

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Bianca Silva Duque Souza

**Síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário: aspectos
clínicos, epidemiológicos e genéticos**

Juiz de Fora
2024

Bianca Silva Duque Souza

Síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário: aspectos clínicos, epidemiológicos e genéticos

Projeto de dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra

Coorientadora: Prof.^a. Dr.^a. Renata Mendes de Freitas

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)

Silva Duque Souza, Bianca.

Síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário: aspectos clínicos, epidemiológicos e genéticos / Bianca Silva Duque Souza. -- 2024.

129 p. : il.

Orientadora: Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra

Coorientadora: Prof.^a. Dr.^a Renata Mendes de Freitas

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2024.

1. Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário. 2. Testes Genéticos. 3. Aconselhamento Genético. 4. Equidade em Saúde. I. Ribeiro Guerra, Prof. Dr. Maximiliano, orient. II. Mendes de Freitas, Prof.^a. Dr.^a Renata, coorient. III. Título.

Bianca Silva Duque Souza

Síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário: aspectos clínicos, epidemiológicos e genéticos

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

Aprovada em 08 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Renata Mendes de Freitas
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Jane Rocha Duarte Cintra
Universidade Presidente Antônio Carlos - Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.ª Dra. Daniela de Almeida Pereira

Universidade Federal de Viçosa

Juiz de Fora, 15/02/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Maximiliano Ribeiro Guerra, Professor(a)**, em 08/03/2024, às 11:58, 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 **RENATA MENDES DE FREITAS, Usuário Externo**, em 08/03/2024, às 12:12, 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 **Maria Teresa Bustamante Teixeira, Coordenador(a)**, em 08/03/2024, às 12:17, 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 **JANE ROCHA DUARTE CINTRA, Usuário Externo**, em 08/03/2024, às 12:18, 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 **1704670** e o código CRC **0DFC5F1C**.

AGRADECIMENTOS

A construção de uma dissertação de mestrado é uma experiência enriquecedora e desafiadora. Ela nos leva a um caminho repleto de obstáculos, questionamentos, momentos de superação e, é claro, conquistas. Nessa jornada, contamos com a colaboração e o apoio de diversas pessoas que desempenham papéis cruciais ao direcionar cada etapa. Percorrer este caminho só foi possível com o apoio, dedicação e paciência das pessoas, a quem dedico especialmente este projeto de vida.

Primeiramente agradeço a Deus, que em tantos momentos desesperadores carregou-me no colo, não permitindo que eu me afastasse do meu propósito. Obrigada por me conceder saúde, por ser a minha força, por nunca soltar a minha mão e por ser o meu guia em todos os momentos. Você é fonte da minha vida, inspiração e sabedoria. A ti, Senhor, toda honra e toda a glória.

Agradeço imensamente aos meus prezados orientadores, professor Max e professora Renata pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo, por sempre me fazer pensar e questionar sobre o tema do meu trabalho de pesquisa e pela grande atenção dispensada. Vocês acreditaram que eu seria capaz e isso foi essencial para que o projeto fosse concluído.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à Rafaela Russi que não poupou esforços para me ajudar e fazer com que a concretização da primeira etapa da qualificação fosse possível. Sem ela, eu não teria conseguido chegar até aqui. Rafa, você é benção na vida das pessoas. Obrigada por todos os ensinamentos.

À minha amada e querida amiga Eduarda Kingma que compartilhou e enfrentou comigo inúmeros desafios, sempre com o espírito colaborativo. Obrigada Duda pelas trocas de ideias e ajuda mútua. Juntas conseguimos avançar e ultrapassar todos os obstáculos.

A todos os grandes amigos que contribuíram estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Também quero agradecer ao Doutor Milton Prudente e à toda equipe da Neoclínica Oncologia e Genética, pelo fornecimento de dados que foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa, possibilitando a realização deste

trabalho. Vocês foram essenciais no meu processo de formação profissional e acadêmica.

Agradeço ainda à Universidade Federal de Juiz de Fora pela elevada qualidade do ensino oferecido, ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva e aos membros da banca pela excelência da qualidade técnica de cada um.

Aos colaboradores do NATES, obrigada pela atenção e profissionalismo.

Aos meus pais Ester e Idimar, agradeço hoje e sempre por todo amor que me dedicaram e por toda educação que me proporcionaram. Agradeço por sempre se preocuparem em fornecer os meios necessários para os meus momentos de estudo. A caneca de café deixada ao lado do computador por minha mãe era a maior demonstração de amor que eu podia receber durante as intermináveis horas de estudo. Vocês são meus exemplos de vida e meu alicerce de sustentação.

Ao meu irmão Fabrício, que mesmo estando longe sempre me apoiou e incentivou. Amo muito você Mano.

Ao meu marido que partilha comigo cada momento da minha vida, sempre me dando força para seguir em frente e me fazendo acreditar que chegaria ao final desta difícil, porém gratificante etapa. Este período nos mostrou a verdade sobre o nosso relacionamento. Somos uma família. Sou grata por cada gesto de carinho, pelo seu sorriso, seu amor, paciência, dedicação e por sempre estar presente nos momentos difíceis com uma palavra de incentivo. Obrigada Vinicius, meu grande AMOR!

E claro, um agradecimento especial ao meu querido filho, Samuel, que embora pequeno em idade foi grande em pensamento, sabendo apoiar e compreender as minhas dificuldades e ausências. Espero compensá-lo das horas de atenção e brincadeiras que lhe devo. Você foi o meu grande estímulo nesta caminhada. Possa eu sempre ser motivo do seu orgulho. Te amo incondicionalmente.

RESUMO

A predisposição hereditária ao câncer de mama é considerada um importante fator etiológico para a doença. Estima-se que 10% a 25% de todos os casos de câncer de mama são relacionados à predisposição hereditária. O diagnóstico precoce da Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC), através da identificação e caracterização de mutações genéticas, é imprescindível para estabelecer um plano de vigilância, prevenção e tratamentos personalizados do câncer hereditário. O objetivo deste trabalho foi caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e genético de pacientes com diagnóstico clínico ou histórico familiar para síndrome HBOC, que realizaram aconselhamento e teste genético em um serviço especializado da rede privada da Zona da Mata Mineira. Trata-se de estudo transversal realizado com 275 pacientes que apresentaram critérios clínicos ou história familiar para Síndrome HBOC entre setembro de 2017 e março de 2022. A coleta de dados foi realizada através de um questionário elaborado para a extração das informações do prontuário eletrônico. Foi realizada análise descritiva para conhecer a distribuição e frequência das variáveis, seguida da análise bivariada. Na primeira fase, a realização do teste genético foi definida como variável dependente para toda a população investigada. Em análises subsequentes, que incluíram apenas os pacientes que realizaram o teste genético, considerou-se como variável dependente o histórico de câncer (história pessoal de câncer versus apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC). As variáveis preditoras foram as sociodemográficas, perfil tumoral e testes genéticos. O nível de significância considerado foi o valor de $p \leq 0,05$. Entre os pacientes investigados, constatou-se percentual de pacientes de cor da pele preta (36,2%) e de menor escolaridade (26,0%) significativamente maior nos pacientes que não se submeteram ao teste genético, em comparação com aqueles que o realizaram, respectivamente 2,6% e 10,6%. Não foram encontradas diferenças significativas em relação à cor da pele, escolaridade e região de residência, segundo histórico de câncer. Contudo, foram verificados maiores percentuais de pacientes residentes fora do município de referência, tanto entre aqueles com história pessoal de câncer (51,9%) como entre os com apenas história familiar de Síndrome HBOC (59,3%). Em relação às variáveis de natureza genéticas, foi observado maior percentual de história familiar de câncer em parente de 1º grau (67,8%) entre os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC, em relação aos

com história pessoal de câncer (50,8%) – embora com significância apenas marginal ($p=0,07$). Quanto aos resultados do teste genético, não foi encontrada diferença significativa segundo o histórico de câncer dos pacientes. No entanto, observa-se uma tendência de que os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC tenham uma proporção ligeiramente maior de presença de variantes (PP/P) em comparação com aqueles com história pessoal de câncer. Os achados deste estudo contribuem para um entendimento mais abrangente da Síndrome HBOC e suas implicações clínicas, destacando a necessidade de uma assistência em saúde mais equitativa. Enfatiza a necessidade contínua de pesquisa e educação sobre o câncer de mama hereditário, destacando a importância da equidade no acesso aos serviços de saúde especializados, independentemente de raça, grau de escolaridade e posição social ou financeira, bem como a necessidade de políticas e intervenções para combater desigualdades e alcançar a universalização da saúde.

Palavras-chaves: Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário; Testes Genéticos; Aconselhamento Genético; Equidade em Saúde.

ABSTRACT

Hereditary predisposition to breast cancer is considered an important etiological factor for the disease. It is estimated that 10% to 25% of all cases of breast cancer are related to hereditary predisposition. Early diagnosis of Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC), through the identification and characterization of genetic mutations, is essential to establish a plan for surveillance, prevention and personalized treatments for hereditary cancer. The objective of this work was to characterize the clinical-epidemiological and genetic profile of patients with a clinical diagnosis or family history of HBOC syndrome, who underwent counseling and genetic testing in a specialized private service in Zona da Mata Mineira. This is a cross-sectional study, with 275 patients who presented clinical criteria or family history for HBOC between September 2017 and March 2022. Data collection was carried out using an instrument designed to extract information from the electronic medical record. A descriptive analysis was carried out to understand the distribution and prevalence of the variables, followed by bivariate analysis. In the first phase, genetic testing was defined as the dependent variable for all pollution investigated. In subsequent analyses, which included only patients who underwent genetic testing, history of cancer was considered as the dependent variable (personal history of cancer versus only family history suggestive of HBOC Syndrome). The predictor variables were sociodemographic, tumor profile and genetic tests. To verify existing associations, the Chi-square, considering those with $p \leq 0.05$ to be statistically significant. Among the patients investigated, it was found that the proportion of patients with black skin color (36.2%) and less education (26.0%) was significantly higher in patients who did not undergo genetic testing compared to those who performed it, respectively 2.6% and 10.6%. No significant differences were found in relation to skin color, education and region of residence, according to history of cancer. However, there were higher percentages of patients living outside the reference municipality, both among those with a personal history of cancer (51.9%) and among those with only a family history of HBOC Syndrome (59.3%). In relation to genetic variables, a higher percentage of family history of cancer in a first-degree relative (67.8%) was observed among patients with only a family history suggestive of HBOC Syndrome, in relation to those with a personal history of cancer (50.8%) – although with only marginal significance ($p=0.07$). Regarding the results of the genetic test, no significant difference was found depending

on the patients' cancer history. However, there is a tendency for patients with only a family history suggestive of HBOC Syndrome to have a slightly higher proportion of variants present (PP/P) compared to those with a personal history of cancer. The findings of this study contribute to a more comprehensive understanding of HBOC Syndrome and its clinical implications, highlighting the need for equitable medical care. Emphasizes the continued need for research and education about breast cancer, especially regarding hereditary predisposition. It highlights the importance of equity in access to health services, regardless of race, level of education, social or financial position, as well as the need for policies and interventions to combat inequalities and achieve universal health care.

Keywords: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Genetic Tests. Genetic Counseling. Health Equity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	- Critérios clínicos preconizados pela NCCN para a realização de pesquisa de mutações nos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	23
Quadro 2	- Genes de alta e moderada penetrância relacionados ao câncer de mama.....	24
Figura 1	- Fluxograma das etapas de seleção da amostra do estudo.....	43

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Classificação das Variantes Genéticas.....	52
Gráfico 2	- Frequência das alterações clinicamente patogênicas.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis sociodemográficas relativas aos pacientes atendidos no serviço de referência em oncogenética, segundo realização de teste genético. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.....	47
Tabela 2	Variáveis sociodemográficas relativas aos pacientes que realizaram teste genético no serviço de referência em oncogenética, segundo histórico de câncer. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.....	48
Tabela 3	Variáveis clínicas e tumorais relativas aos pacientes com história pessoal de câncer de mama, que foram acompanhados no serviço e realizaram teste genético. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.....	49
Tabela 4	Variáveis genéticas relativas aos resultados dos testes genéticos dos pacientes atendidos no serviço de referência em oncogenética, segundo histórico de câncer. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.....	51
Tabela 5	Frequência dos genes com mutação nos resultados dos testes genéticos.....	53
Tabela 6	Frequência genômica da interpretação da significância clínica pelo ClinVar.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASHG	<i>American Society of Human Genetics</i>
BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EMESCAM	Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GNOMAD	<i>Genome Aggregation Database</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HBOC	<i>Hereditary Breast and Ovarian Cancer</i>
HCUSP	Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais
MLPA	<i>Multiplex Ligation Dependant Probe Amplification</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PARP-1	<i>Poliadp-ribose polimerase-1</i>
P/PP	Provavelmente patogênica ou patogênica
REBRACH	Rede Brasileira de Câncer Hereditário
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNM	Estadiamento Tumoral: T (tumor), N (acometimento linfonodal), M (metástase a distância)
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFPA	Universidade Federal do Pará
USP	Universidade de São Paulo

VUS

Variant of Uncertain Significance

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO (HBOC).....	21
2.2	ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO.....	25
2.3	ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA RELACIONADO À SÍNDROME HBOC.....	30
2.4	INCORPORAÇÃO DO TESTE GENÉTICO EM ONCOLOGIA: AVANÇOS E PRINCIPAIS DESAFIOS NO BRASIL.....	35
3	JUSTIFICATIVA.....	38
4	OBJETIVOS.....	40
4.1	OBJETIVO GERAL.....	40
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
5	METODOLOGIA.....	41
5.1	DESENHO DE ESTUDO.....	41
5.2	POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO.....	41
5.3	COLETA DE DADOS E TRATAMENTO DAS VARIÁVEIS.....	43
5.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	45
5.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
6	RESULTADOS.....	46
7	DISCUSSÃO.....	55
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
9	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	79
	APÊNDICE B –Termo de Dispensa do TCLE.....	81
	APÊNDICE C – Questionário para coleta de dados.....	83
	APÊNDICE D – Dicionário das variáveis.....	95

ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora.....	104
--	------------

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama, uma patologia heterogênea com diferentes apresentações histológicas, moleculares e clínicas, é a neoplasia mais comumente diagnosticada, excluindo os tumores de pele não melanoma, e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres em todo o mundo (SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, foram estimados 73.610 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio de 2023 a 2025, o que corresponde a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2022).

Considerado um tipo de câncer multifatorial, determinantes como idade avançada, características reprodutivas e hormonais, história familiar, hábitos de vida e influências ambientais são os principais fatores associados ao desenvolvimento da doença. Os fatores reprodutivos de risco devem-se ao perfil hormonal estrogênio-dependente, que compreende a menarca precoce (aos 11 anos ou menos), a menopausa tardia (aos 55 anos ou mais) e a primeira gestação após os 30 anos. Embora a incidência de câncer de mama seja baixa em mulheres com menos de 45 anos, idade pré-climatéria, a ocorrência da doença nessa faixa etária pode ser acompanhada de pior prognóstico, especialmente quando associada a outras condições como a alta densidade mamária que prejudicaria o diagnóstico precoce, o grande volume tumoral e o comprometimento de linfonodos, em comparação com mulheres acometidas pela doença em idade pós-menopausa, idade de risco habitual. Cabe lembrar que a incidência do câncer de mama, de um modo geral, é maior nas mulheres pertencentes à faixa etária entre 50 e 69 anos (BRASIL, 2019).

De acordo com Achatz *et al.* (2020), a predisposição hereditária ao câncer é considerada um importante fator etiológico, sendo estimado que entre 10% e 25% de todos os casos de câncer de mama e ovário são relacionados à herança genética, decorrente de mutações germinativas altamente penetrantes em genes de predisposição ao câncer.

Fatores de risco como a história familiar de câncer de mama e de tumores malignos associada a anormalidades genéticas, incluindo mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são fatores que contribuem para o surgimento do câncer de mama e podem caracterizar subtipos mais agressivos da doença, principalmente em mulheres com idade inferior aos 45 anos (ANSARI *et al.*, 2020).

Mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são altamente penetrantes e se comportam de acordo com os padrões de herança autossômica dominante, estando associadas à conhecida Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome - HBOC*) (YOSHIDA, 2021).

A Síndrome HBOC é uma condição genética hereditária que aumenta significativamente o risco de desenvolver câncer de mama e ovário em idade precoce, porém ela não é responsável apenas pela predisposição desses dois tipos de cânceres, mas também ao câncer de endométrio, peritônio, tubas uterinas, próstata, pâncreas, aparelho gastrointestinal, vias biliares e melanoma. De acordo com a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, uma aliança entre os principais centros de tratamento e pesquisa em câncer nos Estados Unidos da América, existem algumas diretrizes de práticas clínicas em Oncologia que são propostas para auxiliar o profissional de saúde na tomada de decisão em relação à investigação genética, promovendo a melhoria contínua da qualidade das recomendações na avaliação genética do paciente e de seus familiares quanto ao risco para a Síndrome HBOC (NCCN, 2023).

Com relação ao câncer de mama e ovário hereditários, pode-se afirmar que até 25% de todos os casos podem ser explicados pela presença de mutações em genes de alta penetrância (*BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, STK11, CDH1*) e de penetrância moderada (*CHEK2, ATM, BRIP1, BARD1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD51C, RAD51D e NF1*). Mulheres com mutações envolvendo esses genes possuem um risco cumulativo, ao longo da vida, de 45% a 85% para desenvolver o câncer de mama, e de 11% a 39% para desenvolver o câncer de ovário (ACHATZ *et al.*, 2020).

O uso de testes genéticos, através de painéis multigênicos, possibilita a inclusão de outros genes adicionais, além do *BRCA1* e *BRCA2*, que podem também estar relacionados à Síndrome HBOC, e para os quais diretrizes de manejo já foram propostas ou ainda estão em desenvolvimento (PETER *et al.*, 2018).

O teste genético pode ser utilizado para identificar indivíduos com predisposição hereditária ao câncer e, assim, adotar estratégias de manejo, rastreamento e tratamento. Dessa forma, o diagnóstico molecular torna-se importante no gerenciamento clínico de pacientes com a Síndrome HBOC, uma vez que permite a

redução do risco de câncer em até 95% em pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (CARVALHO *et al.*, 2020).

O aconselhamento genético desempenha um papel fundamental ao oferecer orientação sobre riscos genéticos individuais, possibilitando tomadas de decisões informadas sobre saúde. No contexto brasileiro, a incorporação dessa prática ainda enfrenta desafios, mas sua importância preventiva é indiscutível. Observa-se um crescente reconhecimento de sua relevância, embora seu acesso ainda seja restrito, principalmente em serviços de saúde pública. A atenção preventiva que o aconselhamento genético oferece é fundamental para reduzir riscos, promover a saúde e fornecer suporte a indivíduos e famílias, reforçando a necessidade de expandir sua implementação para garantir uma abordagem mais holística na prevenção de doenças genéticas (OWENS *et al.*, 2019; SCHIENDA e STOPFER, 2020; JACOBS *et al.*, 2019).

O presente projeto de dissertação tem como tema o estudo da frequência das alterações genéticas em pacientes com diagnóstico clínico da Síndrome HBOC que realizaram aconselhamento genético em serviço especializado na Zona da Mata Mineira.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO

A Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário, do inglês, *Hereditary Breast and Ovarian Cancer* (HBOC), é uma das mais conhecidas Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer, que se enquadra no padrão de herança autossômica dominante com elevada penetrância, sendo causada principalmente pela presença de variantes germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, responsáveis pelo aumento de até 20 vezes no risco para o desenvolvimento do câncer de mama e/ou ovário. Esta Síndrome abrange cerca de 5% e 10% de todos os casos de câncer de mama e de ovário, respectivamente.

Os portadores de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* estão predispostos ao desenvolvimento do câncer de mama, com um risco ao longo da vida de até 85% e 45%, respectivamente, e do câncer de ovário, de até 39% e 11%, respectivamente, bem como de outras malignidades (ANTONIOU *et al.*, 2003; KUCHENBAECKER *et al.*, 2017).

A referida Síndrome foi primeiramente descrita em 1866, pelo médico francês Pierre Paul Broca, quando sua esposa desenvolveu câncer de mama em idade jovem. Foi realizada uma análise cuidadosa da sua história familiar, a qual revelou 10 casos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama, juntamente com outras neoplasias nas respectivas famílias ao longo de quatro gerações, levando o médico a acreditar na possibilidade de uma forma hereditária da doença (KRUSH, 1979). Vários estudos posteriores comprovaram a associação entre história familiar e a predisposição aumentada para o desenvolvimento do câncer de mama (OTTMAN *et al.*, 1983; KOZAK, HALL, BAIRD, 1986; EISINGER *et al.*, 1998).

Os tipos de cânceres relacionados à Síndrome HBOC são: câncer de mama feminino e masculino, câncer de ovário incluindo câncer de tubas uterinas, câncer de endométrio, câncer peritoneal primário, câncer de próstata, câncer de pâncreas e de vias biliares, câncer do aparelho gastrointestinal e melanoma (NCCN, 2023) e dependerá do mecanismo de alteração do gene.

Os indivíduos portadores da Síndrome HBOC possuem um risco aumentado de desenvolver tumores em idade mais jovem em relação à população geral, bem como a ocorrência de múltiplos tumores primários no mesmo indivíduo, tumores bilaterais, multifocais ou de etiologia rara, cuja incidência se faz pequena na população em geral. A presença de familiares em primeiro grau com tumores na mesma localização, também com diagnóstico em idade mais jovem ou com a ocorrência de muitos casos de câncer afetando várias gerações de uma mesma família pode constituir uma predisposição hereditária ao câncer (PETRUCCELLI, DALY, PAL, 2022).

A identificação de uma família em risco para Síndrome HBOC se inicia a partir de um caso índice, também chamado de probando, que é o primeiro membro da família afetada que procura atendimento médico para o aconselhamento genético, cujas características clínicas e história familiar levam a suspeita da Síndrome Hereditária de Predisposição ao Câncer.

Existem alguns critérios clínicos estabelecidos pela NCCN para a caracterização dos pacientes portadores da Síndrome HBOC, que levam em consideração fatores

como a idade do diagnóstico do câncer de mama, a história familiar e o diagnóstico de outros cânceres específicos. Se o paciente apresentar pelo menos um destes critérios, ele já é elegível para o manejo clínico que envolve o aconselhamento genético, a análise de risco e a investigação genética (NCCN, 2023).

Além disso, recomenda-se a investigação clínica e genética do próprio paciente afetado, ou seja, aquele que possui o diagnóstico do câncer, porém, caso essa investigação não seja possível, a avaliação pode ser realizada em um familiar não afetado que esteja sob risco (PETRUCELLI, DALY, PAL, 2022; NCCN, 2023). O Quadro 1 apresta os principais critérios para a realização de pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Quadro 1 - Critérios clínicos preconizados pela NCCN para a realização de pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Critérios clínicos para pesquisa de mutações nos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
<p>1) Paciente com diagnóstico de câncer de mama e 1 ou mais dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico \leq 45 anos, independente da história familiar; • Diagnóstico entre 46-50 anos com história familiar desconhecida ou limitada; ou diagnóstico de um segundo câncer de mama em qualquer idade; ou \geq 1 familiares com câncer de mama, ovário, pâncreas, ou próstata em qualquer idade; • Diagnóstico de câncer de mama triplo-negativo \leq 60 anos; • Diagnóstico em qualquer idade com \geq 1 familiares com câncer de mama \leq 50 anos ou ovário, pâncreas, próstata metastático em qualquer idade; • Diagnóstico em qualquer idade com ascendência judaica Ashkenazi; • Um total de 3 casos de câncer de mama na paciente e/ou familiares em qualquer idade - Diagnóstico de câncer de mama masculino, em qualquer idade <p>2) Paciente com diagnóstico de carcinoma do ovário, em qualquer idade.</p> <p>3) Paciente com diagnóstico de câncer de próstata metastático em qualquer idade.</p> <p>4) Paciente com diagnóstico de câncer de pâncreas exócrino em qualquer idade.</p> <p>5) Presença de mutação patogênica em <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> na família.</p>

Fonte: Elaborado pela autora adaptado da NCCN (2023).

De acordo com McInnes *et al.* (2016), a penetrância de um gene de predisposição para o câncer é uma definição que se refere ao risco de uma mutação neste gene causar um determinado tipo de câncer.

Mutações germinativas em genes de alta penetrância, caracterizam a maioria da Síndrome HBOC e estão associadas a um elevado risco para desenvolvimento de câncer (HODGSON e TURASHVILI, 2020). Os genes caracterizados como de alta penetrância para o surgimento de um câncer são aqueles que possuem risco relativo ≥ 5 para o desenvolvimento deste câncer. Nesse grupo, destacam-se os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB 2*, além dos genes *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, que estão associados a Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden, Síndrome de Peutz-Jeghers e Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário, respectivamente (SLAVIN *et al.*, 2015).

Os genes de penetrância moderada, que possuem uma capacidade moderada de modificar a função de um gene, estão relacionados a um risco relativo ≥ 2 e < 5 para o desenvolvimento do câncer, incluindo o de mama (SLAVIN *et al.*, 2015). Nesse grupo, são incluídos os genes *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* e *NF1*. As mutações patogênicas em genes envolvidos em vias de reparo do DNA, como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*, estão associadas à Síndrome de Lynch, caracterizada pelo alto risco para câncer colorretal ao longo da vida, além de tumores cerebrais, câncer de ovário, endométrio, trato hepatobiliar, estômago, intestino delgado e trato urinário (LYNCH *et al.*, 2006). Os genes de alta e moderada penetrância relacionados ao câncer de mama encontram-se descritos no Quadro 2 listado abaixo:

Quadro 2 – Genes de alta e moderada penetrância relacionados ao câncer de mama

GENES DE ALTA PENETRÂNCIA	GENES DE MODERADA PENETRÂNCIA
<i>BRCA1</i>	<i>CHEK2</i>
<i>BRCA2</i>	<i>ATM</i>
<i>TP53</i>	<i>BRIP1</i>
<i>PTEN</i>	<i>BARD1</i>
<i>STK11</i>	<i>EPCAM</i>
<i>CDH1</i>	<i>MLH1</i>
<i>PALB2</i>	<i>MSH2</i>
	<i>MSH6</i>

	<i>PMS2</i>
	<i>RAD51C</i>
	<i>RAD51D</i>
	<i>NF1</i>

Fonte: Elaborado pela autora adaptado da NCCN (2023)

O gene *BRCA1* (OMIM * 605882, OMIM * 113705), foi o primeiro gene de susceptibilidade ao câncer de mama descrito, sendo localizado no cromossomo 17 (MIKI *et al.*, 1994). Logo em seguida, foi caracterizado o gene *BRCA2* (OMIM * 604554, OMIM * 600185), este localizado no cromossomo 13, e essa especificação possibilitou o uso de testes de predição de risco em famílias afetadas pelo câncer (WOOSTER *et al.*, 1994). Ambos são caracterizados como genes supressores tumorais, que codificam grandes proteínas expressas durante as fases S e G2 do ciclo celular, possuem um importante papel em vias de reparo de quebras de dupla fita de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), por recombinação homóloga (FARMER *et al.*, 2005; TUTT *et al.*, 2001; VENKITARAMAN *et al.*, 2002).

É sabido ainda que indivíduos com mutação patogênica nos genes *BRCA1* e *BRCA2* possuem um risco aumentado para surgimento do câncer de mama e ovário de até 20 vezes mais que os pacientes que não possuem a mutação genética (HONDOW *et al.*, 2011). No entanto, a presença de variantes nos genes *BRCA1* está associada ao aumento de risco para o câncer de mama em idade mais jovem, entre 30 a 50 anos de idade, quando comparado ao *BRCA2*, que ocorre entre 40 a 60 anos (KOTSOPOULOS *et al.*, 2018).

É através da realização do aconselhamento genético, dos testes moleculares e do acompanhamento multidisciplinar dos pacientes que tiveram história pessoal de câncer relacionado a Síndrome HBOC e aqueles que tiveram história familiar sugestiva para a Síndrome HBOC, que se preconiza a adoção de estratégias de rastreamento para detecção precoce de câncer, bem como das medidas redutoras de risco específica para a Síndrome HBOC.

2.2 ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

A origem e desenvolvimento da genética humana no Brasil tiveram início em 1958, quando Crodowaldo Pavan, na época presidente da recém fundada Sociedade

Brasileira de Genética Médica, constituiu a Comissão de Genética Humana, que tinha como objetivo principal promover e organizar o desenvolvimento dessa especialidade no país. Essa comissão foi composta pelos pesquisadores Francisco Mauro Salzano, Pedro H. Saldanha e Newton Freire-Maia, conjuntamente com Oswaldo Frota-Pessoa, que já atuava na área da genética humana (MAGALHÃES, 2009).

Os pioneiros do aconselhamento genético no país foram Oswaldo Frota-Pessoa e Newton Freire Maia. Eles tinham como objetivo comum proporcionar o esclarecimento às pessoas com história familiar de doenças hereditárias e outras características genéticas. Em 1958, Frota-Pessoa criou, na Universidade de São Paulo (USP), o primeiro serviço de aconselhamento genético do país e no mesmo ano Freire Maia transformou o Laboratório de Genética da Universidade Federal do Paraná em um Laboratório de Genética Humana, que posteriormente deu origem ao Departamento de Genética desta universidade (SILVEIRA, 2006).

Entretanto, foi somente a partir dos anos 60 e 70 que os serviços de aconselhamento genético no Brasil começaram a se desenvolver de forma mais consolidada, estando estes quase sempre ligados a cursos de Pós-Graduação em Genética Humana e/ou Médica de instituições universitárias. Entre as décadas de 70 e 80, esses serviços ampliaram a sua capacidade assistencial, mas isso não foi suficiente para suprir as necessidades da população. Na realidade brasileira, poucos pacientes e seus familiares possuem acesso aos serviços e procedimentos de diagnóstico para uma doença genética, restringindo-os de entender sobre a sua condição, sobre os riscos, as possibilidades de tratamentos e as medidas de prevenção existentes (BRUNONI, 2002).

Palmero *et al.* (2020) afirmam que no Brasil ainda existem poucos centros assistenciais, públicos ou privados, capazes de diagnosticar e assistir pacientes com doenças de etiologia genética, incluindo o câncer de predisposição hereditária. Por outro lado, os poucos serviços existentes são de referência e de boa qualidade, sendo possível buscar a implementação de novos serviços com a finalidade de permitir a criação de um sistema de atendimento especializado voltado à grande maioria da população para que esta possa ter conhecimento dos aspectos genéticos da sua condição de saúde e das alternativas disponíveis para o tratamento e prevenção.

Uma definição de aconselhamento genético tornou-se clássica por sua abrangência em meados da década de 70, sendo citada em diversos estudos científicos da área e por reconhecer o aconselhamento genético como um processo

de comunicação ativo e não como uma simples transmissão de informações (PETEAN e PINA NETO, 1998; BIESECKER, 2001; BRUNONI, 2002).

Essa definição é a mais aceita mundialmente, tornando-se um conceito clássico da *American Society of Human Genetics* (ASHG) em 1975, englobando um processo de comunicação que lida com doenças genéticas, considerando as análises de risco de ocorrência e recorrência nos pacientes e seus familiares. A partir disso, profissionais capacitados devem esclarecer aos pacientes e seus familiares sobre a doença, auxiliando-os na compreensão do diagnóstico, incluindo a indicação de testes genéticos, caso necessário, das medidas de tratamento disponíveis, do risco de recorrência do desenvolvimento da doença e discutir os meios de prevenção. Deste modo, é imprescindível que se estabeleça um meio de comunicação entre paciente e os profissionais da saúde. O aconselhador deve ter muita cautela ao se comunicar para que o paciente e a família entendam sobre a real condição genética (FRASER, 1974; SCHMIDTKE *et al.*, 2015; MADLENSKY *et al.*, 2017).

A prática do aconselhamento genético pode ser dividida em duas fases prospectiva e retrospectiva. Na primeira fase, o objetivo é prevenir uma determinada doença nas gerações futuras de uma família, ao mesmo tempo em que oferece orientação sobre os fatores de risco que podem contribuir para a sua ocorrência. Já a segunda fase, é realizada quando há um caso passível de investigação, visando oferecer suporte à família e ao paciente com relação à doença, esclarecendo sobre os tratamentos disponíveis e os cuidados necessários (de OLIVEIRA, 2021).

De forma geral, a indicação para uma consulta de aconselhamento genético é oferecida quando o profissional conselheiro genético e/ou o paciente a consideram como um processo que irá ajudar a compreender uma condição ou uma suspeita que possa estar relacionada a um risco genético. Essa consulta vai contribuir no direcionamento de terapias mais específicas e compatíveis com a doença, bem como na elaboração das estratégias de intervenção mais pertinentes para cada caso (DEBON *et al.*, 2018).

De acordo com Silva *et al.* (1997), existem seis princípios éticos básicos pelo qual o aconselhamento genético se fundamenta, sendo eles: autonomia, privacidade, justiça, igualdade, qualidade, não maleficência e beneficência. O princípio da autonomia determina que a decisão de realização do teste genético deverá ser pessoal e voluntária. O princípio da privacidade assegura que o resultado do teste genético não pode ser transmitido a nenhuma pessoa sem autorização, com exceção

dos responsáveis legais. O princípio da justiça garante a proteção aos direitos de populações vulneráveis, tais como crianças, pessoas com comprometimento mental ou problemas psiquiátricos. O princípio da igualdade regulamenta o acesso igualitário aos testes, independentemente de origem geográfica, raça e classe socioeconômica. O princípio da qualidade afirma que todos os testes oferecidos devem ter especificidade e sensibilidade adequadas, sendo realizados em laboratórios capacitados e com monitoração profissional e ética. Finalmente, a não maleficência e beneficência preveem o dever de não causar danos físicos, morais ou psicológicos aos pacientes por meio de intervenções médicas. A beneficência preconiza a necessidade da tomada de medidas proativas que levarão ao bem-estar do paciente.

O processo do aconselhamento genético é dinâmico e integrado, por isso para que se tenha uma melhor compreensão dos achados, este pode ser dividido em fases. Conforme Pina-Neto (2008), as etapas do aconselhamento genético incluem:

- 1) Levantamento da história pessoal e familiar, avaliação dos exames clínicos e genéticos já realizados e indicação de outros exames, se necessário;
- 2) Análise dos dados, objetivando diagnosticar, confirmar ou excluir uma condição genética conhecida;
- 3) Obtenção de informações acerca da natureza da condição genética identificada e de suas consequências para a saúde física ou mental do paciente;
- 4) Esclarecimento sobre o mecanismo de herança e cálculo de risco de ocorrência ou recorrência da condição nos familiares do paciente.

É importante enfatizar que, durante o processo de realização do aconselhamento genético, é aplicada uma conduta não-diretiva, evitando que o probando/paciente seja pressionado ou convencido a concordar com valores diferentes dos seus e a tomar decisões que divergem de seus princípios pessoais. Espera-se, ainda, favorecer possibilidades para a tomada de decisões em relação à vida reprodutiva futura, ou mesmo do provável tratamento da doença, considerando as questões de ordem emocional e biológica, em respeito à sua autonomia (MESSIAS, 2006; YANG e KIM, 2018).

O compromisso com a não-diretividade define o papel do conselheiro genético como um facilitador da informação, capaz de esclarecer sobre o prognóstico, o tratamento e a prevenção relacionados ao diagnóstico. É necessário que este profissional assumira uma postura ética diante das escolhas do paciente, nunca impor

as suas preferências e sempre objetivar a simplificar todo o processo (GUEDES e DINIZ, 2009; YANG e KIM, 2018).

Brunoni (2002), evidencia que o aconselhamento genético requer uma abordagem multiprofissional e interdisciplinar. Assim, além das competências específicas que são atribuídas a prática do aconselhamento genético, é necessário que todos os profissionais envolvidos tenham formação em genética médica básica e capacitação acerca dos procedimentos, condutas e as intervenções necessárias.

Borges-Osório e Robinson (2001), afirmam que as informações genéticas são de difícil compreensão por parte do paciente e seus familiares, o que pode dificultar o processo de comunicação e causar repercussões importantes. Acrescentam, ainda, que as informações transmitidas podem ser angustiantes e não devem ser consideradas isoladamente.

Ao considerarmos a crescente incidência de câncer na população e a busca por estratégias relacionadas à sua prevenção e diagnóstico precoce, a prática do aconselhamento genético em oncologia representa uma possibilidade de estimar o risco do câncer e esclarecer para o paciente os fatores ambientais, biológicos e sociais que podem contribuir para o seu desenvolvimento. Dessa forma, é possível estabelecer práticas que viabilizem a prevenção do câncer e a promoção de saúde, como por exemplo, a indicação de cirurgias profiláticas e da quimioprevenção para o câncer de mama hereditário (TREPANIER *et al.*, 2004).

No campo da oncologia, a ação do profissional que realiza o aconselhamento genético é alertar sobre o desenvolvimento de determinados cânceres com base no seu histórico pessoal e familiar, e discutir sobre a realização de teste genético e as possibilidades terapêuticas, bem como orientar o paciente sobre o desfecho emocional, psicológico e social do conhecimento de ser portador de uma mutação que confere maior probabilidade de desenvolver uma doença neoplásica (SCHIENDA e STOPFER, 2020).

Garicochea e Barros (2008), salientam que as metas fundamentais da identificação de famílias com Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer e, posteriormente, se possível, das pessoas dessas famílias que são portadoras da mutação oncogênica são:

- 1) Evitar o aparecimento de câncer em portadores de mutações;
- 2) Detectar precocemente o câncer em situações em que não pode ser evitado ou efetivamente tratado;

3) Evitar o aparecimento ou buscar a detecção precoce de um segundo câncer.

Cada Síndrome de predisposição hereditária ao câncer possui um protocolo de recomendações para rastreamento e prevenção. As estratégias de redução de risco dependem do tipo de tumor acometido pela Síndrome, ou seja, para cada tipo de câncer existirá uma estratégia específica (GARICOCHEA e BARROS, 2008).

O conselheiro genético coleta as informações clínicas relevantes sobre a história pessoal e familiar do paciente e, após a realização do teste genético, explica sobre como as condições genéticas são transmitidas para as gerações futuras. Assim, é possível obter informações individualizadas a respeito das condições genéticas do paciente e das condutas clínicas necessárias para cada caso (SCHIENDA e STOPFER, 2020).

O aconselhamento genético pós-teste é o momento em que o paciente recebe o diagnóstico e todas as informações da Síndrome HBOC, bem como a rotina de exames a que será submetido e as opções de cirurgia preventiva. Geralmente, a decisão de se submeter a uma cirurgia, como a realizada para prevenção do câncer de mama, é o resultado de um processo bastante amadurecido, em que o paciente se sente ativo na situação (GARICOCHEA e BARROS, 2008).

Apesar do aconselhamento genético interferir positivamente na redução da incidência do câncer de mama em pacientes geneticamente predispostas, observa-se a falta de priorização de políticas de saúde específicas para garantir o seu acesso. Há uma necessidade crescente em estimular a elaboração e execução de políticas públicas que garantam a equidade do acesso ao aconselhamento genético, bem como da disponibilidade de laboratórios para diagnóstico molecular e de profissionais qualificados (SALES e LAJUS, 2018).

2.3 ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA RELACIONADO À SÍNDROME HBOC

As diretrizes do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) enfatizam a detecção precoce como a estratégia principal no combate ao câncer de mama. Essa abordagem compreende o rastreamento e o diagnóstico precoce. O rastreamento é realizado em mulheres assintomáticas com o objetivo de identificar o aparecimento da neoplasia, enquanto o diagnóstico precoce concentra-

se em mulheres sintomáticas, de forma ágil, ainda em fase inicial da doença. Através de um rastreamento de qualidade e diagnóstico precoce, é possível garantir em tempo hábil um tratamento adequado que irá contribuir na melhora da sobrevivência das mulheres acometidas pelo câncer de mama. As diretrizes brasileiras para detecção precoce desse câncer recomendam mamografias a cada dois anos para mulheres entre 50 e 69 anos, além de promover a conscientização da população sobre sinais e sintomas suspeitos para um diagnóstico ágil. Destaca-se a importância da capacitação dos profissionais de saúde para identificação precisa dos sintomas, garantindo um acesso favorável à confirmação diagnóstica. Essas ações são prioritárias no cenário de estadiamento avançado da doença no país (BRASIL, 2021a; BRASIL, 2021c).

O diagnóstico precoce interfere positivamente diminuindo a taxa de mortalidade pela doença, em contrapartida, o diagnóstico tardio, dentre outros fatores, eleva os índices de mortalidade (GOLDMAN *et al.*, 2019). O rastreamento, a detecção e as intervenções precoces podem reduzir a taxa de mortalidade em 25% a 31%, resultando na diminuição dos riscos de evolução da doença para o estágio mais grave e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida (FARIA *et al.*, 2020).

Ressalta-se a importância do acesso às ações de detecção precoce para câncer de mama no Brasil, uma vez que as mulheres dependentes do Sistema Único de Saúde (SUS), vivenciam dificuldade para realizarem a mamografia. Há, portanto, a necessidade de que os serviços públicos de saúde estabeleçam estratégias de busca ativa das mulheres, com investimentos na linha de cuidado desde a oferta de exames à sua regularização e monitoramento, a fim de melhorar a efetividade e eficiência do rastreamento (GOLDMAN *et al.*, 2019).

Vale lembrar que a detecção precoce do câncer de mama é considerada uma medida de prevenção secundária que objetiva identificar o câncer em estágios iniciais, contribuindo de forma significativa para a redução da mortalidade pela doença, contudo, essa medida preventiva não possibilita a redução da incidência do câncer de mama (BRASIL, 2019).

Para mulheres portadoras de mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, a indicação do rastreamento é fundamentada no alto risco para câncer de mama e de ovário ainda em idade jovem. Para garantir o rastreamento do câncer de mama nesse grupo de mulheres, a NCCC

recomenda o autoexame mensal a partir dos 18 anos e exame clínico semestral/anual a partir dos 25 anos de idade (NCCN, 2023).

A ressonância magnética das mamas é indicada para mulheres diagnosticadas com a Síndrome HBOC anualmente entre os 25 e 29 anos e, caso tal exame não esteja disponível, indica-se a mamografia/tomossíntese. A idade ideal para se iniciar o rastreamento pode ser individualizada de acordo com a história familiar de câncer, principalmente se houver familiar com diagnóstico antes dos 30 anos (NCCN, 2023).

Para esse grupo de mulheres, a cada seis meses é indicada a realização, de forma alternada, da mamografia/tomossíntese e ressonância de mama, entre as idades de 30 e 75 anos e, após os 75 anos, o rastreamento deve ser individualizado. O rastreamento do tecido mamário remanescente deve ser mantido para aquelas mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama (NCCN, 2023).

A mamografia é considerada uma das principais estratégias para rastreamento do câncer de mama com vistas à detecção precoce, contribuindo no direcionamento de intervenções rápidas com tratamentos menos agressivos, o que favorece um melhor prognóstico (AZEVEDO *et al.*, 2019; ASSIS, SANTOS, MIGOWSKI, 2020; BRASIL, 2021b).

A mastectomia total bilateral profilática, que é a remoção cirúrgica preventiva de ambas as mamas, deve ser considerada como estratégia para redução de risco nas mulheres com a Síndrome HBOC. Estudos mostram que essa estratégia preventiva reduz em mais de 90% o risco de desenvolver câncer da mama em mulheres portadoras de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, garantindo um alto grau de proteção. No entanto, a mastectomia bilateral é um procedimento invasivo e irreversível (LUDWIG *et al.*, 2016; HEEMSKERK-GERRITSEN *et al.*, 2019).

O risco de desenvolvimento de um câncer de mama contralateral 20 anos após o primeiro câncer de mama primário é maior em mulheres portadoras de mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, sendo que o risco cumulativo é de 40% para *BRCA1* e 26% para o *BRCA2*. Evidências atuais sugerem que a mastectomia contralateral é eficaz para portadores de *BRCA1*, reduzindo a mortalidade (ACHATZ *et al.*, 2020; BOUGHEY *et al.*, 2010; EVANS *et al.*, 2013).

Para mulheres com Síndrome HBOC, o risco de desenvolver câncer de ovário, carcinoma de tuba uterina e câncer de peritônio é menor do que o risco de ocorrência do câncer de mama. O câncer de ovário é mais frequente em mulheres com mutação em *BRCA1*, diagnosticadas entre os 50 a 59 anos, sendo que para *BRCA2* a sua

incidência ocorre entre 60 a 69 anos. Contudo, frente à dificuldade de diagnóstico precoce pela inexistência de exames eficazes de rastreamento e o prognóstico reservado da doença diagnosticada em estágio clínico avançado, recomenda-se a realização de salpingooforectomia bilateral redutora de risco, após a constituição da prole (NCCN, 2023).

A salpingooforectomia bilateral, que é a remoção cirúrgica preventiva dos ovários e das tubas uterinas, pode reduzir o risco de câncer de ovário em aproximadamente 90%. Também pode ajudar a diminuir o risco de câncer de mama em 50% para mulheres que não passaram pela menopausa (CHENG *et al.*, 2020).

Dessa forma, recomenda-se a salpingooforectomia bilateral para portadoras de *BRCA*, que possuem prole constituída, devendo ser realizada aos 35-40 anos em portadoras de *BRCA1* e aos 40-45 anos em portadoras de *BRCA2*, ou individualizada, com base na idade de início do câncer de ovário na família (CHEN *et al.*, 2020; NCCN, 2023).

Em pacientes não elegíveis à salpingooforectomia bilateral redutora de risco, pode-se considerar o rastreamento com ultrassonografia pélvica transvaginal e dosagem sérica do marcador tumoral CA125 a partir de 30 a 35 anos de idade, apesar da falta de evidências em relação ao real benefício (NCCN, 2023).

A castração cirúrgica precoce causa menopausa precoce e aumenta o risco de doenças cardiovasculares e osteoporose. Com base nos dados disponíveis de estudos observacionais, a terapia de reposição hormonal após a salpingooforectomia bilateral não deve ser realizada em pacientes afetados por câncer de mama (KOTSOPOULOS *et al.*, 2018).

As mulheres diagnosticadas com a Síndrome HBOC devem receber as orientações e esclarecimentos necessários relacionados ao risco de câncer, possibilidades de cirurgias profiláticas, riscos associados às cirurgias, opções de reconstrução da mama, sintomas relacionados à menopausa precoce e impacto na reprodução, bem como receber abordagem sobre as questões psicossociais e de qualidade de vida (SESSA *et al.*, 2022).

A quimioprevenção também é uma recomendação para os pacientes com câncer de mama relacionado a Síndrome HBOC, que tem como princípio o uso de medicamentos para interromper ou impedir o desenvolvimento do câncer. Estudos de prevenção primária com o uso do Tamoxifeno 20 mg, uma vez por dia durante cinco anos, mostraram redução do risco de desenvolver câncer de mama em 50% em

mulheres de alto risco. Dados limitados estão disponíveis sobre o benefício do Tamoxifeno em portadores de *BRCA*, mas seu uso pode ser considerado para pacientes que não desejam se submeter a cirurgias de redução de risco (CUZICK *et al.*, 2013, KING *et al.*, 2001, PHILIPS *et al.*, 2013).

Outra opção de profilaxia na vigência de alto risco de câncer de mama seria a terapia com inibidor da Poli(adp-ribose) Polimerase 1 (PARP-1), que é uma terapia direcionada que atua em uma deficiência na via de recombinação homóloga. Para o câncer de ovário, dois estudos randomizados de fase III, denominados como SOLO-2 e NOVA demonstraram melhora na sobrevida livre de progressão em monoterapia com inibidor de PARP-1 como terapia de manutenção em pacientes com câncer de ovário recorrente, sensível à platina e associado a portadoras de *BRCA*, e tumores com deficiência na via de recombinação homóloga. No tratamento de primeira linha, o estudo denominado SOLO-1, mostrou melhor sobrevida livre de progressão com tratamento de manutenção com inibidor de PARP-1 (Olaparibe) após quimioterapia usual em cânceres de ovário serosos ou endometriais de alto grau de estágio III-IV associados ao gene *BRCA* (MOORE *et al.*, 2018, PUJADE-LAURINE *et al.*, 2017).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou o Olaparibe para câncer de ovário de alto grau recidivante e para câncer de ovário de alto grau seroso e endometriode de primeira linha associados ao gene *BRCA*, e o seu uso para essas condições já está disponível no SUS (PUJADE-LAURINE *et al.*, 2017; MIRZA *et al.*, 2016).

Para os inibidores PARP-1, dois estudos de fase III (OlympiAD e EMBRACA) investigaram pacientes após quimioterapia em câncer de mama metastático associado a *BRCA* e com o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) negativo, e mostraram sobrevida livre de progressão mais longa com inibidor de PARP-1. A agência Americana do Departamento de Saúde e Serviços Humanos – *Food and Drug Administration* (FDA) – aprovou dois medicamentos inibidores de PARP-1 (Olaparib e Talazoparib) para câncer de mama metastático associado ao gene *BRCA* germinativo. No Brasil, o Olaparibe foi aprovado nesse cenário pela ANVISA em 2018 (ROBSON *et al.*, 2017; LITTON *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que a ausência de uma variante patogênica não exclui definitivamente o câncer hereditário, pois alguns indivíduos ainda podem apresentar um risco elevado para a Síndrome HBOC, causado por fatores genéticos desconhecidos. Nesse cenário, deve-se estimar o risco de câncer com base na

história familiar e nos fatores de risco individuais, sendo importante investigar as linhagens maternas e paternas para evitar a perda de risco adicional de câncer (ACHATZ *et al.*, 2020).

Diante de todas essas recomendações, verifica-se que os cânceres de mama e ovário hereditário tornaram-se grandes desafios para as políticas públicas de saúde. A garantia da promoção e prevenção da saúde, bem como dos tratamentos e controle da doença exigem o desenvolvimento de programas que tornem essas recomendações acessíveis a população de risco, contando com serviços e profissionais capacitados e integrados, atuando em diferentes regiões do país (ACHATZ *et al.*, 2020).

2.4 INCORPORAÇÃO DO TESTE GENÉTICO EM ONCOLOGIA: AVANÇOS E PRINCIPAIS DESAFIOS NO BRASIL

Nos últimos anos, evidenciamos grandes avanços na oncologia e genética, tanto no mundo quanto no Brasil. No seguimento do paciente realizado na oncogenética, o teste genético se destaca como um procedimento que viabiliza a identificação de mutações germinativas causadoras de cânceres hereditários, incluindo a Síndrome HBOC, possibilitando o rastreamento e a prevenção de neoplasias que tenham o fator genético como elemento relevante na determinação da doença, e estando cada vez mais integrado à prática clínica (SALES e LAJUS, 2018).

Em relação ao câncer, os testes mais utilizados são o sequenciamento de genes específicos ou os painéis multigênicos que analisam vários genes correlacionados a etiologia do câncer, podendo variar de acordo com os laboratórios e com o tipo de painel sugerido (de CASTRO *et al.*, 2019).

O conhecimento sobre as características moleculares dos seres humanos e a sua correlação com a prevenção e o desenvolvimento de doenças tem se atualizado diariamente, porém esses testes moleculares ainda são considerados de alto custo, o que dificulta o acesso por parte da população geral (PETER *et al.*, 2018).

No Brasil, o acesso à avaliação genética do risco de câncer e as consequentes opções de gestão de acordo com o risco estabelecido são limitados. Não há subsídio que garanta que um indivíduo de risco aumentado seja encaminhado a um

atendimento individualizado dentro do próprio sistema público de saúde. Pacientes do SUS não têm acesso ao teste, exceto em projetos de pesquisa ou em casos raros nos quais a instituição custeia o exame para seus pacientes. Esses serviços são limitados a grandes centros e hospitais universitários (PALMERO *et al.*, 2020).

Embora o teste genético não esteja disponível no sistema público de saúde brasileiro, no sistema privado há cobertura para teste molecular em indivíduos que atendam aos critérios estabelecidos pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). No caso do câncer de mama, o estudo genético escalonado é iniciado através do sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e a pesquisa de deleções e duplicações nestes genes é realizada através da técnica de *Multiplex Ligation Dependant Probe Amplification* (MLPA). No entanto, quando o resultado dos exames de sequenciamento e MLPA dos genes *BRCA1* e *BRCA2* é negativo, o paciente dá continuidade a investigação através de um painel ampliado, que analisa os genes: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* e *TP53*. Nesse caso, além da inclusão do procedimento genético para o diagnóstico da doença, também são cobertas pelo plano de saúde privado as intervenções de redução de risco para portadores de determinada variante germinativa patogênica, como por exemplo, as cirurgias de redução de risco, tal qual a reconstrução de mama e até mesmo o acesso a ressonância magnética de mama de acompanhamento para pacientes que recusam a cirurgia profilática. A ANS estabelece diretrizes gerais neste sentido, porém, a aplicação específica pode depender das políticas e das condições de cada plano de saúde individualmente. Sendo assim, a disponibilidade e cobertura de testes genéticos em planos de saúde privados podem variar.

Contudo, apesar dos consideráveis avanços no que se refere à regulamentação do aconselhamento genético pela ANS e das evidências em relação aos benefícios do aconselhamento genético, do teste genético e do gerenciamento de risco adequado, ainda permanecem muitos desafios a serem enfrentados no país no que se refere à atenção em oncologia e genética, incluindo a implantação desses serviços no âmbito do SUS, que engloba uma enorme parcela da população que não possuem acesso aos serviços altamente especializados, o que inviabiliza a identificação de indivíduos de alto risco para condições genéticas na maioria da população brasileira (SALES e LAJUS, 2018).

Segundo Guindalini (2018), é urgente a identificação de caminhos que possam ampliar o acesso aos cuidados em oncogenética. Há uma grande necessidade de compreender as barreiras sociais e estruturais únicas do Brasil e montar uma resposta forte e oportuna a esse problema de saúde pública. Vivenciamos o paradoxo de oferecer poucos testes genéticos e poucas terapias da medicina de precisão à população brasileira, sendo que o maior abismo se concentra no SUS.

Com o intuito de fazer frente a esse desafio, o INCA criou a Rede Brasileira de Câncer Hereditário (REBRACH) em 2009, iniciativa suportada através de financiamento público por meio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Dentre as principais realizações dessa iniciativa destacaram-se: desenvolvimento de projetos de pesquisa na área de aconselhamento genético, programa de capacitação em oncogenética para profissionais de saúde dos centros membros da rede de saúde e publicação de um guia operacional para o diagnóstico e o manejo das síndromes hereditárias relacionadas ao câncer (SALES e LAJUS, 2018).

Em 2011, a REBRACH foi fortalecida pelo estabelecimento de novos centros especializados em pesquisa e assistência ao câncer hereditário. Atualmente, está presente em diversas cidades como São Paulo (AC Camargo Câncer Center e Universidade Federal de São Paulo – USP), Ribeirão Preto (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – HCUSP), Barretos (Hospital de Câncer de Barretos), Vitória (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM), Salvador (Universidade Federal da Bahia – UFBA) e Belém (Universidade Federal do Pará – UFPA). Nas instituições vinculadas a REBRACH, é oferecido o aconselhamento genético para a população assistida pelo SUS. Entretanto, o desenvolvimento dos projetos de pesquisa e dos programas de capacitação ainda enfrenta algumas limitações como a dependência de recursos destinados à pesquisa, além da pequena cobertura assistencial aos pacientes que residem em áreas com localização mais afastadas do país (SALES e LAJUS, 2018).

Para lidar com essas limitações, são necessárias estratégias relacionadas à conscientização pública, educação, serviços integrados, implementação e monitoramento. O governo, as sociedades médicas, as organizações de pacientes, os centros acadêmicos e o setor privado devem criar uma comissão multissetorial para desenvolver e promover a incorporação da avaliação genética do risco de câncer e da gestão nos sistemas de saúde públicos e privados (ACHATZ *et al.*, 2020).

A falta de conscientização da compreensão do risco percebido e do acesso igualitário ao atendimento especializado são temas que contribuíram para as disparidades persistentes de saúde nos serviços de genética. O cenário ideal de atendimento para todos os pacientes com suspeita de Síndromes de Câncer Hereditário é a garantia do acesso igualitário ao aconselhamento genético e ao teste genético (PAULA e SANTANA, 2021).

A falta de diversidade em dados genômicos também é um desafio. Para superá-lo, maiores esforços precisam ser direcionados para o compartilhamento de dados clínicos e genômicos entre os sistemas de saúde, instituições acadêmicas e parceiros do setor. Esse é um trabalho que envolve o aconselhamento dos pacientes e contempla também painéis de genes que investigam a predisposição aos cânceres hereditários. São ferramentas que fazem a diferença para o diagnóstico precoce e a predição da resposta ao tratamento (GUINDALINI, 2018). É dessa forma, com tecnologia e acesso igualitário, que podemos fazer da atenção à saúde de precisão um sinônimo de equidade.

3 JUSTIFICATIVA

De acordo com as estimativas do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN, 2020), a mortalidade por câncer de mama feminino é mais alta em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, em relação aos países desenvolvidos, o que reforça a necessidade da ampliação das estratégias de identificação precoce da doença, especialmente em regiões com menor nível de desenvolvimento socioeconômico, priorizando os pacientes com risco aumentado para Síndrome HBOC e cânceres associados, uma vez que os portadores de variantes germinativas patogênicas em genes de alta e moderada penetrância são os que apresentam maior risco de ocorrência da doença (FELICIO *et al.*, 2021; SUNG *et al.*, 2021).

Identificar e caracterizar indivíduos com risco aumentado para predisposição hereditária ao câncer são ações imprescindíveis para estabelecer um plano mais preciso de vigilância, prevenção e tratamento do câncer. No entanto, a baixa proporção de rastreamento genético no Brasil é alarmante, uma realidade justificada pela falta de disponibilidade do teste genético para a maioria dos pacientes que dependem do sistema público de saúde. Mesmo nos serviços privados, onde esse

recurso está disponível, o acesso ainda é limitado, o que dificulta consideravelmente a chegada desse serviço a uma parcela significativa da população brasileira (PALMERO *et al.*, 2020).

Realizar testes genéticos em células germinativas para identificar alterações patogênicas em genes relacionadas à Síndrome HBOC é de suma importância, não apenas para fornecer aconselhamento genético adequado e discutir intervenções de redução de risco para o paciente, mas também para personalizar e determinar as opções de tratamentos de precisão e permitir o gerenciamento de familiares em risco. Essa abordagem individualizada ajuda não só os pacientes, mas também contribui para o conhecimento coletivo sobre a doença (SESSA *et al.*, 2022).

Mesmo para os pacientes que possuem condições financeiras para realizar essa investigação, a disponibilidade dos serviços privados e de profissionais especializados também são limitadas, impactando na redução da investigação do câncer de predisposição hereditária, o que leva a dificuldade de diagnóstico precoce e manejo adequado dos pacientes e familiares em risco para o câncer hereditário (PALMERO *et al.*, 2020).

Destaca-se aqui a importância da equidade no acesso aos serviços especializados em oncogenética, pois o risco de adoecimento e morte por câncer também pode variar de acordo com a disponibilidade e acessibilidade a esses serviços. No Brasil, esses serviços ainda são limitados, concentrados em alguns serviços de saúde suplementares ou privados e acessíveis apenas a uma pequena parcela da população, cujos clientes são geralmente de nível socioeconômico elevado. Essa limitação de acesso ressalta a necessidade premente de ampliar o alcance desses serviços a todos os estratos sociais da população (PALMERO *et al.*, 2020).

O município de Juiz de Fora em Minas Gerais, apresenta ampla infraestrutura de assistência em oncologia, dispendo de serviços especializados, no setor público e privado, destacando-se como referência regional da Zona da Mata Mineira. Isto posto, e diante da relevância do tema, justifica-se a realização do estudo nesse município para que seja possível traçar um panorama do perfil clínico e epidemiológico de pacientes com diagnóstico clínico da Síndrome HBOC.

Os estudos sobre a Síndrome HBOC tradicionalmente se concentram em aspectos clínicos e genéticos, negligenciando frequentemente as implicações mais amplas dessa síndrome para a saúde pública, o que dificulta a compreensão dos

fatores socioeconômicos, culturais e de acesso aos serviços de saúde que influenciam a detecção precoce, o aconselhamento genético e o manejo clínico desta Síndrome em nível populacional. Portanto, a presente pesquisa pretende explorar não apenas os aspectos biológicos da Síndrome HBOC, mas também aqueles relativos à saúde coletiva, a fim de contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais inclusivas e eficazes de prevenção, diagnóstico e cuidados para indivíduos e famílias afetados pela Síndrome em nosso país.

Espera-se que esta investigação possa fomentar a importância da ampliação do acesso ao aconselhamento genético e ao teste genético, bem como auxiliar na avaliação, manejo e prognóstico dos pacientes com a Síndrome HBOC no Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e genético de pacientes com diagnóstico clínico ou histórico familiar para Síndrome HBOC, que realizaram aconselhamento e teste genético em serviço especializado da rede privada da Zona da Mata Mineira.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever as principais variáveis sociodemográficas e clínicas de pacientes atendidos em serviço de oncogenética com suspeita clínica de Síndrome HBOC no geral e segundo cor da pele e escolaridade;
- Correlacionar o genótipo-fenótipo em pacientes com o diagnóstico de Síndrome HBOC;
- Estimar a frequência das alterações genéticas, com a identificação de variantes patogênicas na população de estudo;
- Verificar a frequência das variantes identificadas na população de estudo em bancos populacionais.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, de caráter retrospectivo, descritivo e analítico. O estudo foi realizado em um serviço especializado da rede privada, que presta atendimento em oncogenética na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais e demais regiões da Zona da Mata Mineira.

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi composta por homens e mulheres, maiores de 18 anos, com história pessoal de câncer relacionado a Síndrome HBOC, e por pacientes com história familiar sugestiva para a Síndrome HBOC.

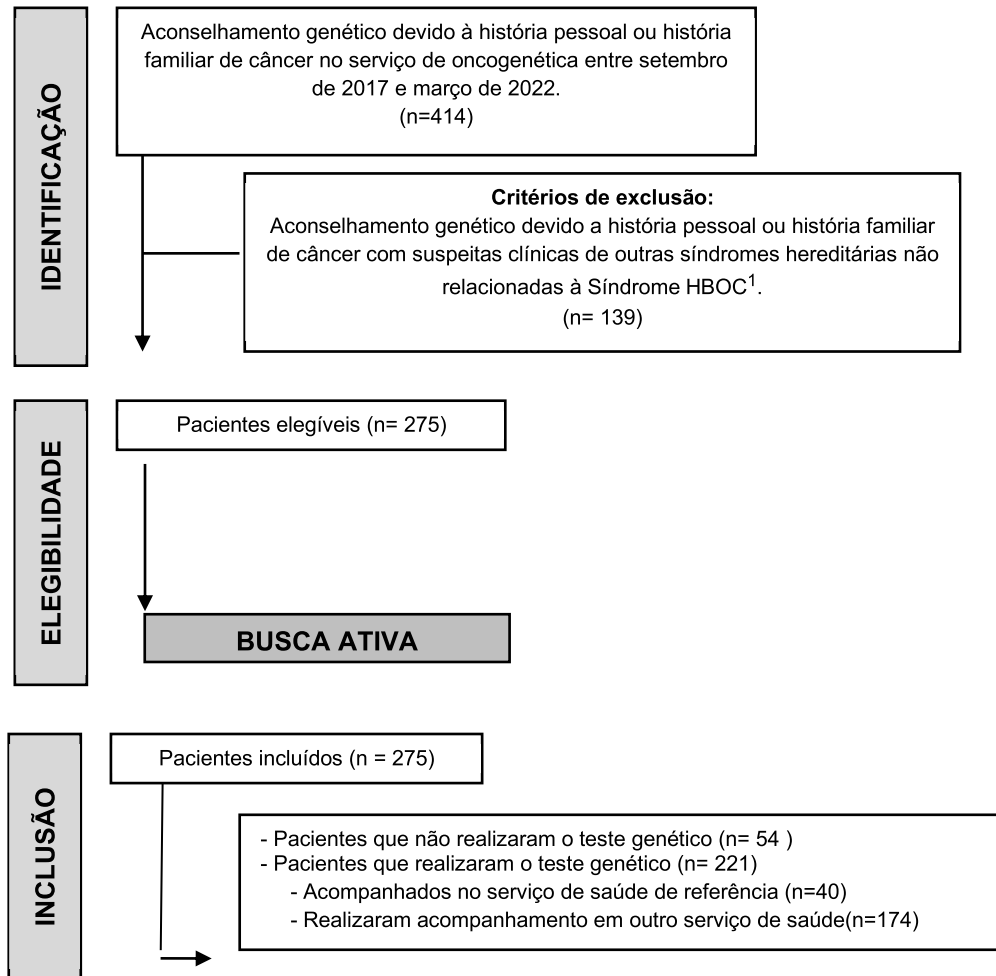
Os pacientes que não tiveram câncer foram incluídos no estudo por possuírem história familiar sugestiva para a referida Síndrome ou por ter algum familiar sabidamente portador de mutação patogênica em genes de alta e moderada expressividade relacionados à Síndrome HBOC. Nestas circunstâncias, a busca pelo serviço de oncogenética foi de forma espontânea ou por encaminhamento de algum profissional de saúde para se submeterem ao aconselhamento genético e teste genético, com o objetivo de conhecer a patologia, compreender os riscos de ocorrência e seguir com as recomendações de monitoramento.

Inicialmente, foram identificados 414 indivíduos submetidos ao aconselhamento genético no referido serviço de oncogenética, no período de setembro de 2017 a março de 2022, com história pessoal ou familiar de câncer.

Foram excluídos do estudo 139 pacientes que realizaram o aconselhamento genético devido à presença de outros tipos de câncer não relacionadas à Síndrome HBOC. Assim, foram analisados 275 pacientes que apresentaram como critérios de inclusão ter o diagnóstico clínico da Síndrome HBOC ou história familiar sugestiva para Síndrome HBOC, de acordo com as diretrizes da NCCN para investigação genética (NCCN, 2023).

Para os pacientes que realizaram o aconselhamento genético, mas não se submeteram ao teste genético, foram disponibilizados apenas as informações sobre a cor da pele e escolaridade (n=54 - 19,64%). Os demais se submeteram ao aconselhamento genético e teste genético do tipo painel multigênico pela técnica de Sequenciamento de Nova Geração - NGS (n=221 - 80,36%). Entre aqueles que realizaram o teste genético, apenas 40 (14,55%) mantiveram acompanhamento no serviço de oncogenética considerado neste estudo - dispondo, portanto, de dados sociodemográficos, dados clínicos, resultados de exames como biópsia, imunohistoquímica e dados moleculares. Como a maioria destes (n=174 - 63,27%) foi acompanhada em outras instituições de saúde, não foi possível obter, para estes casos, dados clínicos e resultados de biópsia e imunohistoquímica, somente dados sociodemográficos e moleculares. A Figura 1 mostra o fluxograma para a composição da população do estudo.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção da população do estudo



1) Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário.
 Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.3 COLETA DE DADOS E TRATAMENTO DAS VARIÁVEIS

Para a coleta de dados, foi utilizado um questionário elaborado especificamente para a extração direcionada das informações contidas nos registros/prontuários dos pacientes, sendo coletados os dados sociodemográficos, cor da pele e escolaridade dos 275 pacientes incluídos no estudo.

A procura pelo aconselhamento genético foi considerada como o critério de seleção para a amostra. Na primeira fase da análise, a realização do teste genético foi definida como a variável dependente para toda a população investigada. Em análises subsequentes, que incluíram apenas os pacientes que realizaram o teste genético,

considerou-se como variável dependente o histórico de câncer (história pessoal de câncer versus apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC).

Foram consideradas as seguintes variáveis independentes:

Sociodemográficas: cor da pele autodeclarada (branca; preta; parda), nível de escolaridade, sendo este considerado como anos de estudos completos (> 8 anos; ≤ 8 anos) e região de residência (Juiz de Fora; outros municípios de Minas Gerais; outros estados).

Perfil tumoral: diagnóstico clínico (mama; ovário), estadiamento – baseado na classificação TNM de tumores malignos (estadio I; estadio IIA; estadio IIB; estadio IIIA; estadio IV), número de tumores (1 tumor; 2 tumores; 3 ou mais tumores), linfonodos (positivos = com comprometimento neoplásico; negativos = sem comprometimento neoplásico), invasividade do câncer de mama – carcinomas *in situ* e carcinomas invasivos; tipo tumoral do câncer de ovário – epiteliais, germinativos e outros), grau histológico (grau I – baixo grau; grau II – grau moderado; grau III – alto grau), receptor de estrógeno (sim; não), receptor de progesterona (sim; não), HER2 (sim; não), triplo negativo (sim; não), histórico familiar de câncer (sim; não), grau de parentesco do familiar com câncer (1º grau – pais, filhos e irmãos; 2º grau – avós, netos, tios e sobrinhos; 3º grau – primos), sendo incluídos apenas pacientes que relataram histórico familiar de câncer.

Testes genéticos: presença de variante provavelmente patogênica ou patogênica (PP/P), ausência de variante provavelmente patogênica ou patogênica (PP/P), variante de significado incerto (VUS).

Adicionalmente, foram coletados os resultados de exames confirmatórios do diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário, como biópsia e/ou imunohistoquímica do tumor, quando disponíveis, e os resultados dos testes moleculares.

Para verificar a frequência das variantes identificadas no estudo em relação àquelas encontradas em bancos populacionais de referência, foram utilizados os seguintes bancos de dados genéticos populacionais: 1. O *Genome Aggregation Database* (gnonAD), que é composto por sequências de exoma e genoma de indivíduos da população mundial, sendo reconhecido, atualmente, como o maior repositório de informações genômicas disponíveis, 2. Arquivo Brasileiro Online de Mutações (AbraOM), que tem por objetivo fornecer dados sobre a variabilidade genética somente de indivíduos brasileiros. Dessa forma, a sua utilização torna-se importante para que possamos identificar as variações genéticas especificamente na

população brasileira. Tais bancos centralizam as informações genéticas a nível de DNA e RNA geradas a partir de grandes estudos populacionais envolvendo indivíduos aparentemente saudáveis, isto é, sem a manifestação clínica de alguma patologia de base genética, podendo ser utilizados como dados de comparação (gnonAD, 2023; AbraOM, 2023).

Através do acesso a esses bancos, é possível fazer a comparação do genoma de um indivíduo com um banco de dados de variantes genéticas, para verificar a similaridade do perfil genético entre os diferentes indivíduos da população mundial incluindo variantes genéticas mais e menos frequentes (gnonAD, 2023; AbraOM, 2023).

Para verificar as informações de natureza clínica relativas às variantes genéticas identificadas na população de estudo, foi utilizado o Clinvar, banco de dados que fornece detalhes sobre as variações genéticas e sua relação com a saúde humana. Seu principal objetivo é servir como um repositório central para armazenar e compartilhar informações sobre o significado clínico de variantes genéticas associadas a várias condições e doenças.

5.4 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada uma análise descritiva para conhecer a distribuição e a frequência das variáveis, seguida da análise bivariada. Na primeira fase da análise, a realização do teste genético foi definida como a variável dependente para toda a população investigada. Em análises subsequentes, que incluíram apenas os pacientes que realizaram o teste genético, considerou-se como variável dependente o histórico de câncer (história pessoal de câncer versus apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC). As variáveis preditoras foram as variáveis sociodemográficas, perfil tumoral e testes genéticos. Para verificar as associações existentes nas análises bivariadas foram realizados os testes de Qui-quadrado, considerando-se estatisticamente significantes as que apresentaram $p \leq 0,05$ e quando necessário, o teste de Fisher. A análise bivariada visa explorar as associações entre as duas variáveis associadas de acordo com suas frequências ou proporções, de modo a identificar padrões e tendências.

As análises foram processadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS (versão 20.0, IBM Corp., Estados Unidos) e no software STATA® (versão 13.0; StataCorp. LP, Estados Unidos da América), admitindo-se o nível de significância para a inferência estatística de 5%.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (CEP/UFJF) sob o número de parecer: 5.566.098; CAAE 58034722.8.0000.5147 (ANEXO A).

Para os pacientes que estavam em acompanhamento no serviço foi solicitado o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e para àqueles que não faziam acompanhamento clínico no serviço de saúde objeto deste estudo foi solicitado o Termo de Dispensa do TCLE (APÊNDICE B).

Salienta-se ainda que todos os dados advindos da pesquisa foram e serão utilizados exclusivamente para fins científicos e o sigilo das informações será preservado para todos os casos, de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), de 2018 e pela Lei n. ° 466/2012 que garante o anonimato em pesquisas com seres humanos (BRASIL, 2018; BRASIL 2012).

6 RESULTADOS

A população de estudo foi composta por 275 pacientes que se submeteram ao aconselhamento genético devido à suspeita clínica da Síndrome HBOC ou por apresentarem história familiar sugestiva para Síndrome HBOC. A maioria desses pacientes se autodeclararam com a cor da pele branca (190/78,1%) e tinham maior nível de escolaridade (> 8 anos de estudo - 205/86,1%). A maioria (221/80,3%) realizou aconselhamento e teste genético no serviço de oncogenética, mantendo o predomínio de pacientes autodeclarados brancos (164/83,6%) e com maior nível de escolaridade (168/89,4%). Entre os pacientes que receberam aconselhamento genético e optaram por não realizar o teste genético (54/19,6%), predominaram os

pacientes brancos (26/55,3%) e com maior nível de escolaridade (37/74,0%), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Variáveis sociodemográficas relativas aos pacientes atendidos no serviço de referência em oncogenética, segundo realização de teste genético. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.

Variáveis	População de estudo ¹ n (%)	Realizaram teste n (%)	Não realizaram teste n (%)	P-Valor
Total	275 (100)	221 (80,3)	54 (19,6)	
Cor da pele				
Branca	190 (78,1)	164 (83,6)	26 (55,3)	
Preta	22 (9,1)	5 (2,6)	17 (36,2)	<0,0001
Parda	31 (12,8)	27 (13,8)	4 (8,5)	
Escolaridade²				
> 8 anos	205 (86,1)	168 (89,4)	37 (74,0)	0,005
≤ 8 anos	33 (13,9)	20 (10,6)	13 (26,0)	

1) As diferenças nos totais (n) deve-se à incompletude das informações; 2) > 8 anos de estudo corresponde ao Ensino Médio ou mais; ≤ 8 anos corresponde ao Ensino Fundamental II completo ou menos.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

A proporção de pacientes de cor da pele preta (36,2%) e de menor escolaridade (≤ 8 anos = 26,0%) foi significativamente superior nos pacientes que não se submeteram ao teste genético em comparação com aqueles que o realizaram, respectivamente 2,6% e 10,6%.

Quando considerados apenas os pacientes que realizaram o teste genético (n= 221), 73,3% tiveram história pessoal de câncer relacionado à Síndrome HBOC e 26,7% história familiar sugestiva para à Síndrome HBOC. Em relação às variáveis sociodemográficas, o predomínio dos pacientes foi de mulheres (205/92,8%), com idade ao diagnóstico ≤ 49 anos (107/69,0%), cor da pele autodeclarada branca (164/83,7%), com maior escolaridade (168/89,4%), e residente no município sede do serviço (102/46,2%), conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Variáveis sociodemográficas relativas aos pacientes que realizaram teste genético no serviço de referência em oncogenética, segundo histórico de câncer. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.

Variáveis	População de estudo ¹ n (%)	História pessoal de câncer n (%)	Apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC n (%)	P-Valor
Total	221 (100)	162 (73,3)	59 (26,7)	
Sexo				
Mulher	205 (92,8)	161 (99,4)	44 (74,6)	<0,0001
Homem	16 (7,2)	1 (0,6)	15 (25,4)	
Cor da pele				
Branca	164 (83,7)	124 (85,5)	40 (78,9)	0,374
Preta	5 (2,6)	4 (2,5)	1 (2,0)	
Parda	27 (13,7)	17 (11,7)	10 (19,6)	
Escolaridade²				
> 8 anos	168 (89,4)	123 (87,9)	45 (93,8)	0,415
≤ 8 anos	20 (10,6)	17 (12,1)	3 (6,2)	
Região de residência³				
Juiz de Fora	102 (46,2)	78 (48,1)	24 (40,7)	0,455
Outros municípios de Minas Gerais	84 (38,0)	61 (37,7)	23 (39,0)	
Municípios de outros estados	35 (15,8)	23 (14,2)	12 (20,3)	

1) As diferenças nos totais (n) deve-se à incompletude das informações; 2) > 8 anos de estudo corresponde ao Ensino Médio ou mais; ≤ 8 anos corresponde ao Ensino Fundamental II completo ou menos; 3) Região de residência de acordo com o Plano Diretor de Regionalização.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Foram identificados percentuais significativamente maiores de homens (25,4%) e de residentes fora do município sede de referência (39,0%) entre os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC. Além disso, observou-se uma proporção significativamente maior de indivíduos com cor da pele não branca (preta + parda = 14,2%) e menor nível de escolaridade (12,1%) entre os pacientes com história pessoal de câncer.

Com relação às variáveis clínicas e tumorais de pacientes com câncer de mama acompanhados no serviço e que realizaram teste genético, a maioria teve o diagnóstico em estágio avançado da doença (19/55,9%), com a presença de um único tumor (33/82,5%) e com acometimento linfonodal (23/65,7%). Em relação aos achados da imunohistoquímica, a maioria foi composta por tumores de mama denominados carcinomas invasivos (34/85,0%), com grau histológico moderado (15/41,7%), sendo que 80,0% dos tumores não apresentaram a expressão hormonal de estrogênio, 72,5% não apresentaram expressão hormonal de progesterona, 75,0% eram considerados negativos para HER2 e 77,5% dos tumores eram do subtipo triplo negativo, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Variáveis clínicas e tumorais relativas aos pacientes com história pessoal de câncer de mama, que foram acompanhados no serviço e realizaram teste genético. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.

Variáveis	História pessoal de câncer de mama ¹ n (%)
Total	40 (100,0)
Estadiamento⁴	
Inicial	15 (44,1)
Avançado	19 (55,9)
Número de tumores	
1 tumor	33 (82,5)
2 tumores	5 (12,5)
3 ou mais tumores	2 (5,0)
Linfonodos	
Positivo	23 (65,7)
Negativo	12 (34,3)
Invasividade do tumor de Mama	

Carcinomas invasivos	34 (85,0)
Carcinomas <i>in situ</i>	6 (15,0)
Grau histológico⁵	
Grau I	9 (25,0)
Grau II	15 (41,7)
Grau III	12 (33,3)
Estrógeno	
Negativo	32 (80,0)
Positivo	8 (20,0)
Progesterona	
Negativo	29 (72,5)
Positivo	11 (27,5)
HER2	
Negativo	30 (75,0)
Positivo	10 (25,0)
Triplo Negativo	
Sim	31 (77,5)
Não	9 (22,5)

1) As diferenças nos totais (n) deve-se à incompletude das informações; 4) Estadiamento Inicial (0, I, IIA, IIB), estadiamento avançado (IIIA, IIIB, IIIC, IV). 5) Grau I (baixo grau), Grau II (grau moderado), Grau III (alto grau).

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quanto ao estadiamento do câncer, nota-se uma distribuição heterogênea, com um número considerável de casos em estágio avançado (19/55,9%), destacando a complexidade no estágio da doença entre esses pacientes. Além disso, a maioria dos casos de câncer de mama foi caracterizada por carcinomas invasivos (34/85,0%), ressaltando a predominância desse tipo de apresentação ao diagnóstico em relação

aos carcinomas *in situ*. Em relação aos marcadores tumorais, destaca-se uma frequência significativamente maior de tumores triplo negativos (31/77,5%).

Sobre o histórico familiar de câncer, a maioria dos pacientes (102/56,4%) relatou a presença de familiares de 1º grau com diagnóstico de câncer. Em relação ao resultado do teste genético, 101 (45,7%) pacientes foram classificados com a variante de significado incerto (VUS), 72 (32,6%) tiveram o resultado negativo, que corresponde a ausência de variante clinicamente relevante, e 48 (21,7%) foram diagnosticados com a presença de uma variante provavelmente patogênica ou patogênica (PP/P). Esses achados estão descritos na Tabela 4 e ilustrados no Gráfico 1.

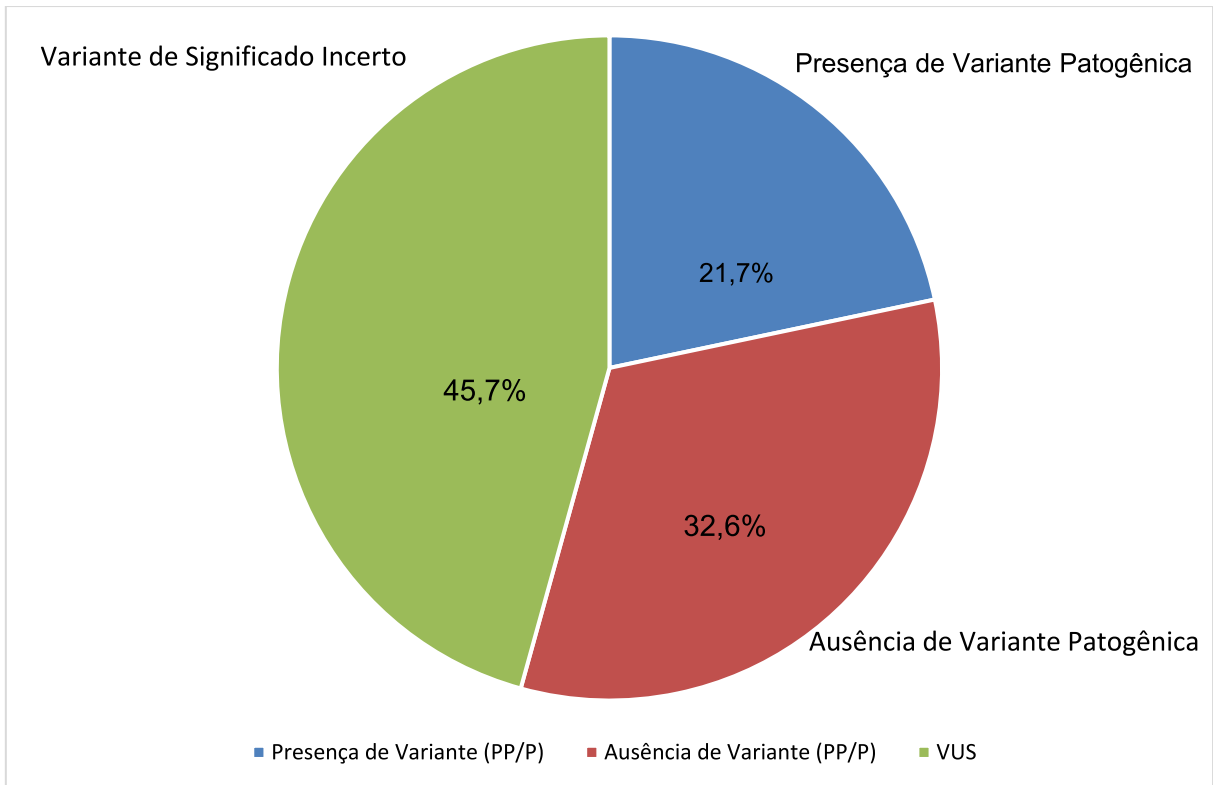
Tabela 4: Variáveis genéticas relativas aos resultados dos testes genéticos dos pacientes atendidos no serviço de referência em oncogenética, segundo histórico de câncer. Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017-2022.

Variáveis	População de estudo n (%)	História pessoal de câncer n (%)	Apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC n (%)	P-valor
Total	221 (100)	162 (73,3)	59 (26,7)	
Grau de parentesco de familiar com câncer⁶				
1º grau	102 (56,4)	62 (50,8)	40 (67,8)	0,072
2º grau	56 (30,9)	44 (36,1)	12 (20,3)	
3º grau	23 (12,7)	16 (13,1)	7 (11,9)	
Teste genético⁷				
Presença de variante (PP/P)	48 (21,7)	32 (19,8)	16 (27,1)	0,279
Ausência de variante (PP/P)	72 (32,6)	51 (31,5)	21 (35,6)	
VUS	101 (45,7)	79 (48,7)	22 (37,3)	

;6) 1º grau (pais, filhos e irmãos), 2º grau (avós, netos, tios e sobrinhos), 3º grau (primos) – inclui apenas pacientes que relataram histórico familiar de câncer; 7) PP/P = provavelmente patogênica ou patogênica, VUS = Variante de Significado Incerto (*Variant of uncertain significance*).

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Gráfico 1: Classificação das Variantes Genéticas



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Ainda considerando as diferenças segundo histórico de câncer, observa-se um percentual maior de história familiar de câncer em parente de 1º grau (67,8%) e de variantes provavelmente patogênicas ou patogênicas (PP/P = 27,1%) entre os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC, em relação aos com história pessoal de câncer, 50,8% e 19,8%, respectivamente.

Com relação à frequência dos genes com alteração genética verificada na população de estudo, observa-se uma heterogeneidade genética onde há várias mutações em diferentes genes contribuindo para uma maior suscetibilidade à Síndrome HBOC, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Frequência dos genes com mutação a partir dos resultados dos testes genéticos.

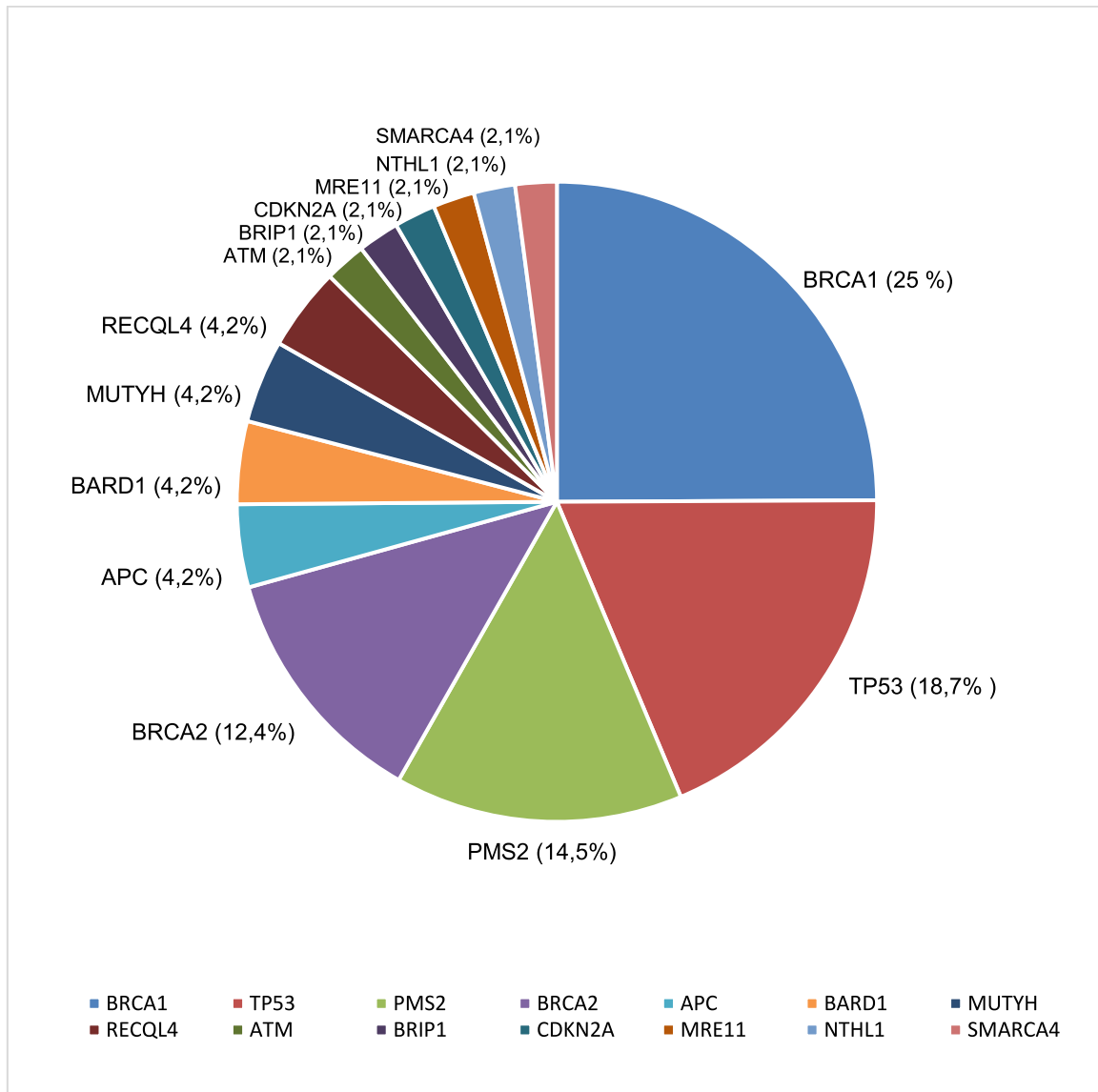
Gene n (%)	Frequência	Porcentagem
	n (%)	n (%)
	Total 48 (100%)	Total 48 (100%)
<i>BRCA1</i>	12	25 %
<i>TP53</i>	9	18,7%
<i>PMS2</i>	7	14,5%
<i>BRCA2</i>	6	12,4%
<i>APC</i>	2	4,2%
<i>BARD1</i>	2	4,2%
<i>MUTYH</i>	2	4,2%
<i>RECQL4</i>	2	4,2%
<i>ATM</i>	1	2,1%
<i>BRIP1</i>	1	2,1%
<i>CDKN2A</i>	1	2,1%
<i>MRE11</i>	1	2,1%
<i>NTHL1</i>	1	2,1%
<i>SMARCA4</i>	1	2,1%

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

O gene *BRCA1* foi identificado como o mais frequente nessa amostra, com um percentual de 25% (12 casos), seguido pelo gene *TP53*, que apresentou mutações em 18,7% das amostras (9 casos). Outros genes em destaque incluem *PMS2*, *BRCA2* e *APC*, com frequências de mutação de 14,5% (7 casos), 12,4% (6 casos), e 4,2% (2 casos), respectivamente.

A presença de mutações em genes como *BARD1*, *MUTYH*, *RECQL4*, *ATM*, *BRIP1*, *CDKN2A*, *MRE11*, *NTHL1*, e *SMARCA4* foi também observada, cada um contribuindo com uma porcentagem menor para o total de mutações identificadas, variando de 2,1% (1 caso) a 4,2% (2 casos), assim ilustrados pelo Gráfico 2.

Gráfico 2 - Frequência das alterações clinicamente patogênicas



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Na tabela 6, estão descritas a frequência da interpretação da significância clínica das variantes genéticas pelo ClinVar, um banco de dados amplamente utilizado para o registro de variantes genéticas e sua associação com doenças. Essa interpretação é fundamental para entender o impacto das variantes genéticas na prática clínica.

Tabela 6: Frequência genômica da interpretação da significância clínica das variantes observadas na amostra pelo ClinVar.

ClinVar Interpretação da significância clínica n (%)	n (%)
Total	48 (100%)
Patogênico	40 (83,3%)
Provavelmente patogênico	7 (14,6%)
Interpretações conflitantes de patogenicidade	1 (2,1%)

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Os resultados mostram que a maioria das variantes (40/83,3%) foi classificada como "Patogênicas" e sete (14,6%) foram classificadas como "Provavelmente patogênicas", ambas clinicamente relevantes, com apenas uma (2,1%) classificada como "Interpretações conflitantes de patogenicidade". A variação nas frequências das variantes identificadas na população de estudo foi verificada com base nos bancos de dados gnomAD e AbraOM, sendo este último um banco de dados relativo à população brasileira. Todas as variantes identificadas tiveram frequência zero ou próxima de zero, sendo consideradas como raras nesses bancos populacionais.

7 DISCUSSÃO

Na população de estudo, os pacientes que tiveram acesso ao teste genético referiram percentuais significativamente maiores de cor da pele branca e maior nível de escolaridade (> 8 anos de estudo), em relação àqueles que não realizaram tal teste. Tais achados podem indicar disparidade no acesso equitativo ao garantir que todos os indivíduos tenham as mesmas oportunidades de acessar os serviços especializados de saúde. Reforça que o acesso a tais serviços não deve ser

determinado por fatores externos como a renda ou etnia, sendo necessário garantir que estes serviços estejam disponíveis e acessíveis para toda a população brasileira.

Grupos com níveis mais elevados de escolaridade tendem a possuir mais recursos, conhecimento e acesso a serviços de saúde que lhes permitem tomar decisões informadas acerca do aconselhamento e testes genéticos. Esses indivíduos, dada sua instrução superior, tendem a estar mais bem informados sobre a relevância dos testes genéticos no contexto de doenças genéticas e hereditárias. O nível de escolaridade mais elevado pode contribuir na tomada de decisões mais esclarecidas e a buscar aconselhamento genético como parte integrante de sua gestão da saúde (GUINDALINI *et al.*, 2018a).

A decisão de abster-se da realização do teste genético pode estar relacionada a diversas questões, abrangendo não somente considerações de ordem financeira, mas também dimensões emocionais e educacionais. Uma das razões mais plausíveis para a não execução do teste genético reside na insuficiência de recursos financeiros para suportar os custos inerentes a esse procedimento, constituindo um fator restritivo relevante para muitos pacientes, notadamente aqueles que enfrentam desafios econômicos (MEIRELLES *et al.*, 2021).

O receio em relação ao desfecho do teste genético também pode se constituir como uma potencial justificativa para a não realização do teste genético. Adquirir informações acerca de predisposições genéticas a doenças pode se revelar emocionalmente desafiador. Pacientes podem nutrir o temor de que um resultado positivo possa acarretar implicações adversas para si mesmos e seus familiares, tais como estigmatização, inquietações financeiras associadas a exames e tratamentos médicos, ou mesmo a perspectiva de transmitir uma condição genética aos seus descendentes (DEAN *et al.*, 2018; LAZA VASQUEZ *et al.*, 2022).

A falta de entendimento sobre a importância do teste genético também pode ser um fator importante. Muitos pacientes podem não ter compreendido adequadamente, durante o aconselhamento genético, a sua real importância. A falta de conscientização sobre a relevância do teste genético pode resultar na subutilização desse recurso (GUINDALINI *et al.*, 2018a).

Facilitar o acesso aos serviços de saúde representa uma tarefa essencial na busca pela universalização dos cuidados especializados. Nesse sentido, promover a equidade não se limita apenas a diminuir as disparidades sociais e econômicas que impactam a saúde da população, mas assegurar que todos os cidadãos tenham a

oportunidade de acessar os serviços de saúde em sua integralidade, sem que sua condição socioeconômica, sexo, origem étnica ou localização geográfica interfira nesse acesso (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

A população de estudo foi constituída quase em sua totalidade por mulheres, com apenas (16/7,2%) homens. A ocorrência anual de câncer de mama em homens é estimada em menos de 1 caso para cada 100.000 homens (CHRISTAKOUDIS *et al.*, 2020; KJAERULFFTM *et al.*, 2019). Aproximadamente 20% dos pacientes que enfrentam esse subtipo específico de câncer têm antecedentes familiares de câncer de mama positivos, e mais de 20% deles desenvolvem um segundo tipo de câncer que não está relacionado à mama. Vários fatores podem aumentar o risco de câncer de mama masculino, incluindo a presença de mutações no gene *BRCA2* e histórico familiar de câncer. Além disso, mutações hereditárias em genes como *BRCA1*, *BRCA2* e *PALB2*, juntamente com outros genes, desempenham um papel na predisposição genética ao câncer de mama masculino (GHANIS *et al.*, 2020; GUCALPA *et al.*, 2019).

Quando considerado o histórico de câncer, observou-se uma proporção significativamente maior de homens (25,4%) entre os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC, em relação àqueles com história pessoal de câncer (0,6%), o que reforça a importância da busca pelo aconselhamento genético para homens na vigência de história familiar sugestiva de predisposição hereditária ao câncer.

Não foram encontradas diferenças significativas em relação à cor da pele, escolaridade e região de residência, segundo histórico de câncer. Contudo, foram verificados maiores percentuais de pacientes residentes fora do município de referência, tanto entre aqueles com história pessoal de câncer (51,9%) como entre os com apenas história familiar de Síndrome HBOC (59,3%), o que reforça a importância de uma rede de referência adequada e bem estruturada que possa viabilizar o acesso efetivo aos serviços especializados para toda a população de maior risco para a Síndrome HBOC, independentemente da presença de histórico pessoal de câncer.

Nesse contexto, é importante ressaltar que Juiz de Fora se destaca como um polo regional na área da oncologia, abrigando instituições de saúde de referência, como hospitais e centros especializados, que oferecem serviços de excelência e tecnologia de ponta para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com câncer. Além disso, a cidade conta com uma infraestrutura robusta na área da

saúde, composta por profissionais capacitados e especializados em oncologia, os quais atuam de maneira integrada para proporcionar um atendimento completo e humanizado aos pacientes. Outro ponto relevante é o investimento em pesquisa e inovação no campo da oncologia em Juiz de Fora. Universidades e centros de pesquisa locais desenvolvem estudos e projetos voltados para o câncer, contribuindo significativamente para o avanço do conhecimento científico e o aprimoramento das práticas clínicas na área. Neste contexto, é reforçada a importância de se garantir o acesso a serviços de saúde especializados em oncologia nas diversas regiões do país.

Na população de estudo, a maioria dos pacientes com história pessoal de câncer tinha até 49 anos no momento do diagnóstico do câncer de mama (69,0%), o que está em consonância com os dados previamente relatados na literatura sobre o câncer de mama hereditário.

A Síndrome HBOC, que envolve mutações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2, é conhecida por aumentar significativamente o risco de câncer de mama em portadores dessas mutações. Um dos padrões distintos desse tipo de câncer é a tendência a ocorrer em idades mais precoces em comparação com o câncer de mama esporádico, em que o fator genético não é determinante (PETRUCELLI, DALY, PAL, *et al.*, 2022).

Neste sentido, enfatiza-se a importância do aconselhamento genético e do rastreamento precoce, incluindo a mamografia e a ressonância magnética mamária em algumas situações para monitorar o risco genético. Essas medidas preventivas podem desempenhar um papel fundamental na identificação precoce e no tratamento eficaz do câncer de mama hereditário, melhorando as perspectivas de saúde para os pacientes afetados.

Verificou-se que a maioria dos pacientes (40/100,0%) com histórico pessoal de câncer de mama, principalmente na Síndrome HBOC, está fortemente associada a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (ACHATZ *et al.*, 2020). Além disso, observa-se que 44,1% dos pacientes foram diagnosticados em estágios iniciais, enquanto 55,9% já estavam em estágios avançados, ressaltando a diversidade na manifestação clínica do câncer de mama e a relevância da detecção precoce para melhorar o prognóstico da doença (SANTOS *et al.*, 2022). Também foi observado que a maioria destes pacientes apresentou um único tumor (33/82,5%), 12,5% tinham dois tumores e 5,0% mais de dois tumores. Tais achados sublinham a complexidade clínica do câncer de mama e a variedade de apresentações clínicas que podem ocorrer. A

presença de múltiplos tumores pode influenciar nas decisões de tratamento e abordagem cirúrgica (PIMENTA *et al.*, 2022).

Além disso, 65,7% dos pacientes com história pessoal de câncer tinham linfonodos positivos. O acometimento linfonodal tem implicações diretas no estadiamento da doença e nas opções de tratamento, possibilitando avaliar a disseminação do câncer. Na população com história pessoal de câncer (PHILIPSEN *et al.*, 2020). As informações relativas ao comportamento e a invasividade relacionados aos tumores de mama também são relevantes, fornecendo informações adicionais sobre a natureza do tumor e orientando as decisões de tratamento. Neste ponto, é importante ressaltar que a maioria (85,0%) dos pacientes com câncer de mama possuía um carcinoma invasivo, demonstrando maior agressividade da doença.

Entre os pacientes com câncer, 32 (80,0%) tinham tumores negativos para estrógenos, o que pode influenciar as opções de tratamento hormonal, 29 (72,5%) tinham tumores negativos para progesterona, indicando uma possível resposta diferente a terapia hormonal, 30 (75,0%) dos pacientes tinham tumores negativos para HER2, podendo influenciar as opções de tratamento direcionadas e 31 (77,5%) dos pacientes tinham tumores triplo negativos, uma forma agressiva de câncer que não responde aos tratamentos hormonais ou a terapia direcionada ao HER2 (KOGA *et al.*, 2021). O subtipo molecular triplo negativo foi mais prevalente nestes pacientes. Entre os diversos subtipos moleculares do câncer de mama, os tumores triplo negativos se destacam por suas diferenças moleculares, características tumorais e parâmetros clínicos específicos, que estão associados a um prognóstico desfavorável (DING MA *et al.*, 2020).

É importante destacar que os tumores triplo negativos são mais frequentes em pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que estão associados à Síndrome HBOC. Estes tumores compreendem de 10% a 24% dos casos e são mais prevalentes em mulheres de origem afrodescendente e latina, especialmente aquelas em idade mais jovem, antes da menopausa, e que estão com excesso de peso (HARBORG *et al.*, 2021; PINGILI *et al.*, 2021). Além dessas características, é importante destacar que mais de 75% das mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA1* desenvolvem câncer de mama com características do subtipo triplo negativo (DESANTIS *et al.*, 2016; GLODZIK *et al.*, 2020; MA *et al.*, 2021).

Os genes mais comumente mutados em tumores triplo negativos são o *TP53*, *BRCA1* e *PIK3CA*. No entanto, vale ressaltar que o gene *BRCA1* se destaca por sua

função essencial na preservação da estabilidade genômica (BUYS *et al.*, 2017; COUCH *et al.*, 2015; GONZALEZ-ANGULO *et al.*, 2011). Estatísticas indicam que aproximadamente 70% das mulheres com mutações hereditárias no gene *BRCA1* tendem a desenvolver, de forma preferencial, câncer de mama triplo negativo. Enquanto, pacientes com esse subtipo, carregam cerca de 10% a 20% de mutações hereditárias no gene *BRCA1* (CARRARO *et al.*, 2013; PELLEGRINO *et al.*, 2016).

Em relação às variáveis de natureza genéticas, foi observado maior percentual de história familiar de câncer em parente de 1º grau (67,8%) entre os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC, em relação aos com história pessoal de câncer (50,8%) – embora com significância apenas marginal ($p=0,07$) –, o que corrobora a importância do traço de herdabilidade no contexto do câncer (MICHELLI *et al.*, 2013).

É essencial considerar o histórico familiar na identificação de indivíduos que possam se beneficiar do aconselhamento genético, possibilitando uma compreensão mais abrangente do risco de câncer e das estratégias de prevenção disponíveis (SMITH, 2013).

Estudos têm enfatizado a importância da avaliação do histórico familiar na identificação de indivíduos com predisposição genética para a doença, destacando a necessidade de uma abordagem abrangente no rastreamento e avaliação de riscos, considerando tanto o histórico pessoal quanto o familiar, para um diagnóstico precoce e um manejo eficaz dos pacientes suscetíveis à Síndrome HBOC (MICHELLI *et al.*, 2013; VAZ; CORREA 2022).

No que se refere aos resultados do teste genético, não foi encontrada diferença significativa segundo o histórico de câncer dos pacientes. No entanto, observa-se uma tendência de que os pacientes com apenas história familiar sugestiva de Síndrome HBOC tenham uma proporção ligeiramente maior de presença de variantes (PP/P) em comparação com aqueles com história pessoal de câncer. Essa observação reforça a relevância do teste genético em pacientes com maior risco de Síndrome HBOC, mesmo na ausência de história pessoal de câncer.

Esses resultados fornecem informações preliminares sobre as possíveis associações entre características genéticas e histórico de câncer, mas é importante interpretá-los com cautela devido ao tamanho da amostra e à natureza exploratória da análise. Futuros estudos com amostras maiores podem ajudar a elucidar essas

relações com mais precisão e a identificar possíveis marcadores genéticos associados ao histórico de câncer.

Além disso, destaca-se que cerca de 22% de casos diagnosticados clinicamente com Síndrome HBOC exibiram uma alteração genética relacionada ao câncer de mama, um percentual superior ao apresentado pela literatura científica (de 5% a 10%) (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2015).

Ressalte-se que esta diferença em comparação com os dados disponíveis na literatura científica pode ser atribuída às diferenças na composição das populações investigadas, haja vista que a população do presente estudo é muito selecionada (de alto risco para a Síndrome HBOC), e os critérios de inclusão adotados nos estudos podem resultar no aumento da prevalência das alterações genéticas relacionadas ao câncer de mama nos casos diagnosticados clinicamente.

Portanto, é essencial realizar estudos adicionais para compreender completamente os fatores que contribuem para o desenvolvimento da Síndrome HBOC e para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Aprofundar o conhecimento sobre essa Síndrome não apenas norteará a prática clínica, mas também poderá abrir perspectivas para abordagens preventivas e terapêuticas mais personalizadas no futuro.

Além disso, foi verificado percentual mais elevada de variantes de significado incerto (VUS) na população de estudo, atingindo 101 casos (45,7%). Isso ressalta a necessidade de se considerar a complexidade na interpretação de variantes genéticas, assim como a escassez de evidências científicas e de estudos clínicos sobre determinadas variantes (COUTO *et al.*, 2023).

O gene mais prevalente em nosso estudo foi o *BRCA1*, presente em 25% dos casos. O *BRCA1* é um gene supressor de tumores que desempenha um papel crucial na reparação do DNA e na manutenção da estabilidade genômica. Além disso, ele regula vários processos celulares, incluindo a replicação do DNA, o controle do ciclo celular e ativação dos mecanismos de reparo da estruturado do DNA (CARRION *et al.*, 2023).

Atualmente, é um dos genes mais amplamente estudados e conhecidos devido à sua forte associação com a Síndrome HBOC. Mutações nesse gene estão fortemente ligadas a um aumento significativo no risco de câncer de mama e ovário em mulheres. Vale ressaltar que homens com mutações no gene *BRCA1* também

podem estar em maior risco de desenvolver câncer de mama e câncer de próstata (CARRION et al., 2023).

O segundo gene mais prevalente entre os participantes do estudo foi o *TP53* (18,7%). Esse gene é conhecido como o "guardião do genoma humano" devido ao seu papel fundamental na regulação do ciclo celular, impedindo a proliferação descontrolada das células, auxiliando também na ativação dos mecanismos de reparo do DNA, a indução da apoptose (morte celular programada) e a inibição da angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos que nutrem o tumor) (BLONDEAUX et al., 2023).

Mutações no gene *TP53* estão frequentemente associadas a diversos tipos de câncer, tornando-o particularmente relevante na Síndrome HBOC devido a sua correlação com câncer de mama, câncer de ovário, câncer colorretal e sarcomas.

O gene *PMS2* foi o terceiro mais frequente (14,5%). Ele integra o sistema de reparo de pareamento de bases do DNA, tendo como função primordial a correção de erros que podem ocorrer durante a replicação da molécula de DNA, assegurando a estabilidade genômica (CUI et al., 2019).

Mutações no *PMS2* estão associadas a um aumento no risco de câncer colorretal, câncer de mama e de ovário. Ainda que o risco desses cânceres seja geralmente menor do que aquele associado às mutações em *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*, o gene *PMS2* ainda desempenha um papel na predisposição genética a esses tipos de câncer (CUI et al., 2019).

O quarto gene mais frequente foi o *BRCA2*, presente em 12,4% dos casos. Ele atua como um gene supressor de tumor, desempenhando um papel essencial na manutenção da estabilidade genômica. Sua principal função está relacionada ao reparo do DNA, especialmente no que diz respeito à correção de quebras de fita dupla. Mutações nesse gene estão fortemente associadas a um aumento do risco de câncer de mama e câncer de ovário em mulheres. Além disso, mutações no *BRCA2* podem também estar relacionadas a um risco elevado de outros tipos de câncer, como câncer de próstata, pâncreas e câncer de mama em homens (CARRION et al., 2023).

Os demais genes como *APC*, *BARD1*, *MUTYH*, *RECQL4* e outros, apresentaram frequências menores, variando de 2,1% a 4,2%. Embora as frequências sejam menores, tais genes ainda podem desempenhar um papel importante em alguns casos específicos e devem ser considerados em avaliações de risco genético (ACHATZ et al., 2020).

A análise das frequências das variantes genéticas auxilia na estratificação de risco e no aconselhamento genético para pacientes e seus familiares. Além disso, pode fornecer informações importantes para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e detecção precoce em populações de risco aumentado. No entanto, é importante lembrar que esses resultados são baseados em uma população específica que teve acesso ao serviço de aconselhamento genético e, portanto, podem variar em diferentes populações.

A análise das variantes identificadas como clinicamente relevantes (provavelmente patogênicas ou patogênicas) baseada na classificação do ClinVar, repositório de variantes mundial, evidenciou que 83,3% (40 variantes) são patogênicas e 14,6% (7 variantes) provavelmente patogênicas, ambas representando forte indicação de risco para paciente e familiares. Apenas 2,1% (1 variante) apresentaram "Interpretações conflitantes de patogenicidade", destacando a complexidade da interpretação de variantes genéticas, já que diferentes laboratórios e pesquisadores podem chegar a conclusões variadas. A ausência de concordância em uma classificação de variante reforça a necessidade de mais estudos para melhor compreender o potencial clínico daquele achado.

Em síntese, a classificação de uma variante representa a significância clínica daquela variante genética no indivíduo, trazendo uma repercussão direta na tomada de decisões clínicas, incluindo diagnóstico precoce, gerenciamento do risco e manejo do paciente.

A utilização de bancos de dados populacionais como o Genome Aggregation Database (gnomAD) e o Arquivo Brasileiro Online de Mutações (AbraOM), são essenciais para as pesquisas em genômica. Esses bancos de dados fornecem uma riqueza de informações genéticas que são fundamentais para o entendimento das variações genéticas nas populações de estudos, seu contexto clínico e populacional.

Ao comparar as variantes encontradas nos estudos com as variantes listadas nesses bancos de dados, o pesquisador pode determinar se as variações são comuns ou raras e avaliar sua importância clínica, podendo contribuir para a personalização de cuidados em saúde com tratamentos ou medidas preventivas mais eficazes.

Assim, o aconselhamento genético e a utilização dos testes genéticos desempenham um papel fundamental na jornada de pacientes com suspeita clínica de predisposição hereditária ao câncer, incluindo a Síndrome HBOC, oferecendo uma

oportunidade para a identificação precoce indivíduos com risco aumentado para câncer.

Com a realização desse trabalho, destacou-se a relevância da genética como fator etiológico para a predisposição hereditária de tumores, evidenciando a importância do histórico familiar, da idade ao diagnóstico e das características anatomopatológicas do tumor na tomada da decisão clínica. Além disso, ressaltou-se a necessidade de promover o acesso equitativo a esses serviços, independentemente de fatores sociodemográficos.

Destaca-se, portanto, que o aconselhamento genético e o uso de testes genéticos representam um passo primordial na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado de tumores, contribuindo significativamente para a melhor qualidade de vida e perspectivas de saúde dos pacientes e seus familiares.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta pesquisa contribuem para um entendimento mais abrangente da Síndrome HBOC e suas implicações clínicas na população brasileira, possibilitando refletir sobre os desafios a serem enfrentados na busca por uma assistência especializada equitativa e justa. Além disso, enfatizam a importância da pesquisa contínua e da educação pública sobre o câncer de mama com foco na predisposição hereditária.

Destaca-se que a equidade no acesso aos serviços de saúde é uma premissa fundamental para garantir que todos os indivíduos, independentemente de sua origem étnica, nível de escolaridade, posição social, gênero ou situação financeira, tenham as mesmas oportunidades de receber atendimento especializado e de qualidade.

A disparidade na busca de aconselhamento genético pode ter implicações na saúde pública. Se grupos étnicos minoritários ou com menor escolaridade não estão acessando serviços que disponibilizam o aconselhamento e teste genético, estes podem sofrer com diagnósticos tardios e a falta de conhecimento sobre os riscos de saúde existentes em comunidades sub-representadas.

A detecção dessas disparidades deve destacar a necessidade de políticas e intervenções para promover a equidade na saúde, garantindo que todos os pacientes

tenham acesso igual a serviços de aconselhamento genético, com necessário esforço conjunto de todos os setores da sociedade, incluindo governos, setor privado e comunidades locais. Do mesmo modo, não haverá a universalização e a integralidade da saúde enquanto não houver o enfrentamento das desigualdades no acesso aos serviços de saúde por parte de toda a população.

É importante ressaltar que a pesquisa fomentou um debate imprescindível sobre a relevância do aconselhamento genético e a necessidade de garantia do acesso a esse serviço especializado de saúde para pacientes em situações de maior risco de doenças com predisposição hereditária, especialmente em contextos de nível socioeconômico menos favorecidos. Além disso, contribuiu para uma reflexão mais ampliada dessa prática de saúde dentro do contexto nacional, fornecendo reflexões valiosas que podem subsidiar as estratégias futuras para implementação, aprimoramento e ampliação de serviços especializados em genética no Brasil.

9 REFERÊNCIAS

ACHATZ, M. I. *et al.* **Recommendations for advancing the diagnosis and management of hereditary breast and ovarian cancer in Brazil.** JCO Global Oncology. 2020; 6: 439-452. Disponível em: < <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JGO.19.00170>. > Acesso em: 17 mai. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE (ANS). **Diretrizes da utilização para cobertura de procedimentos de saúde suplementar 2015.** Brasília; 2015. Disponível em: < https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/33295504/do1-2015-10-29-resolucao-normativa-rn-n-387-de-28-de-outubro-de-2015-33295485> Acesso em: 19 mar. 2023.

ANTONIOU, A. *et al.* **Riscos médios de câncer de mama e ovário associados a mutações BRCA1 ou BRCA2 detectados em séries de casos não selecionados para história familiar: uma análise combinada de 22 estudos.** The American Journal of Human Genetics. 2003; 72(5): 1117-1130. Disponível em: < [https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297\(07\)60640-5.pdf](https://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297(07)60640-5.pdf)> Acesso em: 21 abril. 2023.

ANSARI, F. *et al.* **Screening of BRCA1/2 genes mutations and copy number variations in patients with high risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC).** BMC Cancer. 2020; 20: 747. Disponível em: < <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07250-0>> Acesso em: 21 mai. 2022.

ARQUIVO BRASILEIRO ONLINE DE MUTAÇÕES (ABROM). **Arquivo brasileiro online de mutações: Dataset and Genome Reference**. Universidade de São Paulo. Disponível em: < <https://abraom.ib.usp.br/>>. Acesso em 05 fev. de 2023.

ASSIS, M.; SANTOS, R.O.M; MIGOWSKI, A. **Detecção precoce do câncer de mama na mídia brasileira no Outubro Rosa**. Ciênc. Saúde Colet. 2020; 30(1). Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/physis/a/yv3nLJmpv55Jtk8nshYXHBM/?lang=pt>>. Acesso em 19 abr. de 2022.

AZEVEDO, A. *et al.* **O conhecimento de mulheres acerca do rastreamento do câncer de mama e suas implicações**. Rev. Med. 2019; 98(3): 187-193. Disponível em: < 5 <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/153824>> Acesso em: 19 mar. 2023.

BELTRAN H, Eng K, Mosquera JM et al. **Whole-exome sequencing of metastatic cancer and biomarkers of treatment response**. JAMA Oncol. 2015 Jul;1(4):466-74. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2294965>> Acesso em 17 mai. 2022.

BIESECKER, B. B. **Goals of genetic counseling**. Clinical Genetics. 2001; 60: 323-330. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x>> Acesso em: 29 mai. 2022.

BLONDEAUX, Eva et al. **Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer: a narrative review**. Cancer treatment reviews, p. 102522, 2023. . Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737223000130>> Acesso em: 13 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Parâmetros técnicos para rastreamento do câncer de mama**. Rio de Janeiro, INCA. 2021a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-o-rastreamento-do-cancer-de-mama>>. Acesso em: 17 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Detecção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>>. Acesso em 17 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Detecção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021c. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>>. Acesso em 26 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA. 2022. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em 06 jul. 2023.

BRASIL. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. **Dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014 (Marco Civil da Internet)**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 155, n. 157, p. 59-64, 15 ago. 2018. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm> Acesso em: 23 mar. 2023.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

BRUNONI, D. **Aconselhamento Genético**. Ciência Saúde Coletiva. 2002; 7(1). BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/thC6ft68YBNdkgKB3YwkFXF/?lang=pt>> Acesso em: 23 mar. 2023.

BOUGHEY, J. C. *et al.* **Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer**. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2702 – 2709. Disponível em:<<https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-010-1136-7>>. Acesso em 06 jul. 2023.

BUYS, S. S. *et al.* **A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes**. Cancer, v. 123, n. 10, p. 1721– 1730, maio 2017. Disponível em:<<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30498>> Acesso em 20 mar. 2022.

CARVALHO, C. S. *et al.* **Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population**. BMC medical genomics. 2020; 13(1): 21. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s12920-019-0652-y>> Acesso em 10 mai. 2022.

CARRARO, D. M. *et al.* **Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil**. PloS one, v. 8, n. 3, p. e57581, 2013. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057581>>. Acesso em 29 set. 2022.

CARRIÓN, Kevin Alexander Achig *et al.* **Cáncer de mama hereditário relacionado a mutaciones en BRCA1/BRCA2: Una revisión sistemática**. RECIAMUC, v. 7, n. 1, p. 942-961, 2023. Disponível em:<<https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1151>> Acesso em 21 mai. 2022.

CHEN, J. *et al.* **Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis.** JNCI Cancer Spectr. 2020; 4(4):pkaa029. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jncics/article/4/4/pkaa029/5824305?login=false> > Acesso em: 23 mai. 2023.

CHENG, A. *et al.* **Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis.** Euro J Surg Oncol. 2020 Jan; 46(1):139-147. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0748798319306626> > Acesso em 18 mai. 2022.

CHRISTAKOUDIS, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, WeiderpassE, Brennan P, *et al.* **Blood pressure and risk of cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition.** Int J Cancer. 15 de maio de 2020;146(10):2680–93. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32576> >. Acesso em 29 set. 2022.

COUCH, F. J. *et al.* **Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer.** Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 33, n. 4, p. 304–311, fev. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/> > Acesso em 20 out. 2022.

COUTO, Bárbara Incio Costa. **Reclassificação de variantes de significado clínico desconhecido no estudo do exoma solicitado na prática clínica.** 2023. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/156723/2/656755.pdf>> Acesso em 20 jan. 2024.

CUI, Man-Hua *et al.* **PMS2 germline mutation c. 1577delA (p. Asp526Alafs* 69)-induced Lynch syndrome-associated endometrial cancer: A case report.** Medicine, v. 98, n. 51, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940048/> >. Acesso em 29 set. 2022.

CUZICK, J. *et al.* **Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data.** The Lancet. 2013; 381(9880):1827-1834. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60140-3/fulltext?elq=f607221e9f994a97ab64d617e59ee69f](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60140-3/fulltext?elq=f607221e9f994a97ab64d617e59ee69f) >. Acesso em 21 nov. 2022.

Dean, M., & Davidson, L. G. (2018). **Previvors' Uncertainty Management Strategies for Hereditary Breast and Ovarian Cancer.** Health Communication, 33(2), 122–130. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10410236.2016.1250187> >. Acesso em 20 set. 2022.

de CASTRO, B. B. *et al.* **Diagnose: um futuro campo de atuação em medicina.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. 2019; 26(3): 103-208. Disponível em: <

https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190508_174026.pdf>. Acesso em 29 dez. 2022.

DEBON, L. M. *et al.* **Principais tópicos em oncogenética**. Acta méd. (Porto Alegre). 2018; 39(2): 346-355. Disponível em: <<https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/32.pdf>>. Acesso em 30 set. 2022.

de MAGALHÃES, L. E. **O professor Crodowaldo Pavan**. Estud. av. 2009; 23(66):317-324. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ea/a/PDPn6cqMqTvF97XpLYdH6Lc/>> Acesso em 20 out. 2022.

de OLIVEIRA, E. Q. **O Patrimônio Genético Humano: A Edição do DNA e suas Implicações Bioéticas e Legais**. RJESMPSP. 2022; v. 20. Disponível em: <https://es.mpsp.mp.br/revista_esmp/index.php/RJESMPSP/article/view/485>. Acesso em 15 out. 2023.

de PAULA, B. L. S.; SANTANA, I. J. A. **Políticas do corpo: associações de pacientes e reconfigurações da cidadania**. Physis. 2021; 31(01): e310117. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/physis/2021.v31n1/e310117/>>. Acesso em 10 out. 2022.

DESANTIS, C. E. *et al.* **Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities**. CA: a cancer journal for clinicians, v. 66, n. 4, p. 290–308, jul. 2016. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21340>>. Acesso em 20 set. 2022

ECONOMOPOULOU, P.; DIMITRIADIS, G.; PSYRRI, A. **Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes**. Cancer treatment reviews, v. 41, n. 1, p. 1-8, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S03057372140017411>>. Acesso em 09 fev. 2024.

EISINGER, F. *et al.* **Hereditary breast cancer, circa 1750**. Lancet.1998; 351:1366. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)79107-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)79107-8/fulltext)>. Acesso em 30 set. 2022

EVANS, D. G. *et al.* **Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer**. Breast Cancer Res Treat. 2013;140(1):135-42. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-013-2583-1>>. Acesso em 26 set. 2022.

FARIA, L. V. *et al.* **Conhecimentos e práticas de usuárias da atenção primária à saúde sobre o controle do câncer de mama**. HU Revista. 2020; 46:1-8. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1030>>. Acesso em 27 set. 2023.

FARMER, H. *et al.* **Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.** *Nature.* 2005; 434(7035):917–921. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature03445>>. Acesso em 26 set. 2022.

FELICIO, P. S. *et al.* **Whole-exome sequencing of non-BRCA1/BRCA2 mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer.** *Human Mutation.* 2021;42(3):290-299. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.24158>>. Acesso em 15 set. 2022.

FERREIRA, Carlos Gil et al. **Oncologia de Precisão.** 5. Ed. Rio de Janeiro: Editora DOC. 2020.

Fraser FC. **Genetic counseling.** *Am J Hum Genet.* 1974 Sep;26(5):636-59. PMID: 4609197; PMCID: PMC1762720. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4609197/>>. Acesso em 20 mar. 2022.

GARICOCHEA, BERNARDO; BARROS, M. C. M. **O aconselhamento genético em câncer.** *Temas em psico-oncologia,* p. 23-31, 2008.

GERLINGER M, Rowan AJ, Horswell S et al. **Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing.** *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):883-92. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1113205>>. Acesso em 16 abr. 2022.

GENOME AGGREGATION DATABASE (gnomAD). **Genome Aggregation Database.** Disponível em: <<https://gnomad.broadinstitute.org/>>. Acesso em 05 fev. de 2023.

GHANIS, SochatM, Luo J, Tao Y, Ademuyiwa F. **Characteristics of male triple negative breast cancer: A population-based study.** *Breast J.* setembro de 2020;26(9):1748–55. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbj.14023>>. Acesso em 04 set. 2022.

GLODZIK, D. et al. **Comprehensive molecular comparison of BRCA1 hypermethylated and BRCA1 mutated triple negative breast cancers.** *Nature communications,* v. 11, n. 1, p. 3747, jul. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17537-2>>. Acesso em 03 ago. 2022.

GUCALPA, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. **Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat.* janeiro de 2019;173(1):37–48. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-018-4921-9>>. Acesso em 01 fev. 2022.

GUEDES, C.; DINIZ, D. **A ética na história do aconselhamento genético: um desafio à educação médica.** *Rev. bras. educ. med.* 2009; 33(2): 247–252. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbem/a/7LprGfs8W8KjbFLFMZxFxcH/?lang=pt>>. Acesso em 04 jan. 2022.

GUINDALINI, R. In: Entrevista na Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). **Brasileiro associa câncer a fatores hereditários, mas não tem acesso a exames ou aconselhamento genético**. 2018.

Disponível em: < <https://www.sboc.org.br/noticias/item/1444-brasileiro-associa-cancer-a-fatores-hereditarios-mas-nao-tem-acesso-a-exames-ou-aconselhamento-genetico>> Acesso em: 03 mar. 2022.

GOLDMAN, R. E. *et al.* **Brazilian Breast Cancer Care Network: the perspective of health managers**. Rev. Bras. Enferm. Brasília, 2019; 72(suppl. 1): 274-281.

Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/reben/a/c7QzYYsSb8hLTYyDT6YCKpM/?lang=en&format=html>>. Acesso em 04 set. 2022.

GONZALEZ-ANGULO, A. M. *et al.* **Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer**. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, v. 17, n. 5, p. 1082–1089, mar. 2011. Disponível em: <

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/17/5/1082/76871/Incidence-and-Outcome-of-BRCA-Mutations-in>>. Acesso em 05 jul. 2022.

GUO, F. *et al.* **Use of BRCA mutation test in the US, 2004-2014**. Am J Prev Med. 2017; 52(6):702-709. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749379717300661>>. Acesso em 13 nov. 2022.

GORGES TM, Riethdorf S, von Ahsen O *et al.* **Heterogeneous PSMA expression on circulating tumor cells: a potential basis for stratification and monitoring of PSMA-directed therapies in prostate cancer**. Oncotarget. 2016 Jun 7;7(23):34930-41. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5085200/>>.

Acesso em 04 set. 2022.

HARBORG, S. *et al.* **Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis**. NPJ breast cancer, v. 7, n. 97 1, p. 119, set. 2021. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41523-021-00325-6>>. Acesso em 01 mar set. 2022.

HODGSON, A.; TURASHVILI, G. **Pathology of hereditary breast and ovarian cancer**. Front Onc. 2020; 10:531790. Disponível em: <

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.531790/full>>. Acesso em 29 abr. 2022.

HONDOU, H. L. *et al.* **A high-throughput protocol for mutation scanning of the BRCA1 and BRCA2 genes**. BMC Cancer. 2011; 11:265. Disponível em: <

<https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2407-11-265>>. Acesso em 06 mai. 2022.

HEEMSKERK-GERRITSEN, B. A. M. *et al.* **Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers**. Breast Cancer Res Treat. 2019; 177(3):723-733. Disponível em: <

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-019-05345-2>>. Acesso em 20 mai. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: < https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_do_cancer_de_mama_no_brasil.pdf>. Acesso em 04 jun. 2022.

JACOBS, C.; PATCH, C.; MICHIE, S. **Communication about genetic testing with breast and ovarian cancer patients: a scoping review**. *European Journal of Human Genetics*. 2019; 27(4):511–524. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0310-4>>. Acesso em 02 dez. 2022.

KING, M.C. *et al.* **Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial**. *Jama*. 2001; 286(18):2251-2256. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1108388>>. Acesso em 20 out. 2022.

KJAERULFFTM, Ersbøll AK, Green A, Emneus M, Brasso K, Iversen P, et al. **Finasteride use and risk of male breast cancer: a case-control study using individual-level registry data from denmark, finland, and sweden**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;980–6. Disponível em: < <https://aacrjournals.org/cebpa/article/28/5/980/71689/Finasteride-Use-and-Risk-of-Male-Breast-Cancer-A>>. Acesso em 07 jan. 2022.

KOGA, Katia Hiromoto et al. **Cintilografia de mamas em câncer de mama triplo negativo–Avaliação do padrão e da predição de resposta quimioterápica**. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 14157-14172, 2021. Disponível em: < file:///C:/Users/bsdsouza/Downloads/32065-81984-1-PB.pdf>. Acesso em 07 jan. 2023.

KOTSOPOULOS, J. *et al.* **Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers**. *JAMA Oncol*. 2018; 4(8):1059-1065. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2678466>>. Acesso em 07 set. 2022.

KOZAK, F. K.; HALL, J. G.; BAIRD; P. A. **Familial breast cancer in males: A case report and review of the literature**. *Cancer*. 1986; 58(12): 2736-2739. Disponível em: < [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19861215\)58:12%3C2736::AID-CNCR2820581230%3E3.0.CO;2-A](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19861215)58:12%3C2736::AID-CNCR2820581230%3E3.0.CO;2-A)>. Acesso em 26 jan. 2022.

KRUSH, A. J. **Contributions of Pierre Paul Broca to Cancer Genetics**. *Transactions of the Nebraska Academy of Science*. 1979; v. VIII. Disponível em: < <https://core.ac.uk/download/pdf/17249907.pdf>> Acesso em 26 set. 2022.

KUCHENBAECKER, K. B. *et al.* **Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.** *Jama.* 2017; 317(23): 2402-2416. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2632503>>. Acesso em 20 set. 2021.

Laza Vásquez, C., & Gea Sánchez, M. (2022). **Autosacrificio femenino durante el padecimiento del cáncer de mama.** *Revista Estudos Feministas*, 30(3). Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/ref/a/WNfLPqKWXB8Jtb5ZskCTfw/> >. Acesso em 14 jun. 2022.

LITTON, J. K. *et al.* **Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.** *N Engl J Med.* 2018; 379(8):753-763. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1802905>>. Acesso em 26 set. 2022.

LUDWIG, K. K. *et al.* **Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutations carriers, a systematic review.** *Am J Surg.* 2016; 212(4):660-669. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002961016303488>>. Acesso em 01 dez. 2023.

LYNCH, H. T. *et al.* **Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications.** *Eur J Hum Genet.* 2006;14(4):390-402. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/5201584>>. Acesso em 08 fev. 2023.

MA, Ding *et al.* **Molecular features and functional implications of germline variants in triple-negative breast cancer.** *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 113, n. 7, p. 884-892, 2021. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jnci/article/113/7/884/5956725?login=false>>. Acesso em 16 set. 2023.

MADLENSKY, L. *et al.* **A Rapid systematic review of outcomes studies in genetic counseling.** *J Genet Couns.* 2017; 26(3):361-378. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s10897-017-0067-x>>. Acesso em 13 ago. 2023.

MARRA, A. *et al.* **Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies.** *NPJ breast cancer*, v. 6, p. 54, 2020. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41523-020-00197-2>>. Acesso em 01 set. 2021.

MEIRELLES, A. T.; GUINDALINI, R. **Oncogenética e dimensão preditiva do direito à saúde: a relevância da informação genética na prevenção e tratamento do câncer.** *Direito e medicina: interseções científicas.* Belo Horizonte: Conhecimento, p. 155-78, 2021. Disponível em: < https://www.academia.edu/70286932/ONCOGEN%C3%89TICA_E_DIMENS%C3%83O_PREDITIVA_DO_DIREITO_%C3%80_SA%C3%9ADE_A_RELEV%C3%82NCIA_DA_INFORMA%C3%87%C3%83O_GEN%C3%89TICA_NA_PREVEN%C3%87%C3%83O_E_TRATAMENTO_DO_C%C3%82NCER >. Acesso em 29 nov. 2023.

MESSIAS, T. S. C. **Compreensão psicológica das vivências de pais em aconselhamento genético (ag): um estudo fenomenológico**. Campinas 2006. Tese. (Doutorado em Psicologia) – Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Disponível em: < http://repositorio.sis.puc-campinas.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/15604/ccv_ppgpsico_dr_Tatiana_M.pdf?sequence=1&isAllowed=y > Acesso em 02 set. 2021.

MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.; NUSSBAUM, Robert. **Thompson & Thompson genética médica**. Elsevier Brasil, 2016.

MICHELLI, Rodrigo et al. **Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco**. Revista Brasileira de Mastologia, v. 23, n. 2, p. 52-58, 2013. Disponível em: < https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/MAS-v23n2_52-58.pdf >. Acesso em 10 dez. 2022.

MIKI, Y. *et al.* **A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1**. Science. 1994; 266(5182):66-71. Disponível em: < <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.7545954> >. Acesso em 29 dez. 2021.

MIRZA, M. R. *et al.* **Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer**. N Engl J Med. 2016; 375:2154-2164. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611310> >. Acesso em 15 dez. 2022.

MOORE, K. *et al.* **Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer**. N Engl J of Med. 2018; 379(26): 2495-2505. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1810858> >. Acesso em 03 jan. 2022.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic cancer**. 2023. Disponível em: < <https://www.nccn.org/> >. Acesso em mar. 2023.

NEGRI, Fernanda de; UZIEL, Daniela. **O que é medicina de precisão e como ela pode impactar o setor de saúde?** In: INSTITUTO DE PESQUISA ECONOMICA (IPEA). Texto para Discussão. Rio de Janeiro: IPEA, 2020. Disponível em: < <https://www.econstor.eu/handle/10419/240752> >. Acesso em 26 jan. 2022.

OLIVEIRA, Larayne Gallo Farias et al. **Desigualdades no acesso à saúde: um olhar sobre a população negra na atenção primária à saúde**. Acesso à saúde no Brasil: percursos da universalização, 2023. Disponível em: < <https://repositorio.usp.br/item/003130563> >. Acesso em 03 fev. 2024.

OTTOMAN, R. *et al.* **Practical guide for estimating risk for familial breast cancer**. Lancet. 1983; 322(8349):556-558. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673683905809> >. Acesso em 08 nov. 2021.

OWENS, D. K. *et al.* **Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer US preventive services task force recommendation statement.** *Jama.* 2019; 322:652-665. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2748515>>. Acesso em 09 set. 2021.

PALMERO, E. I. *et al.* **Cancer-related worry and risk perception in Brazilian individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer.** *Genet. Mol. Biol.* 2020; 43(2). Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/gmb/a/YQvC4HQkjQCqp8sG3HcDPCz/?lang=en&format=html>>. Acesso em 26 set. 2022.

PELLEGRINO, B. *et al.* **Triple negative status and BRCA mutations in contralateral breast cancer: a population-based study.** *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, v. 87, n. 1, p. 54–63, maio 2016. Disponível em: < https://www.researchgate.net/profile/Benedetta-Pellegrino/publication/302909999_Triple_negative_status_and_BRCA_mutations_in_contralateral_breast_cancer_A_population-based_study/links/596e01d1aca272d552fe2a4a/Triple-negative-status-and-BRCA-mutations-in-contralateral-breast-cancer-A-population-based-study.pdf>. Acesso em 09 dez. 2021.

PETEAN, E. B. L.; PINA NETO, J. M. **Investigação em aconselhamento genético: impacto da primeira notícia – reação dos pais à deficiência.** *Medicina. Ribeirão Preto.* 1998; 31(2):288-295. Disponível em: < <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7675>>. Acesso em 08 jan. 2022.

PETER, D. *et al.* **Underdiagnoses of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle?** *J Clin Oncol.* 2018; 37(6):453-460. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380523/>>. Acesso em 09 set. 2021.

PETRUCELLI, N.; DALY, M. B. PAL, T. **BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer.** In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.1998. [Updated 2022 May 26]. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301425/>>. Acesso em 26 jan. 2023.

PHILLIPS, K. A. *et al.* **Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.** *J Clin Oncol.* 2013; 31(25): 3091. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753701/>>. Acesso em 19 set. 2022.

PHILIPSEN, Viviane Renata. **Avaliação do perfil dos tumores de mama localmente avançados de estadiamento inicial T4N0 no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** 2020. Disponível em: < https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/2225/1/TCC_Viviane%20Philipse_n_Mastologia%20final.pdf>. Acesso em 10 set. 2024.

PIMENTA, Daniel Garcia *et al.* **Cirurgia conservadora da mama versus mastectomia radical nos resultados oncológicos de múltiplos Cânceres de Mama Ipsilaterais.** *Studies in Health Sciences*, v. 4, n. 4, p. 1235-1248, 2023.

PINA-NETO, J. M. de. **Aconselhamento genético**. J. de Pediatr. 2008; 84: S20-S26. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jped/a/CN9MqPcMqy8yyjHDYg69gLg/?format=html&lang=en>> . Acesso em 10 jan. 2023.

PINGILI, A. K. et al. **Immune checkpoint blockade reprograms systemic immune landscape and tumor microenvironment in obesity-associated breast cancer**. Cell reports, v. 35, n. 12, p. 109285, jun. 2021. Disponível em: < [https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(21\)00656-2.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(21)00656-2.pdf)> . Acesso em 20 nov. 2022.

PUJADE-LAURINE, E. et al. **Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial**. Lancet Oncol. 2017; 18(9):1274-1284. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30469-2/fulltext?source=content_type%3Areact%7Cfirst_level_url%3Aarticle%7Csection%3Amain_content%7Cbutton%3Abody_link](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30469-2/fulltext?source=content_type%3Areact%7Cfirst_level_url%3Aarticle%7Csection%3Amain_content%7Cbutton%3Abody_link)> . Acesso em 29 abr. 2021.

ROBSON, M. et al. **Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation**. N Engl J Med. 2017;377(6):523-533. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706450>> . Acesso em 26 set. 2022.

SALES, L. A. P.; LAJUS, T. B. P. **Aconselhamento genético em oncologia no Brasil: realidade e perspectivas**. Revista de Medicina. 2018; 97(5):448-453. Disponível em: < <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/146568>> . Acesso em 15 jan. 2022.

SANTOS, Tainá Bastos dos et al. **Prevalência e fatores associados ao diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 27, p. 471-482, 2022. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/csc/a/gzCw47Cn678y6NmN6CZ9ZYH/?lang=p>> . Acesso em 10 jan. 2024.

SCHIENDA, J.; STOPFER, J. **Cancer genetic counseling-current practice and future challenges**. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020;10(6): a036541. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263095/>> . Acesso em 19 dez. 2022.

SCHMIDTKE, J. et al. **Genetic Counseling: historical, ethical, and practical aspects**. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences. 2015; 9(5):908-914. Disponível em: < <https://sci-hub.se/10.1016/B978-0-08-097086-8.82024-3>> . Acesso em 26 fev. 2021.

SESSA, C. et al. **Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline**. Annals of Oncology, 2022; 34(1):33-47. Disponível em: < [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04193-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04193-X/fulltext)> . Acesso em 01 set. 2023.

SILVA, R. B. P.; RAMALHO, A. S. **Riscos e benefícios da triagem genética: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira.** Cad Saúde Publica. 1997; 13(2). Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/csp/a/ZPHj6Kq5Rj3y56SDjYBkCn/>>. Acesso em 26 dez. 2023.

SILVEIRA, R. V. M. **Breve história de um homem, do ensino e da genética no Brasil: Oswaldo Frota-Pessoa.** Genética na Escola, Sociedade Brasileira de Genética. 2006; 1(2):31–33. Disponível em: < <https://www.geneticanaescola.com/revista/article/view/17>>. Acesso em 17 nov. 2022.

SLAVIN, T. P. *et al.* **Clinical application of multigene panels: challenges of next-generation counseling and cancer risk management.** Front Oncol. 2015; 29(5):208. Disponível em: < <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2015.00208/full>>. Acesso em 21 jun. 2022.

SMITH, E. C. **An Overview of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome.** Journal of Midwifery & Women's Health, v. 57, n. 6, p. 577–584, 2013. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1542-2011.2012.00199.x>>. Acesso em 04 set. 2022.

SUNG, H. *et al.* **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209-249. Disponível em: < <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>>. Acesso em 09 jun. 2023.

TREPANIER, A. *et al.* **Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors.** J Genet Couns. 2004; 13(2):83-114. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1023/b:jogc.0000018821.48330.77>>. Acesso em 05 dez. 2021.

TUTT, A. *et al.* **Mutation in Brca2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequences.** EMBO J. 2001;20(17):4704-4716. Disponível em: < <https://www.embopress.org/doi/full/10.1093/emboj/20.17.4704>>. Acesso em 26 jul. 2022.

VAZ, Aline Caroline; CORREIA, Neandder. **Oncogenética: Diagnóstico de câncer de mama por sequenciamento genético.** 2022. Disponível em: < <file:///C:/Users/bsdsouza/Downloads/Artigo%20Aline.pdf>>. Acesso em 09 jul. 2023.

VENKITARAMAN, A. R. *et al.* **Cancer Susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2.** Function. 2022; 108(2):171-82. Disponível em: < [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(02\)00615-3](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(02)00615-3)>. Acesso em 07 jan. 2024.

WOOSTER, R. *et al.* **Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13.** Science. 1994; 265(5181):2088-90. Disponível em: <

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.8091231>>. Acesso em 03 set. 2022.

Xie J, Lu X, Wu X et al. **Capture-based next-generation sequencing reveals multiple actionable mutations in cancer patients failed in traditional testing.** Mol Genet genomic Med. 2016 May;4(3):262-72. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mgg3.201>>. Acesso em 08 ago. 2022.

YAN J., LIU Z., DU S., LI J., MA L. & LI L. **Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Precision Medicine Era.** Methods Mol Biol. 2020; 2204:53-61. doi: 10.1007/978-1-0716-0904-0_5. Disponível em: < https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-0904-0_5>. Acesso em 04 ago. 2022.

YANG, M.; KIM, J. W. **Principles of genetic counseling in the era of next-generation sequencing.** Ann Lab Med. 2018; 38(4):291-295. Disponível em: < <https://synapse.koreamed.org/upload/synapsedata/pdfdata/3039alm/alm-38-291.pdf>>. Acesso em 18 set. 2022.

YOSHIDA, R. **Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis.** Breast Cancer. 2021; 28(6): 1167-1180. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-020-01148-2>>. Acesso em 26 nov. 2023.

ZEHIR A, Benayed R, Shah RH et al. **Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients.** Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-13. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/nm.4333>>. Acesso em 19 dez. 2022.

APÊNDICES

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



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa **“Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário e marcadores moleculares: experiência de um serviço especializado em oncogenética”**. O motivo que nos leva a realizar essa pesquisa é a necessidade de avaliar a prevalência de alterações genéticas em pacientes com diagnóstico clínico da síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC). Nessa pesquisa pretendemos avaliar as principais características sociodemográficas, clínicas e moleculares da população atendida no serviço de oncogenética com suspeita clínica da Síndrome HBOC.

Caso você concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades: consultaremos seu prontuário eletrônico, já disponível no serviço de oncologia, e coletaremos informações relacionadas ao seu perfil socioeconômico, sobre a sua condição clínica e sobre a sua patologia, além de termos acesso às informações complementares contidas nos exames de rotina e no teste genético realizado, se for o caso.

Essa pesquisa tem alguns riscos, que são riscos mínimos e restringem-se apenas na possibilidade de identificação a partir dos dados coletados através do prontuário médico eletrônico. Contudo, para diminuir a chance desses riscos acontecerem, a equipe de pesquisadores cumprirá os devidos padrões de sigilo, adotando todas as medidas de anonimato do(a) participante, utilizando as informações coletadas somente para fins científicos e acadêmicos.

Essa pesquisa poderá contribuir para o conhecimento científico acerca da síndrome HBOC, sendo possível traçar novas estratégias para o diagnóstico precoce e implantação de novas políticas públicas para ampliação e acesso ao aconselhamento genético, incluindo a testagem molecular, além de viabilizar a construção de indicadores para auxiliar na avaliação, manejo e prognóstico dos pacientes com a síndrome HBOC.

Para participar desse estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano causado pela utilização das informações que fazem parte da pesquisa, você terá direito a indenização. Você terá ainda todas as informações que quiser sobre essa pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar sem comprometer seu acompanhamento, caso ainda esteja o fazendo. Mesmo que você queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido (a). Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição quando finalizada e sua identidade nunca será revelada, mesmo que o estudo possa resultar em uma publicação científica.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de até 5 (cinco) anos. Decorrido esse tempo, o pesquisador avaliará os documentos para sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo as legislações brasileiras (Resoluções Nº 466/12 e Nº 441/11 e a Norma

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

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF

Campus Universitário da UFJF

Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

CEP: 36036-900

Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Operacional Nº001/2013 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos, caso assim você permita.

Declaro que concordo em participar da pesquisa e que me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20 .

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Nome do Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra
 Nome da Pesquisadora Assistente: Bianca Silva Duque Souza
 Campus Universitário da UFJF CEP: 36036-900
 Faculdade/Departamento/Instituto: Departamento de Saúde Coletiva/ Faculdade de Medicina/ UFJF
 Fone: (32) 2102-3830 – (32) 151199949-
 E-mail: guerramr@gmail.com / bianca.duque@estudante.ufjf.br

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:
 CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF
 Campus Universitário da UFJF
 Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
 CEP: 36036-900
 Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

APÊNDICE B – Termo de Dispensa do TCLE



DISPENSA DO TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

Eu, Maximiliano Ribeiro Guerra, do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora, acessível pelos contatos: Fone (32) 99945-0671 e E-mail: guerramr@gmail.com, pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa intitulado: "Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário e marcadores moleculares: experiência de um serviço especializado em oncogenética", solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), nos casos em que: os pacientes foram a óbito, àqueles em que não haja a possibilidade de contato telefônico e/ou e-mail por desatualização do contato, e quando não tivermos um contato telefônico secundário (contato de familiares e/ou acompanhantes) e/ou e-mail ou o mesmo encontrar-se desatualizado. Isso pode ocorrer pelo fato dos pacientes irem ao serviço apenas uma vez para a consulta médica, não havendo o tratamento e acompanhamento desses pacientes na instituição, o que gera a perda de seguimento desses pacientes, inviabilizando assim o contato para a solicitação de assinatura do TCLE.

Declaro:

- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuários médicos, para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme preveem as Resoluções 466/16 CNS item XI.2 letra "a"; e a 510 Art. 28, inciso I.
- b) Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade e compromisso com a privacidade, comprometendo-me a salvaguardar e assegurar a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante bem como a sua não estigmatização, conforme preveem as Resoluções 466/16 CNS item IV.8 e a 510 Art. 3º IX e X.
- c) Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro, conforme preveem as Resoluções 466/16 CNS item III.2 letra "j"; 510 Art. 3º VIII.
- d) Entender que é de minha responsabilidade:

- Cuidar da integridade das informações e garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas,

* Não repassar quaisquer dados coletados, na totalidade ou em partes, às pessoas não incluídas na equipe da pesquisa.,

* Comprometer-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa, em relação aos quais serão cumpridos o



sigilo e a confidencialidade e o respeito, conforme as normas que regem as pesquisas que envolvem seres humanos.

- Zelar com os cuidados necessários para evitar rasuras, dobras ou qualquer tipo de dano à documentação durante o seu manuseio.;
- e) Por meio deste documento, declaramos(amos) que respeitaremos(as) as disposições éticas e legais brasileiras para o acesso, manipulação, coleta e uso das informações de sigilo profissional para fins científicos, no caso de aprovação do projeto junto ao CEP/UFJF. A saber:

- ✓ Constituição Federal Brasileira – art. 5º, incisos X e XIV;
- ✓ Novo Código Civil – artigos 20 e 21;
- ✓ Código de Processo Civil – artigos 347, 363, 406;
- ✓ Código de Defesa do Consumidor – artigos 43 e 44;
- ✓ Código de Ética Médica – CFM – Artigos 11, 70, 102, 103, 105, 106, 108;
- ✓ Normas da Instituição quanto ao acesso prontuário;
- ✓ Parecer CFM nº 08/2005 e nº 06/2010;
- ✓ Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular GI.2 – GI 1.12;
- ✓ Resoluções da ANS (Lei nº 9.961/2000) em particular a RN nº 21;
- ✓ Resoluções do CFM – nº 1605/2000 – 1638/2002 – 1639/2002 – 1642/2002;
- ✓ Cabe ressaltar, ainda, as Leis 13853 (8/7/19); 13709 (14/8/18); 12527 (18/11/11) que garantem a proteção das informações pessoais.

- f) Em especial ao Código Penal, que veda em seus artigos – artigos 153 e 154, no que dizem: “Art. 153 - Divulgar alguém, sem justa causa, conteúdo de documento particular ou de correspondência confidencial, de que é destinatário ou detentor, e cuja divulgação possa produzir dano a outrem.”. “Art. 154 - Revelar alguém, sem justa causa, segredo, de que tem ciência em razão de função, ministério, ofício ou profissão, e cuja revelação possa produzir dano a outrem”. Sendo assim, assino(amos) este termo para salvaguardar todos os direitos dos participantes da pesquisa.

Juiz de Fora 05 de agosto de 2022.

Assinatura

Nome do pesquisador responsável
Maximiliano Ribeiro Guerra

Nomes do(s) Assistente(s) e/ou Equipe(es) da Pesquisa	Assinatura
BIANCA SILVA DUQUE SOUZA	
RENATA MENDES DE FREITAS	
MARIA TERESA BUSTAMANTE TEIXEIRA	

APÊNDICE C – Questionário utilizado para coleta de dados do prontuário

QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS NO PRONTUÁRIO**BLOCO A: INFORMAÇÕES PESSOAIS****A1. ID**
_____**A2. Nome**
_____**A3. Data de nascimento**
_____**A4. Idade do diagnóstico Recategorizada**

- 1) <= 49 anos.
- 2) >=50 anos.

A5. Sexo

- 1) Mulher.
- 2) Homem.

A6. Procura pelo aconselhamento genético

- 1) História pessoal de câncer.
- 2) Assintomático.

BLOCO B: INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS**B1. Raça/cor Recategorizada**

- 1) Branca.
- 2) Não branca.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

B2. Escolaridade Recategorizada

- 1) >= Ensino médio.
- 2) <= Fundamental II completo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

B3. Município de Origem Recategorizada

- 1) Juiz de Fora.
- 2) Outros Municípios.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

BLOCO C: HISTÓRIA DE CÂNCER INDIVIDUAL E FAMILIAR**C1. Diagnóstico clínico do paciente**

- 1) Mama.
- 2) Ovário.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

C2. História familiar de câncer?

- 1) Sim.
- 2) Não.

C3. Grau de parentesco Recategorizado

- 1) 1º grau (pais, filhos, irmãos).
- 2) 2º e 3º grau (avós, netos, tios, sobrinhos).
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

C4. Diagnóstico clínico do familiar

- 1) Mama.
- 2) Ovário.
- 3) Endométrio.
- 4) Peritônio.
- 5) Tubas uterinas.
- 6) Pâncreas.
- 7) Próstata.
- 8) Aparelho gastrintestinal.
- 9) Vias biliares.
- 10) Melanoma.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

BLOCO D: INVESTIGAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA**D1. Biópsia**

- 1) Ausência de biópsia.
- 2) PAAF.
- 3) Core biopsy.
- 4) Biópsia a céu aberto.
- 5) Congelação.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

D2. Data do resultado da biópsia

-
- 888) Ignorada.
 - 999) Sem informação no prontuário.

BLOCO E: CARACTERÍSTICAS DO TUMOR**E1. Número de tumores:**

- 1) 1 tumor.
- 2) 2 tumores.
- 3) 3 ou mais tumores.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E2. Localização do tumor:

- 1) Mama direita.
- 2) Mama esquerda.
- 3) Mama bilateral.
- 4) Ovário direito.
- 5) Ovário esquerdo.
- 6) Ovário bilateral.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E3. Linfonodo:

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E4. Tipo de cirurgia:

- 1) Conservadora (nodulectomia ou quadrantectomia).
- 2) Radical (mastectomia).
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E5. Tamanho anatomopatológico (cm) Recategorizada

- 1) ≥ 5 cm.
- 2) ≤ 5 cm.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E6. Tipo histológico:

- 1) Carcinoma Intra-ductal (in situ).
- 2) Carcinoma Lobular in situ.
- 3) Carcinoma Invasor ductal.
- 4) Carcinoma Invasor lobular.
- 5) Carcinoma Invasor papilífero.
- 6) Carcinoma Invasor anaplásico.
- 7) Carcinoma Invasor tubular
- 8) Carcinoma Seroso de Alto Grau.
- 9) Carcinoma Seroso de Baixo Grau
- 10) Carcinoma Mucinoso de Ovário.
- 11) Carcinoma Endometrióide.
- 12) Tumor Muleriano.
- 13) Cisto Adenocarcinoma Seroso Papilar.
- 14) Tumor de Células da Granulosa.
- 15) Indeterminado.
- 16) Outro.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E7. Descrição do tipo histológico "outro"

E8. Invasão perineural:

- 1) Presente.
- 2) Ausente.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E9. Invasão vascular:

- 1) Presente.
- 2) Ausente.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E10. Infiltrado inflamatório:

- 1) Presente.
- 2) Ausente.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

E11. Multifocalidade:

- 1) Presente.
- 2) Ausente.

888) Ignorada.
999) Sem informação no prontuário.

E12. Multicentralidade:

1) Presente.
2) Ausente.
888) Ignorada.
999) Sem informação no prontuário.

E13. Invasão capsular:

1) Presente.
2) Ausente.
888) Ignorada.
999) Sem informação no prontuário.

E14. Componente intraductal

1) Presente.
2) Ausente.
888) Ignorada.
999) Sem informação no prontuário.

E15. Tipo de componente intraductal

E16. Grau histológico

1) Grau I (baixo grau)
2) Grau II (grau moderado)
3) Grau III (alto grau)
888) Ignorada.
999) Sem informação no prontuário.

BLOCO F IMUNOHISTOQUÍMICA

F1. Estrógeno:

1) Negativo.
2) Positivo.
888) Ignorada.
999) Sem informação no prontuário.

F2. Valor estrógeno

F3. Progesterona

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

F4. Valor progesterona

F5. P53

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

F6. Valor P53

F7. HER2

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

F8. Valor HER2

F9. Ki67

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

F10. Valor Ki67

F11. Citoqueratinas

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

F12. Valor citoqueratinas

F13. EGFR

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

F14. Valor EGFR:

F15. FISH

- 1) Negativo.
- 2) Positivo.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

BLOCO G: ESTADIAMENTO**G1. Estadiamento clínico (TNM)**

G2. Estádio Recategorizado

- 1) Inicial (0, I, IIA, IIB).
- 2) Avançado (IIIA, IIIB, IIIC, IV).
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

BLOCO H: EVOLUÇÃO DA DOENÇA**H1. Ocorrência de metástase?**

- 1) Sim.
- 2) Não.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

H2. Sítio da metástase:

- 1) Mama.
- 2) Ovário.
- 3) Endométrio.
- 4) Peritônio.
- 5) Tubas uterinas.

- 6) Pâncreas.
- 7) Próstata.
- 8) Aparelho gastrintestinal.
- 9) Vias biliares.
- 10) Melanoma.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

H3. Outras informações sobre metástase sistêmica ao diagnóstico:

BLOCO I: ONCOGENÉTICA

I1. Data da primeira consulta com o geneticista

I2. Heredograma

- 1) Sim.
- 2) Não.
- 888) Ignorada.
- 999) Sem informação no prontuário.

I3. Resultado do teste genético

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

I4. Data do resultado do teste genético

I5. Gene 1

I6. Variante em nível de DNA (c.)

I7. Variante em nível de proteína (p.)

I8. Resultado do teste genético

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

I9. Gene 2

I10. Variante em nível de DNA (c.)

I11. Variante em nível de proteína (p.)

I12. Resultado do teste genético

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

I13. Gene 3

I14. Variante em nível de DNA (c.)

I15. Variante em nível de proteína (p.)

I16. Familiares buscaram o aconselhamento genético?

- 1) Sim.
- 2) Não.

I17. Qual grau de parentesco

- 1) Mãe
- 2) Pai
- 3) Filho (a)
- 4) Irmão (a)
- 888) Ignorada.

999) Sem informação no prontuário.

118. Familiar realizou teste genético?

- 1) Sim.
- 2) Não.

119. Resultado TG do familiar 1

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

120. Data do resultado do teste genético

121. Gene

122. Variante em nível de DNA (c.)

123. Variante em nível de proteína (p.)

124. Resultado TG do familiar 2

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

125. Data do resultado do teste genético

126. Gene

127. Variante em nível de DNA (c.)

128. Variante em nível de proteína (p.)

I29. Resultado TG do familiar 3

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

I30. Data do resultado do teste genético

I31. Gene

I32. Variante em nível de DNA (c.)

I33. Variante em nível de proteína (p.)

I34. Resultado TG do familiar 4

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

I35. Data do resultado do teste genético

I36. Gene

I37. Variante em nível de DNA (c.)

I38. Variante em nível de proteína (p.)

I39. Resultado TG do familiar 5

- 1) Presença de variante PP/P.
- 2) Ausência de variante PP/P.
- 3) VUS.

I40. Data do resultado do teste genético

I41. Gene

I42. Variante em nível de DNA (c.)

I43. Variante em nível de proteína (p.)

BLOCO J: SEGUIMENTO

J1. Follow-up telefônico

- 1) Sim.
- 2) Não.

J2. Adesão do protocolo de seguimento?

- 1) Sim.
- 2) Não.

J3. Motivo da não adesão

J4. Data do óbito

APÊNDICE D – Dicionário das variáveis

BLOCO A	BLOCO A: INFORMAÇÕES PESSOAIS		
A1	A1. ID	Variável numérica.	ID da paciente.
A2	A2. Nome	Variável texto.	Nome completo.
A3	A3. Data de nascimento	Variável data.	Data de nascimento.
A4	A4. Idade do diagnóstico	Variável numérica.	
A4	A4. Idade do diagnóstico Recategorizada	(1) <= 49 anos. (2) >=50 anos.	
A5	A5. Sexo	(1) Mulher. (2) Homem.	
A6	A6. Procura pelo aconselhamento genético	(1) História pessoal de câncer. (2) Assintomático.	
BLOCO B	BLOCO B: INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS		
B1	B1. Raça/cor	(1) Branca. (2) Preta. (3) Amarela. (4) Parda. (5) Indígena. (6) Outra. (888) Ignorada (999) Sem informação no prontuário.	Autodeclarada.
B1	B1. Raça/cor Recategorizada	(1) Branca. (2) Não branca. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	Autodeclarada.
B2	B2. Escolaridade	(1) Analfabeto / menos de 1 ano de instrução. (2) Fundamental I incompleto (Primário Incompleto). (3) Fundamental I completo / Fundamental II incompleto (Primário Completo/Ginásio Incompleto). (4) Fundamental completo/Médio incompleto (Ginásio Completo/Colegial Incompleto). (5) Médio completo/Superior incompleto (Colegial Completo/Superior Incompleto). (6) Superior Completo ou mais (Superior Completo ou mais). (888) Ignorada.	

		(999) Sem informação no prontuário.	
B2	B2. Escolaridade Recategorizada	(1) >= Ensino médio. (2) <= Fundamental II completo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
B3	B3. Município de origem	Variável texto.	Cidade em que reside.
B3	B3. Município de Origem Recategorizada	(1) Juiz de Fora. (2) Outros Municípios. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
BLOCO C:	BLOCO C: HISTÓRIA DE CÂNCER INDIVIDUAL E FAMILIAR		
C1	C1. Diagnóstico clínico do paciente	(1) Mama. (2) Ovário. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
C2	C2. História familiar de câncer?	(1) Sim. (2) Não.	
C3	C3. Grau de parentesco.	(1) 1º grau (pais, filhos, irmãos). (2) 2º grau (avós, netos, tios). (3) 3º grau (sobrinhos, bisavós). (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
C3	C3. Grau de parentesco Recategorizado	(1) 1º grau (pais, filhos, irmãos) (2) 2º e 3º grau (avós, netos, tios, sobrinhos). (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
C4	C4. Diagnóstico clínico do familiar	(1) Mama. (2) Ovário. (3) Endométrio. (4) Peritônio. (5) Tubas uterinas. (6) Pâncreas. (7) Próstata. (8) Aparelho gastrointestinal. (9) Vias biliares. (10) Melanoma. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	

BLOCO D	BLOCO D: INVESTIGAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA		
D1	D1. Biópsia	(1) Ausência de biópsia. (2) PAAF. (3) Core biopsy. (4) Biópsia a céu aberto. (5) Congelação. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
D2	D2. Data do resultado da biópsia	Variável data. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	Data presente no laudo da biópsia
BLOCO E	BLOCO E: CARACTERÍSTICAS DO TUMOR		
E1	E1. Número de tumores:	(1) 1 tumor. (2) 2 tumores. (3) 3 ou mais tumores. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E2	E2. Localização do tumor:	(1) Mama direita. (2) Mama esquerda. (3) Mama bilateral. (4) Ovário direito. (5) Ovário esquerdo. (6) Ovário bilateral. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E3	E3. Linfonodo:	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E4	E4. Tipo de cirurgia:	1) Conservadora (nodulectomia ou quadrantectomia). (2) Radical (mastectomia). (888) Ignorado. (999) Sem informação no prontuário.	
E5	E5. Tamanho anatomopatológico (cm):	Variável numérica.	
E5	E5. Tamanho anatomopatológico (cm) Recategorizada	(1) ≥ 5 cm. (2) < 5 cm. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E6	E6. Tipo histológico:	(1) Carcinoma Intra-ductal (in situ).	

		<p>(2) Carcinoma Lobular in situ.</p> <p>(3) Carcinoma Invasor ductal.</p> <p>(4) Carcinoma Invasor lobular.</p> <p>(5) Carcinoma Invasor papilífero.</p> <p>(6) Carcinoma Invasor anaplásico.</p> <p>(7) Carcinoma Invasor tubular.</p> <p>(8) Carcinoma Seroso de Alto Grau.</p> <p>(9) Carcinoma Seroso de Baixo Grau.</p> <p>(10) Carcinoma Mucinoso de Ovário.</p> <p>(11) Carcinoma Endometrióide.</p> <p>(12) Tumor Muleriano.</p> <p>(13) Cisto</p> <p>Adenocarcinoma Seroso Papilar.</p> <p>(14) Tumor de Células da Granulosa.</p> <p>(15) Indeterminado.</p> <p>(16) Outro.</p> <p>(888) Ignorada.</p> <p>(999) Sem informação no prontuário.</p>	
E7	E7. Descrição do tipo histológico "outro"	Variável texto.	
E8	E8. Invasão perineural:	<p>(1) Ausente.</p> <p>(2) Presente.</p> <p>(888) Ignorada.</p> <p>(999) Sem informação no prontuário.</p>	
E9	E9. Invasão vascular:	<p>(1) Ausente.</p> <p>(2) Presente.</p> <p>(888) Ignorada.</p> <p>(999) Sem informação no prontuário.</p>	
E10	E10. Infiltrado inflamatório:	<p>(1) Ausente.</p> <p>(2) Presente.</p> <p>(888) Ignorada.</p> <p>(999) Sem informação no prontuário.</p>	
E11	E11. Multifocalidade:	<p>(1) Ausente.</p> <p>(2) Presente.</p> <p>(888) Ignorada.</p> <p>(999) Sem informação no prontuário.</p>	
E12	E12. Mullicentralidade:	<p>(1) Ausente.</p> <p>(2) Presente.</p>	

		(888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E13	E13. Invasão capsular:	(1) Ausente. (2) Presente. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E14.	E14. Componente intraductal	(1) Presente. (2) Ausente. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
E15	E15. Tipo de componente intraductal	Variável texto.	
E16	E16. Grau histológico	(1) Grau I (baixo grau) (2) Grau II (grau moderado) (3) Grau III (alto grau) (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
BLOCO F	BLOCO F IMUNOHISTOQUÍMICA		
F1	F1. Estrógeno:	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
F2	F2. Valor estrógeno	Variável numérica.	
F3.	F3. Progesterona	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
F4	F4. Valor progesterona	Variável numérica.	
F5	F5. P53:	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
F6	F6. Valor P53	Variável numérica.	
F7	F7. HER2	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
F8	F8. Valor HER2	Variável numérica.	
F9	F9: Ki67:	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	

F10	F10. Valor K87 (lauda):	Variável numérica.	
F11	F11.Citoqueratinas:	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
F12	F12. Valor citoqueratinas:	Variável numérica.	
F13	F13. EGFR:	(1) Negativo. (2) Positivo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
F14	F14. Valor EGFR:	Variável numérica.	
F15	F15.FISH:	1) Positivo. (2) Negativo. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
BLOCO G	BLOCO G: ESTADIAMENTO		
G1	G1. Estadiamento clínico (TNM):	Variável texto.	
G2	G2. Estádio	(1) Estádio 0. (2) Estádio I. (3) Estádio IIA. (4) Estádio IIB. (5) Estádio IIIA. (6) Estádio IIIB. (7) Estádio IIIC. (8) Estádio IV. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
G2	G2. Estádio Recategorizado	(1) Inicial (0, I, IIA, IIB). (2) Avançado (IIIA, IIIB, IIIC, IV). (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
BLOCO H	BLOCO H: EVOLUÇÃO DA DOENÇA		
H1	H1. Ocorrência de metástase?	(1) Sim. (2) Não. (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
H2	H2. Sítio da metástase:	(1) Mama. (2) Ovário. (3) Endométrio. (4) Peritônio (5) Tubas uterinas. (6) Pâncreas. (7) Próstata. (8) Aparelho gastrointestinal.	

		(9) Vias biliares. (10) Melanoma. (11) Linfonodos. (12) Óssea. (13) Pulmonar. (14) SNC. (15) Hepática. (888) Ignorado. (999) Sem informação no prontuário.	
H3	H3. Outras informações sobre metástase sistêmica ao diagnóstico:		
BLOCO I	BLOCO I: ONCOGENÉTICA		
I1.	I1. Data da primeira consulta com o geneticista	Variável data.	Data presente no prontuário.
I2.	I2. Heredograma	(1) Sim. (2) Não.	
I3.	I3. Resultado do teste genético	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
I4.	I4. Data do resultado do teste genético	Variável data.	
I5.	I5. Gene 1	Variável texto.	
I6.	I6. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
I7.	I7. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
I8.	I8. Resultado do teste genético	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
I9.	I9. Gene 2	Variável texto.	
I10.	I10. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
I11.	I11. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
I12.	I12. Resultado do teste genético	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
I13.	I13. Gene 3	Variável texto.	
I14.	I14. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
I15.	I15. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	

116.	116. Familiares buscaram o aconselhamento genético?	(1) Sim. (2) Não.	
117.	117. Qual grau de parentesco	(1) Mãe (2) Pai (3) Filho (a) (4) Irmão (a) (888) Ignorada. (999) Sem informação no prontuário.	
118.	118. Familiar realizou teste genético?	(1) Sim. (2) Não.	
119.	119. Resultado TG do familiar 1	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
120.	120. Data do resultado do teste genético	Variável data.	
121.	121. Gene	Variável texto.	
122.	122. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
123.	123. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
124.	124. Resultado TG do familiar 2	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
125.	125. Data do resultado do teste genético	Variável data.	
126.	126. Gene	Variável texto.	
127.	127. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
128.	128. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
129.	129. Resultado TG do familiar 3	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
130.	130. Data do resultado do teste genético	Variável data.	
131.	131. Gene	Variável texto.	
132.	132. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
133.	133. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
134.	134. Resultado TG do familiar 4	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	

I35.	I35. Data do resultado do teste genético	Variável data.	
I36.	I36. Gene	Variável texto.	
I37.	I37. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
I38.	I38. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
I39.	I39. Resultado TG do familiar 5	(1) Presença de variante PP/P. (2) Ausência de variante PP/P. (3) VUS.	
I40.	I40. Data do resultado do teste genético	Variável data.	
I41.	I41. Gene	Variável texto.	
I42.	I42. Variante em nível de DNA (c.)	Variável texto.	
I43.	I43. Variante em nível de proteína (p.)	Variável texto.	
BLOCO J	BLOCO J: SEGUIMENTO		
J1	J1. Follow-up telefônico	(1) Sim. (2) Não.	
J2	J2. Adesão do protocolo de seguimento?	(1) Sim. (2) Não.	
J3	J3. Motivo da não adesão	Variável texto.	
J4	J4. Data do óbito	Variável data.	

ANEXO

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora referente ao projeto: “Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário e marcadores moleculares: experiência de um serviço especializado em oncogenética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário e marcadores moleculares: experiência de um serviço especializado em oncogenética.

Pesquisador: Maximiliano Ribeiro Guerra

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 58034722.8.0000.5147

Instituição Proponente: NATES - NÚCLEO DE ACESSORIA, TREINAMENTO E ESTUDOS EM SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.566.098

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

*Trata-se de um estudo epidemiológico de delineamento transversal, de caráter retrospectivo, descritivo e analítico, que se caracteriza pela observação direta de uma quantidade planejada de indivíduos em uma única oportunidade, num prazo determinado de tempo, o mais curto possível, decorrido da observação entre o primeiro e o último indivíduo¹. Tal metodologia permite a caracterização instantânea da situação de saúde de uma população ou comunidade, com base na avaliação individual do estado de saúde de cada um dos membros do grupo, daí produzindo indicadores globais de saúde para o grupo investigado². A cidade de Juiz de Fora, apresenta uma ampla infraestrutura de assistência oncológica, dispendo de serviços especializados, tanto no setor público, quanto no setor privado, destacando-se assim, como referência regional. A presente investigação será realizada em um serviço privado que presta atendimento em oncogenética na cidade de Juiz de Fora – MG e região da Zona da Mata Mineira. A população de estudo será composta por homens e mulheres, maiores de 18 anos, diagnosticados clinicamente com a Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC – Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, e familiares assintomáticos, com história familiar sugestiva para HBOC

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **E-mail:** csp.propp@ufjf.br



Contribuição do Pesquisador: 0.548.056

ou um familiar de um portador de mutação patogênica em genes de alta e moderada expressividade, assistidos neste serviço especializado. Esta pesquisa destina-se a estimar a prevalência de alterações genéticas/moleculares em pacientes com diagnóstico clínico da síndrome HBOC, assim como caracterizar a população assistida no serviço com a referida síndrome descrevendo o seu perfil gênico. Dessa forma, ressalta-se que não haverá qualquer tipo de intervenção na população do estudo."

Objetivo da Pesquisa:

*Objetivo Primário: Estimar a prevalência de alterações genéticas/moleculares em pacientes com diagnóstico clínico da Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC – Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome) que realizaram aconselhamento genético em serviço especializado na Zona da Mata Mineira."

*Objetivo Secundário: Descrever as principais características sociodemográficas, clínicas e moleculares da população atendida no serviço de oncogenética com suspeita clínica de Síndrome HBOC. Correlacionar o genótipo-fenótipo em pacientes com o diagnóstico de HBOC.

Listar as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas identificadas e determinar suas frequências. Comparar a frequência das variantes identificadas com aquelas encontradas em bancos de dados populacionais."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Os dados serão coletados apenas a partir de registros secundários (prontuário médico eletrônico). Portanto, a realização do presente estudo envolve a exposição de riscos mínimos, que se restringem à possibilidade de identificação dos participantes da pesquisa a partir dos dados coletados (nome, sexo e data de nascimento). Para minimizar tal risco, a equipe de pesquisadores envolvidos no projeto, assegura o compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados, seguindo os devidos protocolos e padrões de sigilo, utilizando as informações coletadas estritamente para fins acadêmicos e científicos. Ressalta-se que a utilização das informações provenientes dos registros médicos foi devidamente autorizada pelo serviço de saúde onde será realizado o estudo.

Benefícios: A partir da realização deste estudo, anseia-se pela obtenção de subsídios que possibilitem aos profissionais de saúde um conhecimento mais ampliado sobre a síndrome HBOC, reforçando sua relevância, uma vez que poderá produzir um panorama sobre sua prevalência, bem como a caracterização do fenótipo e sua correlação ao perfil molecular em pacientes com diagnóstico clínico da referida síndrome. Pretende-se ainda que, esta pesquisa possa contribuir para o estabelecimento e implantação de novas políticas públicas para ampliação e acesso ao

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2152-3788 E-mail: cep.prosp@ufjf.br



Contribuição do Parecer: 0.398.056

aconselhamento e teste genético, além de viabilizar a construção de indicadores para auxiliar na avaliação, manejo e prognóstico dos pacientes

com a síndrome HBOC. Por fim, os resultados obtidos serão apresentados em eventos científicos nacionais/internacionais, estando prevista a publicação de ao menos um artigo original em periódico especializado, que poderá se tornar subsídio para a realização de novos trabalhos.”

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, apresenta o tipo de estudo, número de participantes, critério de inclusão e exclusão, forma de recrutamento. As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normalização. O cronograma mostra as diversas etapas da pesquisa, além de mostra que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo CEP. O orçamento lista a relação detalhada dos custos da pesquisa que serão financiados com recursos próprios conforme consta no campo apoio financeiro. A pesquisa proposta está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens IV.6, II.11 e XI.2; com a Norma Operacional CNS 001 de 2013, itens: 3.4.1-6, 8, 9, 10 e 11; 3.3 - f; com o Manual Operacional para CEPS Item: VI - c.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Concomitante com o TERMO DE DISPENSA DO TCLE de acordo com a Resolução CNS 466 de 2012, item: IV.8. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas

Endereço: JOSE LOURENÇO KEJMER S/N	CEP: 36.036-900
Bairro: SAO PEDRO	
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2162-3785	E-mail: cep.prop@ufjf.br



Continuação do Parecer: 0.544.066

no Manual Operacional para CEPs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: março de 2023.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional Nº001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1910587.pdf	05/08/2022 13:45:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_dispenza_TCLE.pdf	05/08/2022 13:43:39	Maximiliano Ribeiro Guerra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompleto_apos_correcoes.docx	05/08/2022 12:58:43	Maximiliano Ribeiro Guerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/06/2022 21:01:12	Maximiliano Ribeiro Guerra	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	21/06/2022 20:56:07	Maximiliano Ribeiro Guerra	Aceito
TCLE / Termos de	termodesigilo.pdf	19/04/2022	Maximiliano Ribeiro	Aceito

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3798 E-mail: cep.prop@ufjf.br



Continuação do Parecer: 5.588.098

Assentimento / Justificativa de Ausência	temodesigilo.pdf	14:40:39	Guerra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	19/04/2022 14:30:07	Maximiliano Ribeiro Guerra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 05 de Agosto de 2022

Assinado por:
Jubel Barreto
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2152-3788 E-mail: cep.prop@ufjf.br