudo a Sra. não terá nenhum custo, e caso ocorra alguma intercorrência desagradável com o resultado direto da sua participação, a necessária assistência profissional será providenciada; e não receberá qualquer vantagem financeira. A Sra. receberá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar, e estará livre para recusar-se a participar do mesmo, sendo que sua recusa não acarretará qualquer penalidade, custo ou modificação na forma em que é atendida pelos profissionais (pesquisadores). Também será mantido o sigilo de sua identidade e de suas informações, independente da sua participação ou saída do estudo em qualquer momento.

Os resultados da pesquisa 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 fase da pesquisa, e nem em publicação que possa resultar dela. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com os pesquisadores responsáveis por um período de cinco anos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelos pesquisadores e a outra será fornecida a senhora.

3

Para qualquer outra informação a Sra. poderá entrar em contato com os pesquisadores pelos telefones ou e-mails descritos a seguir:

- Dra Estela Gelain Junges Laporte

E-mail: estelajunges@hotmail.com

Telefone: (32) 98888-4678

- Dr Bruno Eduardo Pereira Laporte

E-mail: laportebruno@hotmail.com

Telefone: (32) 98868-6006

Os pesquisadores declaram que a pesquisa segue a Resolução nº 466/2012 e a Norma Operacional nº 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Em caso de dúvida de caráter ético, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora — SUPREMA

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200 Bairro Salvaterra, CEP 36.033-003 — Juiz de Fora MG Horário de funcionamento: 7h00 às 16h00 horas de segunda a sexta - Telefone: (32) 2101-5015.

Juiz de Fora, ____ de _____ de _____.

CONSENTIMENTO

Eu, _____
portador(a) do documento de identidade _____ declaro que fui informada dos objetivos da pesquisa "Existe relação entre atopia, resposta inflamatória tipo 2 e câncer de mama?" de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações sobre a pesquisa e me retirar da mesma sem prejuízo ou penalidade. Declaro que concordo em participar. Recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

Juiz de Fora, _____ de _____ de _____.

APÊNDICE B – Orientações pós procedimento de core biopsy.



**CENTRO ESTADUAL DE
ATENÇÃO ESPECIALIZADA**
Ginecologia – Obstetrícia – Pediatria
Hipertensão - Diabetes Mellitus - Doença Renal Crônica



PACIENTE:

DATA DA REALIZAÇÃO DO EXAME:

**ORIENTAÇÕES PÓS PROCEDIMENTO DE CORE BIOPSY DE
MAMA**

- Não molhar nem retirar o curativo no dia de hoje;
- Ao chegar em casa, fazer compressas de gelo sobre o curativo por 20 minutos a cada 1 hora;
- Fazer uso de Novalgina 1g via oral, até de 6/6h se dor local;
- Retirar o curativo amanhã pela manhã, não sendo necessário nenhum outro sobre o local da punção;
- Se hematoma extenso ou sangramento ativo comparecer na Mastologia da ACISPES para avaliação, no período da manhã.

***** RESULTADO DO EXAME DE BIÓPSIA:** Aguardar que entraremos em contato para avisar que o resultado está pronto e a data que irá consultar na mastologia.

Em caso de dúvidas, ligar nos telefones: (32) 3313-4014 ou 3313-4019.

DRA. ESTELA JUNGES LAPORTE
MASTOLOGISTA
CRM-MG 52347

Elaborado pela autora (2021).

APÊNDICE C – Questionário de dados epidemiológicos.

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

NOME DA PACIENTE: _____

DN: ____/____/____

IDADE: _____

MUNICÍPIO: _____

TELEFONE DE CONTATO: _____

IDADE _____ anos

ESTADO CIVIL () casada () solteira () divorciada () viúva

INSTRUÇÃO () nenhuma () EF completo () EM completo () superior

PROFISSÃO _____

MORADIA () zona rural () urbana

PESO _____ Kg

ALTURA _____ cm

IMC _____

MENARCA _____ anos

USO PRÉVIO DE ACHO () sim () não

PARIDADE _____

IDADE 1ª GESTAÇÃO _____ anos

AMAMENTAÇÃO () não _____ () sim, _____ meses

MENOPAUSA () sim, com _____ anos () não

HF CA DE MAMA () sim _____ () não

HF CA DE OVÁRIO () sim _____ () não

TABAGISMO () sim () não

TABAGISMO - CÔNJUGE OU OUTRO NA MESMA CASA () sim () não

ATIV FÍSICA () não () < 100min/sem () 100-300min/sem () >300min/sem

Elaborado pela autora (2021).

APÊNDICE D – Questionário de história de alergia.

QUESTIONÁRIO ALERGIA

NOME DA PACIENTE: _____

⇒ **DIAGNÓSTICO MÉDICO** de asma, rinite alérgica, dermatite atópica:

- não
 sim

⇒ **DIAGNÓSTICO POR QUESTIONÁRIO** baseado no *International Study Of Asthma And Allergies In Childhood (ISAAC) questionnaire*:**ASMA**

sim, se respondeu SIM para QUALQUER UMA das afirmações abaixo:
Você teve sibilos ou chiado no peito nos últimos 12 meses?

OU

Um médico lhe disse que você tem alergia respiratória?

- não

RINITE ALÉRGICA

sim, se respondeu SIM para AMBAS as perguntas a seguir:

Nos últimos 12 meses você teve problemas com espirros, coriza ou nariz entupido quando não estava resfriado ou gripado?

E

Nos últimos 12 meses esse problema do nariz foi acompanhado de coceira e lacrimejamento nos olhos?

- não

DERMATITE ATÓPICA

sim, se respondeu SIM para AMBAS as perguntas a seguir:

Você teve erupção na pele com coceira em algum momento nos últimos 12 meses?

E

Essa erupção com coceira em algum momento afetou as dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, sob as nádegas ou ao redor do pescoço, orelhas ou olhos?

- não

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Existe relação entre atopía, reação inflamatória tipo 2 e câncer de mama?

Pesquisador: Fernando Monteiro Aarestrup

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51252121.6.0000.5103

Instituição Proponente: SUPREMA-SOCIEDADE UNIVERSITARIA PARA O ENSINO MEDICO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.008.288

Apresentação do Projeto:

Será desenvolvido um estudo caso controle durante os anos 2021-2024 com coleta de dados de pacientes provenientes do programa para

patologias mamárias da Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra (ACISPES) de Juiz de Fora. O estudo será submetido ao

Comitê de ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, e as pacientes preencherão o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), envolvendo as etapas de: consulta médica com preenchimento de questionários, coleta de

sangue, avaliação clínica e realização de teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI). Devido a atual Pandemia do Coronavírus, também

serão implementadas medidas de prevenção ao contágio e preenchido termo de compromisso para desenvolvimento de protocolos de pesquisa no

período da pandemia do coronavírus, também encaminhado ao CEP.

Serão incluídas no estudo, 100 mulheres no grupo "câncer", que correspondem às pacientes com alterações ao exame físico e/ou exame de imagem

de mama, submetidas a diagnóstico histopatológico de carcinoma mamário através de biópsia percutânea por agulha grossa (core biopsy) guiada

por ultrassonografia. O grupo controle, será composto de 100 mulheres assintomáticas, que se

Endereço: Alameda Salvesterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar

Bairro: Salvesterra **CEP:** 36.045-410

UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2101-5015

Fax: (32)2101-5043

E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.008.288

submeteram ao exame de mamografia de rotina na ACISPES, com resultado do exame categoria BI-RADS I e II, o que corresponde a categorias de exame "Negativo" e "Benigno" respectivamente, de acordo com o Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS®) - 5ª edição, do Colégio Americano de Radiologia. Não serão incluídas no grupo "câncer": pacientes com câncer primário concomitante de outros sítios, lesões de recidiva de câncer de mama já tratado, pacientes que já tenham sido submetidas a qualquer tipo de tratamento para o câncer de mama recém diagnosticado, pacientes com doença à distância no momento do diagnóstico (metastáticas, estadio 4). Não serão incluídas no grupo "controle", aquelas com história prévia de qualquer tipo de câncer, pacientes já submetidas a biópsia mamária, histerectomia ou ooforectomia, pacientes em uso de medicações imunossupressoras. Serão excluídas de ambos os grupos as pacientes que não assinarem o TCLE e as pacientes com doença infecciosa no momento da coleta dos exames laboratoriais (sangue). Para cada paciente do grupo câncer haverá uma paciente do grupo controle (1:1). Os grupos serão pareados segundo idade e índice de massa corporal (IMC). A anamnese / questionários, serão realizados perguntando-se sobre uso de medicação para diabetes, fatores demográficos (morador de zona rural ou urbana), estado civil, ocupação, nível de escolaridade, idade da menarca, tabagismo e realização ou não de atividade física. Pacientes com suspeita de doenças atópicas e/ou doenças auto-imunes, serão encaminhadas para coleta laboratorial de exames específicos e realização do TCHI. Com esses dados, será analisada a razão de prevalência de atopia e de resposta inflamatória tipo 2 no grupo "câncer" e no grupo controle. O fato do recrutamento de ambos os grupos terem origem comum, diminui a chance de haver grandes diferenças sócio econômica e demográficas, minimizando assim o viés de seleção. No cálculo amostral foi utilizada uma taxa de prevalência de doenças atópicas de 30%, consistente com a literatura atual no Brasil. Visando um número de eventos (presença de atopia) em ao menos 30 pacientes, foi estabelecido o número de 100 mulheres em cada grupo.

Endereço: Alameda Salavterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salavterra **CEP:** 36.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.008.288

O QUE SERÁ FEITO

1. Estudo caso controle entre 2021 e 2024
2. Os pacientes serão selecionados no ambulatório de doenças da mama da Acispes
3. Serão explicados sobre a pesquisa e preencherão TCLE
4. Serão realizados: avaliação clínica (voltadas para componentes alérgicos, asma, rinite, e dermatite atópica, teste alérgico e coleta de sangue (dosados marcadores de alergias)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a relação entre atopias, resposta inflamatória tipo 2 e câncer de mama.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a relação entre a prevalência de alterações em níveis séricos de IgE total e específica para ácaros da poeira domiciliar (APD) e contagem de eosinófilos, em pacientes com e sem câncer de mama recém diagnosticado;
2. Avaliar a relação entre a prevalência de positividade do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) para ácaros da poeira domiciliar (APD), em pacientes com e sem câncer de mama recém diagnosticado;
3. Avaliar a relação entre a prevalência de alterações de níveis séricos em coleta de sangue periférico, dos seguintes marcadores de doença auto-inflamatória: FAN, VHS, PCR-US, anti-TPO e anti-tireoglobulina, interleucina 4, interleucina 5 e interleucina 13 em pacientes com e sem câncer de mama recém diagnosticado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- 1) Exposição dos dados das pacientes - Medidas serão implementadas visando minimizar o risco de vazamento de informações pessoais gerando exposição indevida dos dados das pacientes;
- 2) Relativos ao procedimento de coleta de sangue: hematoma no local da punção, sangramento no momento da coleta, dor local, infecção;
- 3) Relativos ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI): prurido local, reação alérgica exacerbada (anafilaxia), com risco mínimo, de 0,02%;
- 4) Com relação a core biopsy: sangramento, hematoma

Endereço: Alameda Salavterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salavterra **CEP:** 36.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.008.288

local, desconforto, reação a anestesia local (risco mínimo, menor que 0,1%)

Benefícios:

Avaliar se a presença de atopia e resposta inflamatória tipo 2 podem apresentar indicativo de associação com a presença de câncer de mama, e com isso otimizar tratamentos de modo a diminuir a incidência do câncer de mama.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com baixo risco para os investigados e benefício relevante em função da possível otimização de prevenção e tratamento de pacientes alérgicos, com possível risco de câncer de mama.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Informações básicas do projeto - OK

Folha de rosto - OK

DCIE da Suprema - OK. Falta o carimbo do Prof. Djalma

DCIE da Acispes - OK. Com os devidos carimbos e assinaturas

TCUD - OK. Com os devidos carimbos e assinaturas

TCLE - OK. Muito bem redigido

Recomendações:

Recomendamos a colocação dos carimbos sobre assinaturas onde estão faltando.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Consideramos o projeto aprovado, em função dos baixos riscos, da relevância do projeto e do cumprimento das exigências documentais

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1774611.pdf	27/08/2021 12:26:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	25/08/2021 17:54:16	ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	25/08/2021 17:28:44	ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE	Aceito

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar

Bairro: Salvaterra **CEP:** 36.045-410

UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 5.008.288

Declaração de concordância	CONCORD_SUPREMA.pdf	25/08/2021 17:28:21	ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE	Aceito
Outros	TCUD.pdf	06/08/2021 21:47:20	ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CORCORD_E_INFRA_ACISPES.pdf	06/08/2021 21:45:05	ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/08/2021 21:43:35	ESTELA GELAIN JUNGES LAPORTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:


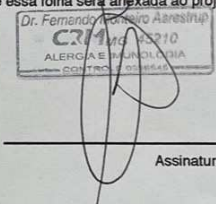
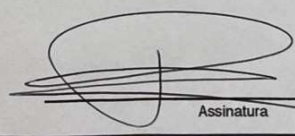
Não

JUIZ DE FORA, 30 de Setembro de 2021

Assinado por:
Soralda Sozzi Miguel
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Salvaterra, nº 200, Bloco B, sala 305, 3º andar
Bairro: Salvaterra **CEP:** 36.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5015 **Fax:** (32)2101-5043 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

ANEXO 2 – Folha de Rosto Plataforma Brasil.

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Existe relação entre atopia, reação inflamatória tipo 2 e câncer de mama?			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 200			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Fernando Monteiro Aarestrup			
6. CPF: 700.834.016-87		7. Endereço (Rua, n.º): DOUTOR JAMIL ALTAF VALE DO IPE JUIZ DE FORA MINAS GERAIS 36035380	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (32) 3236-3176	10. Outro Telefone:
		11. Email: fmaarestrup@hotmail.com	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 09, 08, 21		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: SUPREMA-SOCIEDADE UNIVERSITARIA PARA O ENSINO MEDICO ASSISTENCIAL		13. CNPJ: 05.079.440/0001-08	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone: (32) 1101-5000		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Dr. Djalma Rabelo Ricardo</u>		CPF: <u>505.213.346-00</u>	
Cargo/Função: <u>DIRETOR DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO</u>			
Data: <u>09, 08, 2021</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO 3 – Declaração de concordância e infraestrutura ACISPES.



R. Ataliba de Barros, 05
36025-275 • São Mateus
Juiz de Fora MG
Telefone: (32) 3313-4000
acispes@acispes.com.br
www.acispes.org.br

DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA E INFRAESTRUTURA

Juiz de Fora, 16/04/2021

Prezado Senhor,

Eu, Pollyana das Chagas Ferreira, responsável Diretora Executiva pelos serviços da ACISPES – Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra, declaro que concordo a fim de viabilizar o desenvolvimento do projeto de pesquisa **EXISTE RELAÇÃO ENTRE ATOPIA, RESPOSTA INFLAMATÓRIA TIPO 2 E CÂNCER DE MAMA?**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof Dr Fernando Monteiro Aarestrup, Bruno Eduardo Pereira Laporte e Estela Gelain Junges Laporte, que a ACISPES – Agência de Cooperação Intermunicipal em Saúde Pé da Serra, apresenta infraestrutura necessária para a realização da pesquisa e que o(s) pesquisador(es) acima citado(s) está(ão) autorizado(s) a utilizá-la. De acordo e ciente,

Pollyana das Chagas Ferreira
DIRETORA EXECUTIVA
ACISPES

ANEXO 4 – Critérios diagnósticos para Asma – GINA.

1. HISTORY OF TYPICAL VARIABLE RESPIRATORY SYMPTOMS	
Feature	Symptoms or features that support the diagnosis of asthma
Wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough (Descriptors may vary between cultures and by age)	<ul style="list-style-type: none"> • More than one type of respiratory symptom (in adults, isolated cough is seldom due to asthma) • Symptoms occur variably over time and vary in intensity • Symptoms are often worse at night or on waking • Symptoms are often triggered by exercise, laughter, allergens, cold air • Symptoms often appear or worsen with viral infections
2. CONFIRMED VARIABLE EXPIRATORY AIRFLOW LIMITATION	
Feature	Considerations, definitions, criteria
1. Documented* excessive variability in lung function* (one or more of the following):	The greater the variations, or the more occasions excess variation is seen, the more confident the diagnosis. If initially negative, tests can be repeated during symptoms or in the early morning.
• Positive bronchodilator (BD) responsiveness (reversibility) test	<i>Adults:</i> increase in FEV ₁ of >12% and >200 mL (greater confidence if increase is >15% and >400 mL). <i>Children:</i> increase in FEV ₁ from baseline of >12% predicted. Measure change 10–15 minutes after 200–400 mcg salbutamol (albuterol) or equivalent, compared with pre-BD readings. Positive test more likely if BD withheld before test: SABA ≥4 hours, twice-daily LABA 24 hours, once-daily LABA 36 hours
• Excessive variability in twice-daily PEF over 2 weeks	<i>Adults:</i> average daily diurnal PEF variability >10%* <i>Children:</i> average daily diurnal PEF variability >13%*
• Increase in lung function after 4 weeks of treatment	<i>Adults:</i> increase in FEV ₁ by >12% and >200 mL (or PEF [†] by >20%) from baseline after 4 weeks of ICS-containing treatment, outside respiratory infections
• Positive exercise challenge test	<i>Adults:</i> fall in FEV ₁ of >10% and >200 mL from baseline <i>Children:</i> fall in FEV ₁ of >12% predicted, or PEF >15% from baseline
• Positive bronchial challenge test (usually only for adults)	Fall in FEV ₁ from baseline of ≥20% with standard doses of methacholine, or ≥15% with standardized hyperventilation, hypertonic saline or mannitol challenge
• Excessive variation in lung function between visits (good specificity but poor sensitivity)	<i>Adults:</i> variation in FEV ₁ of >12% and >200 mL between visits, outside of respiratory infections. <i>Children:</i> variation in FEV ₁ of >12% in FEV ₁ or >15% in PEF [†] between visits (may include respiratory infections)
AND	
2 Documented* expiratory airflow limitation	At a time when FEV ₁ is reduced (e.g. during testing above), confirm that FEV ₁ /FVC is also reduced compared with the lower limit of normal (it is usually >0.75–0.80 in adults, >0.90 in children ²¹)

See list of abbreviations (p.10). For bronchodilator responsiveness testing, use either a SABA or a rapid-acting ICS-LABA. See Box 1-3 (p.28) for how to confirm the diagnosis in patients already taking ICS-containing treatment. *Daily diurnal PEF variability is calculated from twice daily PEF as (day's highest minus day's lowest) divided by (mean of day's highest and lowest), averaged over one week. For each PEF measurement, use the highest of 3 readings. [†]For PEF, use the same meter each time, as PEF may vary by up to 20% between different meters. BD responsiveness may be lost during severe exacerbations or viral infections,²² and airflow limitation may become persistent over time. If reversibility is not present at initial presentation, the next step depends on the availability of other tests and the urgency of the need for treatment. In a situation of clinical urgency, asthma treatment may be commenced and diagnostic testing arranged within the next few weeks (Box 1-4, p.29), but other conditions that can mimic asthma (Box 1-5) should be considered, and the diagnosis confirmed as soon as possible.

Fonte: Global Initiative for Asthma – GINA, (2023).

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2023). Box 1-2.

Diagnostic criteria for asthma in adults, adolescents, and children 6-11 years (p25).

ANEXO 5 – Criterios diagnósticos de Dermatitis Atópica – Hanifin y Rajka.

Criterios diagnósticos Hanifin y Rajka: Dermatitis Atópica
Dermatología

Criterios Mayores	Criterios Menores
<ul style="list-style-type: none"> *Prurito *Morfología y distribución característica: <ul style="list-style-type: none"> -Liquenificación en zonas de flexión (<i>adultos</i>) -Afectación de cara, zonas de flexión y superficies de extensión (<i>niños y jóvenes</i>) -Combinación de estos patrones en niños y adultos *Carácter crónico y recidivante *Historia personal o familiar de atopia 	<ul style="list-style-type: none"> *Xerosis, ictiosis/exageración en pliegues palmares, queratosis pilar *Reactividad cutánea inmediata (tipo I) a los test cutáneos *Elevación de valores séricos de IgE *Edad de inicio temprano *Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la inmunidad celular *Tendencia a dermatitis inespecífica de pies y manos *Excema de pezón, queilitis, conjuntivitis recidivante *Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan →  *Queratocono
Otros criterios menores	
<ul style="list-style-type: none"> *Catarata subcapsular anterior *Ojeras y oscurecimiento periocular *Palidez facial o eritema facial *Pitiriasis alba *Pliegues en la parte anterior del cuello *Prurito provocado por sudoración *Intolerancia a la lana y solventes *Intolerancia alimentaria *Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales *Dermatografismo blanco 	
<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; border: 1px solid #ccc;"> <p style="text-align: center;">Diagnóstico</p> <p style="text-align: center;">3 o más criterios mayores + 3 o más criterios menores</p> </div>	
<p><i>Herrera-Sánchez DA, Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales JJ. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. Rev Alerg Mex. 2019;66(2):192-204</i></p>	

ANEXO 6 – Artigo submetido em revista.

ScholarOne Manuscripts https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo

☰ **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**

[# Home](#)

[✍ Author](#)

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Manuscript ID
RBGO-2024-0059

Title
IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN ATOPY AND BREAST CANCER?

Authors
Laporte, Estela
Laporte, Bruno
Nagato, Akinori
Aarestrup, Paula
Aarestrup, Fernando

Date Submitted
25-Feb-2024

Author Dashboard

