



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE DA MULHER



JESSICA DAYANNA LANDIVAR COUTINHO

**O IMPACTO POSITIVO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM PACIENTES
DE ALTO RISCO PARA CÂNCER FAMILIAR/HEREDITÁRIO**

NATAL/RN

2023

JESSICA DAYANNA LANDIVAR COUTINHO

**O IMPACTO POSITIVO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM PACIENTES
DE ALTO RISCO PARA CÂNCER FAMILIAR/HEREDITÁRIO**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada À Saúde da Mulher, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Daniella Regina Arantes Martins Salha
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Tirezah Braz Petta

NATAL/RN
2023

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Coutinho, Jessica Dayanna Landivar.

O impacto positivo do aconselhamento genético em pacientes de alto risco para câncer familiar/hereditário / Jessica Dayanna Landivar Coutinho. - 2023.

56f.: il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Mulher. Natal, RN, 2023.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Daniella Regina Arantes Martins Salha.

Coorientadora: Prof.^a Dr^a Tirzah Braz Petta.

1. Aconselhamento Genético - Dissertação. 2. Oncogenética - Dissertação. 3. Câncer Hereditário - Dissertação. I. Salha, Daniella Regina Arantes Martins. II. Petta, Tirzah Braz. III. Título.

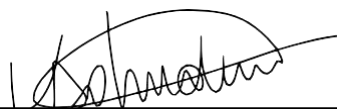
JESSICA DAYANNA LANDIVAR COUTINHO

**O IMPACTO POSITIVO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM PACIENTES
DE ALTO RISCO PARA CÂNCER FAMILIAR/HEREDITÁRIO**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada À Saúde da Mulher, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em: 23/03/2023

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Kleyton Santos de Medeiros
Examinador Externo à Instituição – Instituto de Ensino,
Pesquisa e Inovação da Liga Contra o Câncer



Profª. Drª. Ana Katherine da Silveira Goncalves de Oliveira
Examinadora Interna ao Programa – UFRN



Profª. Drª. Daniella Regina Arantes Martins Salha
Presidente da Banca/Orientadora – UFRN

AGRADECIMENTOS

Tão desafiador quanto vivenciar um mestrado em dois anos atípicos, foi resumi em singelas palavras meus agradecimentos àqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização de mais um sonho.

Início meus agradecimentos àquele que me fortalece e guia diariamente meus passos, permitindo-me concretizar meus sonhos e capacitando-me para o que reservou com tanto amor para mim. Obrigada, Deus, por tanto.

Àqueles que me incentivam, encorajam e acreditam em mim, meus pais. Obrigada por, além de me proporcionarem a educação, sempre estarem ao meu lado. À minha família e amigos pela compreensão, apoio e presença nos melhores e piores momentos. Ao meu Nick, pelo companherismo, afeto e tanto amor desde sua chegada.

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte pelos profissionais altamente qualificados, pelo conhecimento adquiridos nesses sete anos e pela infraestrutura de qualidade. À Liga Norte Riograndense Contra o Câncer pelo suporte clínico e/ou psicológico, pela participação e colaboração no projeto. Ao grupo de Pesquisa Oncologia Molecular, em especial a Lucas Amadeus e Dr^a Ana Rafaella Timóteo, exemplos de competência e dedicação.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a Daniella Salha, por me receber com tanto carinho como sua aluna de mestrado. Obrigada pela confiança no meu trabalho, pela compreensão e pela disponibilidade sempre que precisei. Foi um privilégio tê-la conosco. Sou grata por tamanha contribuição na minha vida profissional.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Tirzah Petta, por me acompanhar desde o segundo semestre da graduação, pela compreensão, paciência e por prontamente me ajudar sempre que precisei, apesar da distância. Agradeço imensamente pela confiança depositada em mim para execução do projeto idealizado e por tanto aprendizado ao longo da minha formação acadêmica.

Aos membros da banca examinadora de qualificação e defesa, Prof^ª. Dr^a Marcela Ururahy, Prof^º Dr. Kleyton Medeiros e Prof^ª Dr^a. Ana Katherine de Oliveira, por tamanha atenção e disponibilidade. Obrigada pelas pertinentes contribuições e valiosos comentários. Foi uma honra tê-los nesse momento tão importante.

Aos membros e a primeira turma do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicada à Saúde da Mulher pelo suporte, acolhimento e companherismo, em especial aos professores do programa. Seus ensinamentos foram muitos e certamente contruíram positivamente para a minha formação.

Estendo meus agradecimentos a todos os pacientes pela valiosa contribuição ao estudo e aos colaboradores da Liga Norte Rio Grandense Contra o Câncer pelo atendimento humanizado e acolhimento aos nossos pacientes.

RESUMO

O aconselhamento genético (AG) tornou-se um serviço de estratégia preventiva essencial para o manejo de pacientes de alto risco para câncer hereditário na era pós-genômica. O Brasil é um país continental de renda média com uma população heterogênea que se sugere ter a maior variação genética interna das populações amostradas. Estudo observacional e prospectivo com objetivo de avaliar indicadores clínicos, sociodemográficos e comportamentais em pacientes de alto risco submetidos ao AG para câncer hereditário de 2009 a 2019, em um hospital de atenção ao câncer. Todos os pacientes foram submetidos a testes genéticos e foram aplicados questionários para avaliar o impacto do AG e o desencadeamento de sintomas psicológicos após o teste genético. As associações entre as variáveis foram verificadas pelo Teste Exato de Fisher e a análise de sobrevivência foi estimada por Kaplan–Meier. O serviço recebeu 139 pacientes, sendo que 63,3% dos pacientes não tinham ensino superior, 89,3% tinham menos de 60 anos; 94% tiveram câncer de mama como diagnóstico primário e 23,7% carregam uma variante germinativa em genes de alto risco. A sobrevida global em 5 anos foi de 88,6%, sem diferença significativa entre os pacientes com mutação germinativa (IC 95%, $p = 0,138$). Após AG, 68,7% e 55,6% dos pacientes apresentaram score normal para depressão e ansiedade, respectivamente, independentemente da idade ao diagnóstico. Além disso, a decisão de se submeter à mastectomia redutora de risco (MRR) não foi influenciada pelos sintomas depressivos ou ansiosos. No entanto, 44,4% das mulheres com mais de 60 anos não apresentaram vontade de realizar a MRR. Entre os pacientes com variante patogênica, 58% afirmam que o diagnóstico de mutação germinativa foi capaz de modificar hábitos cotidianos, 91,7% das mulheres conseguiram entender o significado da mutação germinativa e as implicações para a saúde delas e da família, porém, isso estava diretamente relacionado ao nível de escolaridade. Esses resultados refletem o impacto positivo do AG em uma região do nordeste do Brasil e destacam a importância da comunicação com pacientes com baixa escolaridade.

Palavras-Chave: aconselhamento genético; oncogenética; câncer hereditário;

ABSTRACT

Genetic counseling (GC) has become a pivotal health preventive strategy service to manage high-risk patients for hereditary cancer in the genomic era. Brazil is a continental middle-income country with an admixture population that are suggested to have the highest internal genetic variation of sampled populations. Observational and retrospective study with the aim to evaluate clinical, sociodemographic and behavioral indicators in high-risk patients undergoing GC for hereditary cancer from 2009 to 2019, in a cancer care hospital. All patients have undergone genetic testing and were applied questionnaires to assess the impact of the CG and triggering psychological symptoms after genetic testing. Associations between variables were verified using Fisher's Exact Test, and survival analysis was estimated by Kaplan–Meier. The service has received 139 patients, where 63.3% of patients did not have higher education, 69.3% had less than 60 y; 91% had breast cancer as a primary diagnosis and 23.7% carries a germline variant in high-risk genes. The 5 years overall survival was 88.6%, with no significant difference between patients with germline mutation (95% CI, $p = 0.138$). After GC, 90.9% and 73.3% of the patients had mild/normal score for depression and anxiety, respectively, and regardless of age at diagnosis. Moreover, the decision of undergoing risk-reducing mastectomy (RRM) was not influenced by the depressive or anxious symptoms. However, 44.4% of women aged more than 60y did not present willingness to undergo RRM. Among patients with pathogenic variant, 58% state that the diagnosis of germline mutation was able to modify unhealth habits, 91.7% of the women could understand the meaning of germline mutation and the implications to their and family's health, however, this was directly related to the education level. These results reflect the positive impact of GC in a region of northeastern Brazil and highlight the importance of communicating with patients with low education levels.

Key words: genetic counseling; oncogenetics; hereditary cancer;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Taxas brutas de incidências de cânceres estimadas para o ano de 2023 no Rio Grande do Norte (INCA,2022).	33
Figura 2. Fluxograma do arrolamento dos pacientes e etapas metodológicas do aconselhamento genético em oncologia na LNRCC (2009-2019).....	33
Figura 3. A. Sobrevida global de 5 anos estimada por Kaplan-Meyer de acordo com a presença de mutação germinativa (p-valor=0,138). B. Sobrevida global de 5 anos estimada por Kaplan-Meyer de acordo com a presença de variação patogênica nos genes BRCA1/2 ou outros genes (p-valor=0,314). C. Sobrevida global de 5 anos estimada por Kaplan-Meyer analisando o impacto da presença de variante patogênica em BRCA1/2; variante patogênica em outros genes e VUS (p-valor=0,126).	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Painel multigênico, plataforma e genes associados ao risco aumentado de câncer sequenciados no estudo.....	35
Tabela 2. Características clínicas, sociodemográficas, hábitos de vida e condições de morbidade em pacientes de alto risco familiar para câncer na LNRCC	36
Tabela 3. Prevalência de sintomas depressivos e ansiosos (HADS) e sua associação com a idade ao diagnóstico do câncer.	38
Tabela 4. Associação entre sintomas depressivos e ansiosos com a vontade de se submeter a Mastectomia Redutora de Risco (MRR) em pacientes com risco para câncer de mama hereditário.....	38
Tabela 5. Associação dos indivíduos dispostos a realizarem mastectomia redutora de risco agrupados por idade na entrevista de acompanhamento AG.....	39
Tabela 6. Associação entre a escolaridade e a compreensão do impacto da mutação germinativa na saúde.	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG – Aconselhamento Genético;

ACMG – *American College of Medical Genetics and Genomics*;

AMP – *Association for Molecular Pathology*;

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar;

ATM – *Ataxia telangiectasia mutated*;

ATR – *Ataxia telangiectasia and Rad3 related*;

BRCA1 – *Breast Cancer 1*;

BRCA2 – *Breast Cancer 2*;

CDH1 – *Cadherin 1*;

DCVAS – Doença cardiovascular aterosclerótica;

DNA – Ácido Desoxirribonucleico;

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético;

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*;

HF – Histórico familiar;

HP – Histórico pessoal;

INCA – Instituto Nacional de Câncer;

LNRCC – Liga Norte Riograndense Contra o Câncer;

MLH1 – *MutL homolog 1*;

MSH6 – *MutS homolog 6*;

MRR – Mastectomia redutora de risco;

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*;

NGS – *Next-Generation Sequencing*;

OECD – *Organization for Economic Co-operation and Development*;

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*;

PROADI-SUS – Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde;

SORR – Salpingooforectomia redutora de risco;

SUS – Sistema Único de Saúde;

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte;

VP – Variante Patogênica;

VUS – Variantes de significado incerto;

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	8
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
	3.1 CÂNCER HEREDITÁRIO	9
	3.2 BRASIL: HETEROGENEIDADE E MISCIGENAÇÃO POPULACIONAL	10
	3.3 ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA.....	10
	3.4 VARIANTES PATOGÊNICAS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA.....	13
	3.5 IMPACTO DO NÍVEL EDUCACIONAL NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA.....	14
	3.6 INDICADORES CLINICOS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA.....	15
	3.7 INDICADORES COMPORTAMENTAIS E AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DE ANISEDADE E DEPRESSÃO	16
4	METODOLOGIA	19
	4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	19
	4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	19
	4.3 COLETA DE DADOS.....	19
	4.4 EXTRAÇÃO DE DNA, CONTROLE DE QUALIDADE E SEQUENCIAMENTO	20
	4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICAS	21
5	RESULTADOS.....	22
6	DISCUSSÃO	24
7	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29
	APÊNDICES.....	33
	COLABORAÇÃO EM ARTIGOS.....	40
	ANEXOS	41
	ANEXO I. CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE RISCO GENÉTICO ADAPTADO DO PROTOCOLO NCCN	41
	ANEXO II. ENTREVISTA REALIZADA COM OS PACIENTES ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO	43
	ANEXO III.....	47
	ESCALA DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE HOSPITALAR (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE – HADS) - SNAITH, R.P 1994.....	47

1 INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo (1). No Brasil estima-se 704 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2023-2025. Na região Nordeste, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres, com o risco estimado de 61,61 casos por 100.000 habitantes/ano, no Rio Grande do Norte (**Figura 1**) (2). Os fatores hereditários contribuem entre 10-30% da patogênese dessa neoplasia, sendo de 5 a 10% dos casos explicados por mutações germinativas em genes de suscetibilidade ao câncer (3,4). A identificação de variantes da doença em portadoras assintomáticas e o controle do seu risco demonstraram reduzir o câncer e a taxa de mortalidade (5).

As síndromes de predisposição ao câncer hereditário são afecções genéticas, nas quais neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos de uma mesma família. Apresenta como característica a transmissão vertical, por meio de um padrão de herança mendeliano bem definido, em geral do tipo autossômico dominante, ou seja, 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo (6). Características associadas ao câncer hereditário são: idade precoce ao diagnóstico, histórico pessoal (HP) de neoplasia, histórico familiar (HF) da mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas (7).

O aconselhamento genético (AG) é um serviço em expansão devido à demanda de profissionais altamente qualificados para a prática médica personalizada, testes genéticos específicos e farmacogenômica. O Brasil tem 215 milhões de habitantes, com a população mais miscigenada e a maior variação genética interna das populações amostradas (8,9). Além disso, o Nordeste é uma região pouco desenvolvida e com altos índices de consanguinidade, predominância de doenças genéticas raras e mutações de efeito fundador, o que agrega complexidade e desafio ao aconselhamento genético em oncologia. Em todo o país existem apenas 10 serviços de AG, localizados principalmente na região Sul (10–13). Com a crescente incidência de câncer e a busca por estratégias para a sua prevenção e diagnóstico precoce, a prática de AG em oncologia representa uma possibilidade de mensuração de risco, possibilita a prevenção do câncer e a promoção de saúde, a exemplo das cirurgias profiláticas e da quimioprevenção (14).

Em 2009, o aconselhamento genético foi reconhecido como um serviço de saúde essencial de estratégia preventiva para pacientes que atendem aos critérios de elegibilidade pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, a tabela SUS não cobre a maioria dos testes genéticos, dificultando a identificação de indivíduos de alto risco (15). Os serviços privados de testes genéticos cobram entre R\$ 1.500 a 4.000 para um painel de genes e R\$ 5.000 para exoma. O salário mínimo no Brasil é de R\$ 1.320. A tecnologia de sequenciamento de última geração (NGS) possibilita análises de vários genes simultaneamente, o que torna o AG subsequente mais exigente e complicado. Essa complexidade surge pela possibilidade de milhares de cenários, que exigem diferentes abordagens a serem avaliadas caso a caso (16).

Com crescimento da oncogenética surgiu a preocupação em conhecer quais as consequências do resultado de um teste genético pode acarretar no indivíduo. O teste genético tem um papel importante para assistir os indivíduos considerados com risco aumentado para o desenvolvimento de câncer. No entanto, o conhecimento do resultado de um teste molecular pode ocasionar angústia psicológica, ansiedade ou depressão (17). Ademais, considera-se a influência das experiências de câncer experimentadas na família em relação à motivação para realização do teste. Essas experiências podem gerar um impacto emocional nos indivíduos saudáveis e assim distorcer ou influenciar significativamente a percepção do risco de desenvolver a doença e na decisão em realizar o teste genético. Portanto, a compreensão da informação do risco genético pode acarretar ramificações para os membros da família, o que ratifica o cuidado que a equipe médica deve ter com esses indivíduos.

O serviço multiprofissional e interdisciplinar de AG da Liga Norteriograndense Contra o Câncer (LNRCC), instituição de referência no Serviço de Oncologia no estado do Rio Grande do Norte, atende pacientes de alto risco do SUS desde 2009. O objetivo principal desse ambulatório é identificar indivíduos de alto risco para câncer hereditário, encaminhados por outros profissionais da área oncológica, e assim oferecer o sequenciamento de DNA por *Next Generation Sequencing* (NGS) para a detecção de mutações germinativas bem como prover suporte clínico e psicológico. Essa prática possibilita aos pacientes entenderem a causa de suas condições hereditárias, além de adquirirem uma percepção ampla de como essa condição afeta sua condição de saúde e dos

seus familiares. Esse ambulatório de alto risco funciona através de uma parceria entre o hospital a LNRCC e a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), a qual fornece toda a infraestrutura de laboratório, profissionais qualificados e os sequenciadores de DNA. O hospital é responsável por oferecer o espaço físico para o ambulatório especializado de aconselhamento oncogenético, por agendar e encaminhar pacientes de risco para câncer familiar e/ou hereditário e por fornecer suporte médico aos pacientes portadores de mutação germinativa.

No serviço interdisciplinar de AG da Liga Contra o Câncer, os aconselhadores genéticos coletam informações clínicas relevantes sobre a história pessoal e/ou familiar do indivíduo e, após a realização dos testes moleculares disponíveis, podem explicar como as condições genéticas dos pacientes são transmitidas para as gerações seguintes. Desta forma, é possível obter informações personalizadas a respeito das condições genéticas do paciente e das condutas clínicas apropriadas para cada caso com base nos preceitos da Saúde Baseada em Evidência (14).

Neste estudo, avaliamos indicadores clínicos, sociodemográficos e comportamentos de pacientes de alto risco de câncer hereditário cadastrados no Sistema Único de Saúde (SUS), atendidos e acompanhados pelo serviço de AG na Liga Contra o Câncer de 2009 até 2019. Todos os pacientes foram submetidos ao sequenciamento NGS e apoio psicológico com acompanhamento clínico de pelo menos 5 anos. O presente estudo mostra os impactos e desafios desse serviço em uma população com baixa escolaridade e o resultado do teste genético no desencadeamento de quadros depressivos e ansiosos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar indicadores clínicos, sociodemográficos e comportamentais de pacientes submetidos e acompanhados em serviço de aconselhamento oncogenético de 2009 a 2019.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o estado de saúde global das pacientes e a experiência no processo de AG;
- Compreender o impacto o resultado do teste genético no desencadamento de de sintomas de depressão e ansiedade;
- Analisar a sobrevida global de 5 anos na população com ou sem variantes patogênicas ou variantes de significado incerto;

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 CÂNCER HEREDITÁRIO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (1). Definida como uma consequência de alterações cumulativas no material genético de células normais, as quais sofrem transformações até se tornarem malignas (7). Embora a maioria das neoplasias seja resultado de interações complexas entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, estima-se que cerca de 5% a 10% dos cânceres decorrem principalmente de alterações herdadas (3).

Nas últimas décadas, houve avanços significativos no conhecimento dos mecanismos moleculares que originam o câncer. Dentre eles, a definição e classificação das variantes genéticas. Uma variante genética consiste em uma alteração na sequência de nucleotídeos em uma posição específica do genoma em relação ao genoma de referência (18). A *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), juntamente com *Association for Molecular Pathology* (AMP), definiu sistema de classificação de cinco níveis para as variantes genéticas: variantes patogênicas (VP) – definitivamente causa ou contribui diretamente para o desenvolvimento de doença genética; provavelmente patogênicas – há uma alta probabilidade (mais de 90%) de que esta variante seja causadora de doença; variante de significado incerto (VUS; *Variant of Uncertain Significance*) – tem efeito desconhecido ou não há evidências científicas suficientes para apoiar uma classificação mais definitiva desta variante; provavelmente benignas – provavelmente não causam doenças; e benignas – cuja interpretação não está associada a um evento causal para uma doença genética(19).

Em termos de aplicação clínica, é muito importante interpretação e classificação clínica de uma variante, uma vez que o resultado de um exame genético pode impactar de maneira importante a triagem, o diagnóstico e prognóstico do portador da variante genética. Para isso, é utilizado ferramentas de bioinformática para a estruturação e atualização das sequências genômicas nos repositórios dos bancos de dados. A constante atualização dos bancos de dados possibilita a reclassificação das variantes, com isso, é necessário o acompanhamento individual aos pacientes portadores de VP e provavelmente patogênicas, assim como uma atenção aos pacientes portadores de VUS.

3.2 BRASIL: HETEROGENEIDADE E MISCIGENAÇÃO POPULACIONAL

O Brasil é o maior e mais populoso país da América Latina, com uma população de 215 milhões de habitantes em torno de uma extensão territorial de 8.514.876 km², segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O país de extensão continental possui características próprias devido a sua diversidade étnico-cultural, com a população mais miscigenada e a maior variação genética interna das populações amostradas (8,9). Esta variação regional impossibilita a aplicação de dados obtidos em outras regiões do mundo sobre a frequência de mutações e riscos relacionados a síndromes hereditárias, realçando a necessidade de conhecer as características das mutações e otimizar o rastreamento clínico considerando aspectos particulares da nossa população (10).

A Região Nordeste é uma das cinco regiões do Brasil definidas pelo IBGE em 1969, sendo a terceira maior região em extensão territorial. A população do Nordeste brasileiro apresenta elevada taxa de endogamia. A manutenção da tradição de casamentos consanguíneos de 6% a 41% nesta população pode ter associação com a elevada prevalência de pessoas com deficiência causadas por doenças genéticas (20). No Rio Grande do Norte estima-se que as frequências de casamentos consanguíneos variam de 9 a 32% (21). Não há estimativa do número total de pessoas acometidas por doenças raras no Rio Grande do Norte pela Secretaria de Estado de Saúde Pública (SESAP). Ainda assim, o estado se destaca como um dos lugares com a maior prevalência de doenças raras do mundo. A consanguinidade é fator preponderante para grande incidência, principalmente no Seridó potiguar (20,21).

3.3 ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA

O termo “aconselhamento genético” surgiu na década de 1940 nos Estados Unidos (22). De acordo com a Sociedade Nacional do Conselheiros Genéticos dos Estados Unidos, o AG caracteriza-se como um processo de auxiliar as pessoas a compreender e se adaptar às implicações clínicas, psicológicas e familiares decorrentes da contribuição genética para determinada afecção (23).

Dados da Organização Mundial de Saúde revelam que as doenças hereditárias acometem 5% das gestações em todo o mundo. No Brasil, 3% dos nascidos vivos têm anomalias congênitas e as deficiências mentais atingem pelo menos 15% da população. Além disso, a cobertura dos serviços de oncogenética

está restrita a menos de 5% da população brasileira (12). Esta situação pode ser explicada por 3/4 da população depender exclusivamente do SUS (15), sistema cujas políticas e estratégias na prática não funcionarem conforme seu conceito original. Reconhecendo a relevância desses dados, em 2009, o Ministério da Saúde criou a Política Nacional de Genética Clínica, através da Portaria Ministerial nº 81, cujo pilar central seria o aconselhamento genético.

Com a Política Nacional de Genética Clínica, passaram a ser oferecidos procedimentos de três grupos de condições clínicas que concentram mais de 80% do total de agravos em genética clínica: anomalias genéticas; erros inatos do metabolismo; e deficiências mentais. Ainda em 2009, foi publicado um manual padrão para estabelecer diretrizes nacionais para a detecção, diagnóstico, aconselhamento, teste e vigilância da síndrome do câncer hereditário (12).

Apesar de oferecer o serviço de AG, a tabela SUS não contempla apoio financeiro para testes genéticos para síndromes de câncer hereditário (15). Apenas em 2012, a cobertura de testes genéticos por planos privados de saúde passou a ser obrigatória no Brasil, abrangendo atualmente cerca de 20 a 30% da população (12). Apesar de obrigatória, a norma da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) é raramente cumprida devido a falta de diretrizes e o desconhecimento dos beneficiários. Ademais, a cobertura de testes genéticos por convênios privados abrangem apenas para mulheres com diagnóstico prévio ou atual de câncer, o que reduz a chance de oferecer gerenciamento de risco a indivíduos não afetados ou assintomáticos (24).

No campo da oncologia, o serviço de AG envolve o esclarecimento da natureza genética do câncer, com o objetivo de orientação e acompanhamento de genótipos que contribuem para prognóstico e predição de neoplasias. Com isso, alerta sobre o desenvolvimento de determinados cânceres com base no HP e/ou HF, orienta e discute testagem genética, opções terapêuticas e diagnósticas para o indivíduo, assim como as consequências emocionais, psicológicas e sociais do conhecimento de ser portador de uma mutação que confere maior suscetibilidade ao câncer (14).

O planejamento das medidas de vigilância ou prevenção aplicáveis às diferentes situações de alto risco de desenvolvimento de câncer é um dos principais objetivos do AG. Dessa forma, o serviço envolve os seguintes processos:

- Coleta de informação: pessoal e familiar, através da elaboração de

heredograma com pelo menos três gerações;

- Diagnóstico: a definição do diagnóstico é fundamental para conhecer o prognóstico (evolução, definição de riscos, estabelecimento de condutas e indicação de teste genético);
- Estimativa de risco: a definição dos riscos associados ao desenvolvimento da doença, assim como riscos reprodutivos, isto é, associação à transmissão da mutação;
- Transmissão da informação: transmissão das informações relevantes na evolução, transmissão, condutas de vigilância e redução de risco;
- Avaliação psicológica: deve ser realizada antes e após a realização do teste genético;
- Suporte e seguimento: orientação antecipatória, encaminhamento a grupos de pacientes, estratégias de seguimento (6,25).

Apesar dos avanços na oncogenética no Brasil, a cobertura do serviço AG ainda é restrita a centros urbanos, excluindo grande parcela da população rural (12). Além disso, devido a escassez de profissionais da saúde devidamente treinados, a eficácia do serviço é limitada. No Brasil, 70-80% da população depende do sistema público de saúde, o qual não oferece o teste genético (15), assim o custo da maioria dos ensaios tem sido parcialmente coberto por fundos originalmente destinados à pesquisa e não à assistência clínica.

Muito embora seja observado vários desafios para um serviço de qualidade de AG, o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) e o Projeto Genoma Brasil (Governo Federal) tem como objetivo incorporar no SUS a prática de Medicina Genômica e de Precisão de forma simples e objetiva. As estratégias consistem em educação de profissionais desde a atenção primária quanto a simples aspectos genômicos, identificação de possíveis indivíduos e famílias de alto risco para doenças genéticas e o encaminhamento para outros níveis de atenção com uma maior complexidade de atendimento. Com ações educativas e a possibilidade do uso de estratégias como a Educação a Distância e Telemedicina, a descentralização do atendimento voltado ao aconselhamento genético poderá ser alcançada uma vez que todas essas ações promovem a qualificação de profissionais.

3.4 VARIANTES PATOGÊNICAS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA

A genética do câncer tornou-se intrínseca à avaliação do risco de câncer, componente essencial da prática da oncologia preventiva. Geralmente, as síndromes são identificadas com base na observação clínica (26). A hereditariedade exerce um papel fundamental na etiologia do câncer. O câncer hereditário representa 5-10% dos casos neoplásicos (3) e possui características específicas como: idade precoce ao diagnóstico, diagnóstico de mais de um câncer, histórico familiar da mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas (7).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que cerca de 40% das mortes por câncer poderiam ser evitadas, o que faz da prevenção um componente essencial de todos os planos de controle do câncer. Ademais, já se sabe que o diagnóstico precoce pode reduzir os custos do tratamento. Estudo com mulheres judias *Ashkenazi* abordou a questão de custo-benefício de uma nova estratégia de teste BRCA 1/2, possibilitada pela identificação de mutações fundadoras e avanços na eficiência/custo da tecnologia para detecção de mutações, e concluiu que o diagnóstico precoce pode salvar vidas e recursos financeiros (27).

A maioria dos cânceres hereditários de mama e ovário pode ser atribuída a mutações germinativas altamente penetrantes nos genes *Breast Cancer 1* (BRCA1; OMIM: 113705) ou *Breast Cancer 2* (BRCA2; OMIM: 600185), herdadas de forma autossômica dominante (28). O manejo clínico do risco de câncer em portadores de mutação BRCA1 e BRCA2 é complexo e seu risco individual é influenciado por modificadores de risco como: status de ooforectomia, paridade, uso de contraceptivos orais, além de fatores de estilo de vida.

A probabilidade de desenvolver câncer de mama ou ovário é associada a vários fatores, mas nenhum preditor é tão determinante e prevalente quanto a herança de uma mutação BRCA (29). Indivíduos portadores de variantes patogênicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 estão fortemente predispostos ao desenvolvimento de câncer de mama (85% e 45%, respectivamente) e câncer de ovário (39% e 11% , respectivamente)(30), assim como outros tumores sólidos (31).

O manejo clínico para indivíduos portadores de mutações BRCA inclui cirurgias redutoras de risco (mastectomia profilática e/ou salpingo-ooforectomia), quimioprevenção e vigilância intensiva. A mastectomia redutora de risco

contralateral diminui o risco de câncer em cerca de 93% e está associada à melhora da sobrevida global em portadores de mutação em BRCA1/2 com histórico de câncer de mama unilateral (32).

Quando desconsideramos os genes BRCA, mutações no gene *Ataxia telangiectasia mutated* (ATM; OMIM: 607585) são responsáveis por aproximadamente metade das mutações identificadas em pacientes sequenciados. O ATM é um genes de susceptibilidade para câncer de mama de moderada penetrância e confere risco aumentado de aproximadamente 3 vezes (33,34). Além de elevado risco de câncer de mama também está associado ao maior risco de câncer de pâncreas. O gene *Ataxia telangiectasia and Rad3 related* (ATR; OMIM: 601215) tem sido associado a alguns tipos de câncer devido à sua função de *checkpoint* do DNA. Variante deletéria da linhagem germinativa do ATR foi identificada em paciente com diagnóstico de câncer de mama, indicando assim, que ATR pode atuar como um fator de suscetibilidade (24).

O gene *cadherin 1* (CDH1; OMIM: 192090) é conhecido como o gene de susceptibilidade para câncer gástrico do tipo difuso e carcinoma de mama lobular invasivo. O risco de carcinoma lobular invasivo é alta em portadores do sexo feminino portadores de mutação, estima-se que cerca de 50% desenvolve a doença (35). Os genes *mutL homolog 1* (MLH1; OMIM: 120436) e *mutS homolog 6* (MSH6; OMIM: 600678) atuam na via de reparo DNA. Mutações germinativas nestes genes resultam na Síndrome de Lynch que está associada com o aumento de risco para câncer colorretal, endométrio e ovário (36).

Um dos fatores de preocupação no diagnóstico molecular de mutações em genes de predisposição ao câncer é o efeito das mutações de significado desconhecido na função das proteínas. Segundo recomendações do *National Comprehensive Cancer Network*, uma VUS não deve ser usada para aconselhar os pacientes, mas o histórico familiar deve orientar as recomendações de vigilância e prevenção para esses indivíduos (37).

3.5 IMPACTO DO NÍVEL EDUCACIONAL NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA

A educação é um fator determinante das condições de saúde dos indivíduos, devido baixos níveis de escolaridade estão associados a piores condições de saúde (38). O conhecimento sobre a doença, diagnóstico precoce,

acesso aos serviços de saúde, podem ser apontados, portanto, como determinantes de proteção contra o diagnóstico de câncer em mulheres com níveis de escolaridade mais altos (39).

O nível educacional tem demonstrado uma associação direta com uma maior aceitação das recomendações de rastreamento do câncer em diferentes populações (40,41). Estudo em diferentes regiões brasileiras observou que os pacientes com e sem diagnóstico de câncer diferem quanto à escolaridade. Isso pode indicar que quanto maior a escolaridade, maior a preocupação e interesse pela prevenção (10). O grau de escolaridade influencia nas razões pelas quais a paciente pode ou não participar de programas de prevenção, sendo diferente entre as mulheres com ensino médio e com ensino superior (10).

Adultos com maior escolaridade vivem vidas mais longas e mais saudáveis em comparação com seus pares menos educados. No Brasil, há apenas 54% de mulheres entre os graduados gerais do ensino médio, a média da *Organization for Economic Co-operation and Development* (OECD) é de 55%. Os homens representam 43% de todos os graduados do ensino médio profissionalizante, abaixo da média da OECD (55%) (42). As escolas primárias das regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste do Brasil são menores e mais dispersas e, em geral, dirigidas por professores menos qualificados do que as das regiões Sul e Sudeste. Além disso, as escolas do norte e oeste tendem a ser financiadas com escassos orçamentos municipais, enquanto as escolas do sul são predominantemente mantidas pelo estado.

Além disso, o nível educacional mais baixo e pouco conhecimento genético são associados a piores resultados psicológicos e destacam a necessidade de melhor educação (acesso a informação) e aconselhamento para esses subgrupos (43). Dessa forma, observa-se que as diferenças socioeconômicas nas práticas de triagem clínica tendem a diminuir quando a participação é promovida, as barreiras culturais e econômicas são removidas e o apoio social é oferecido.

3.6 INDICADORES CLINICOS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é possível reduzir a incidência de câncer em 40% com o controle do tabagismo, alcoolismo e obesidade. Entre os fatores que contribuem para a predisposição ao câncer de mama, estão

menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez tardia, uso de contraceptivos orais por longo período, terapia de reposição hormonal pós-menopausa, consumo de bebida alcoólica, tabagismo e obesidade; esta, por sua vez, diretamente relacionada a hábitos alimentares e atividade física (6).

A obesidade está associada ao aumento do risco de câncer de mama por meio de múltiplos mecanismos, incluindo resistência à insulina, síndrome metabólica, aumento da produção de hormônios sexuais e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) (44). Estar acima do peso ou obeso está associado a um aumento de 8% do risco de desenvolver câncer de mama, principalmente em mulheres na pós-menopausa, com um ganho de 5 kg/m² no índice de massa corporal (IMC) (35).

A inatividade física é um provável modificador do risco de câncer de mama em portadores da mutação BRCA1/2. Estudo com mulheres com mutação BRCA1/2 com 38% das participantes com pelo menos 2 fatores de alto risco para câncer, além da idade, o diagnóstico da mutação se correlacionou com uma diminuição na atividade física (OR = 0,93/ano, 95% CI = 0,86–0,99) e uma prevalência de sobrepeso (OR = 1,07/ano, 95% CI = 1,02–1,13) (45).

3.7 INDICADORES COMPORTAMENTAIS E AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

O diagnóstico de câncer geralmente aumenta a angústia relacionada ao câncer (46), depressão, ansiedade (47), transtorno de adaptação, vulnerabilidade e estigma, alterações na autopercepção e qualidade de vida (48,49). Dada a natureza multifatorial da doença, não é fácil medir com precisão a força do risco de um câncer ocorrer na presença de uma mutação. No entanto, a decisão de realizar o teste genético tem implicações significativas para a vida pessoal, familiar e social das mulheres (49), apesar de apresentar impacto favorável tanto na percepção de risco quanto na adesão à vigilância (50).

Em média, 25% dos participantes que frequentam AG experimentam níveis clinicamente significativos de ansiedade (51). Mais de um terço das mulheres de alto risco, independentemente da história pessoal de câncer, apresentam um alto nível de sofrimento psicológico, em proporções comparáveis às observadas entre as mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Este fato sugere que o sofrimento psicológico entre as mulheres decidem realizar o sequenciamento genético pode resultar mais de sintomas de ansiedade do que de sintomas de depressão (47). Os

níveis de sofrimento têm sido associados à tomada de decisão de testes genéticos, decisões de redução de risco e adesão ao rastreamento.

A incerteza após o recebimento dos resultados dos testes genéticos, a perspectiva de um risco aumentado ao câncer e a possibilidade coincidente de transmitir uma mutação germinativa para seus descendentes podem representar um desafio para a manutenção dos recursos de enfrentamento e autoestima (49). Surpreendentemente, muitos pacientes superestimam seus riscos para o câncer e apresentam ansiedade no curso da doença (52).

Estudos demonstram que os pacientes com resultados de VUS possui menor capacidade de recordar e relatar o significado clínico dos resultados de seus testes, e a preocupação com o câncer é menor do que os portadores de mutações, sendo equivalentes àqueles com resultados de teste negativos (43,53). Entretanto, outro estudo demonstrou aumento da frustração, ansiedade e depressão pós-revelação em as mulheres que receberam os resultados de VUS no genes BRCA1/2 em comparação com as mulheres que não tiveram nenhuma mutação identificada (54).

Sabe-se que um resultado desfavorável para o câncer hereditário leva a um impacto psicológico específico na forma de mais preocupações com o câncer algumas semanas após o resultado ser conhecido (46). Mulheres portadoras de uma mutação BRCA1/2 podem experimentar a estigmatização como consequência da desfiguração do corpo. Dessa forma, a mastectomia profilática está associada a baixa autoestima e sentimentos negativos em portadoras de mutação, mas podem representar menos ansiedade relacionada ao câncer (49).

A ansiedade e a depressão foram identificadas como aspectos do impacto psicológico ligado ao risco e suscetibilidade a tumores genéticos (50). Este fato, pode influenciar direta ou indiretamente o prognóstico e evolução da doença multifatorial. Dessa forma, além de todo o suporte médico que as doenças genéticas exigem, é necessário suporte psicológico ao paciente e/ou familiares para conviver com todas as possíveis mudanças que necessitarão ser implementadas em suas rotinas, além de lidar com sentimentos decorrentes dessa situação.

A escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) é uma escala de rastreio bastante utilizada atualmente em ambientes hospitalares que tem se mostrado um instrumento eficaz no rastreio de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos (55). Esta escala é constituída de duas subescalas, sendo

uma para ansiedade e outra para depressão. Cada subescala é composta por sete questões de múltipla escolha sobre sintomas depressivos e ansiosos. Para cada questão o paciente deve responder sobre a presença ou a frequência dos sintomas, existindo quatro possibilidades de resposta. A pontuação varia de 0 a 3 pontos para cada questão, dependendo da intensidade dos sintomas (normal, discreto, moderado ou severo). Dessa forma, o escore total da HADS varia de 0 a 21 pontos para cada subescala (**Anexo III**).

4 METODOLOGIA

O presente estudo teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do LNRCC sob CAAE nº 44217315.6.0000.5293 e todos os pacientes incluídos preencheram o consentimento informado por escrito – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Estudo observacional, retrospectivo e analítico realizado com pacientes de alto risco de câncer que realizaram consulta de aconselhamento oncogenético de 2009 a 2019 na Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer (**Figura 2**).

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Um total de 139 indivíduos com histórico pessoal (HP) e/ou familiar (HF) de câncer familiar/hereditário de acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e acompanhados pelo serviço de AG foram incluídos ao estudo (**Anexo I**) (56–59). O serviço AG aceita pacientes do SUS, encaminhados por oncologistas ou especialidades afins.

4.3 COLETA DE DADOS

Durante o ambulatório AG ocorreu o levantamento dos dados pessoais, clínicos e sociodemográficas dos participantes. As informações clínicas coletadas foram: diagnóstico (tipo de câncer); idade de diagnóstico; condição clínica (em acompanhamento, remissão, curado, cuidados paliativos ou óbito); histórico pessoal e/ou familiar; tratamento e cirurgia. Nesse momento, foi realizado o heredograma manual do paciente. A partir das informações obtidas durante o ambulatório foi possível elaborar os heredogramas das famílias. Para isto, foi utilizado o software Progeny disponível online e gratuitamente. As modificações foram realizadas no PowerPoint da Microsoft.

A partir de 2016, durante os acompanhamentos anuais dos pacientes por telefone ou retorno ambulatorial, foi aplicado um questionário para avaliar o conhecimento da hereditariedade no câncer e o papel do AG entre os pacientes e

seus parentes próximos (**Anexo II**). Por meio do questionário foram coletadas as seguintes variáveis clínicas: limitação física e causa; índice de massa corporal (IMC); exames de rastreio; diagnóstico de diabetes mellitus; eventos cardiovasculares; bloqueio/reposição hormonal; uso de anticoagulantes; osteoporose; suplementação de cálcio, vitamina D e mastectomia profilática. As variáveis sociodemográficas coletadas foram: idade na entrevista; estado civil e escolaridade (ensino fundamental, ensino médio ou ensino superior – completo ou incompleto). Outras variáveis avaliadas foram a prática de exercício físico; tabagismo e carga tabágica; percepção da saúde e avaliação do serviço.

Para avaliar as variáveis comportamentais (sintomas ansiosos e/ou depressivos) usamos a escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (55). Os sintomas foram classificados mediante a escala HADS em normal discreto, moderado e severo. Modelo de questionário disponível em anexo. Para os pacientes falecidos, apenas as informações referentes à idade do diagnóstico, óbito (sobrevivência) e tipos de tumores foram coletadas por meio da revisão de prontuários físico e/ou eletrônico.

4.4 EXTRAÇÃO DE DNA, CONTROLE DE QUALIDADE E SEQUENCIAMENTO

Após inclusão do voluntário na pesquisa, foi coletada amostra de sangue periférico em tubos de anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), em seguida, homogeneizado por inversão e armazenados à uma temperatura de 2 a 6 °C até o momento da extração de DNA.

Para a realização do estudo laboratorial foi utilizado o Laboratório de Biologia Molecular e Genética (LBMG), localizado no Centro de Biociências, da UFRN. A extração de DNA genômico foi realizada a partir do kit de purificação de *DNA Qlamp DNA Mini kit*, seguindo instruções do fabricante.

Foi realizado a quantificação das amostras de DNA extraídas por meio do *NanoDrop™ 2000/2000c Spectrophotometers* – Thermo Fisher Scientific no Instituto de Medicina Tropical (IMT) na UFRN e/ou por meio do *Qubit Fluorometer* – Thermo Fisher Scientific no LBMG/UFRN. A qualificação das amostras ocorreu por meio de eletroforese em gel de agarose. A amplificação do DNA, purificação e preparo da biblioteca genômica foi realizada a partir do protocolo *Ion AmpliSeq™ DNA and RNA Library Preparation*.

O sequenciamento do DNA para identificação das mutações germinativas, por *Next-Generation Sequencing* foi dividido em três grupos em laboratórios diferentes: 1) laboratório da Dra. Mary Claire King na Universidade de Washington (Seattle, Estados Unidos) e a análise foi realizada utilizando o BROCA Test; 2) laboratório privado Inteligene (São Paulo, Brasil) utilizando o painel *TruSight Cancer Sequencing* (Illumina); 3) LBMG/UFRN (Rio Grande do Norte, Brasil) por meio da plataforma *PGM ION – Life Technology* (**Tabela 1**). Após o sequenciamento foi realizado a interpretação por meio da bioinformática no Instituto Metrópole Digital (IMD) na UFRN.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICAS

A análise estatística foi realizada por meio do software SPSS 24 for Windows (Statistical Package for Social Sciences; IBM, USA), para análise exploratória dos dados, testes de associação entre variáveis e análise de sobrevivência global. As associações entre as variáveis foram verificadas por meio do Teste Exato de Fisher, com nível de confiança de 95%. As análises de sobrevivência foram realizadas por meio de Kaplan-Meier e o teste Log-Rank foi utilizado para verificar a existência de diferenças significativas nas curvas estimadas.

5 RESULTADOS

Um total de 139 pacientes foram acompanhados pelo serviço de AG durante 10 anos (2009-2019). Destes, 13 pacientes (9,3%) evoluíram a óbito e a entrevista foi aplicada com 126 pacientes. A população era majoritariamente feminina (97%), casada (55%), com diagnóstico de câncer (81%) com idade de diagnóstico entre 40 a 59 anos (52%) e não possuem ensino superior (60%). Dos 113 indivíduos com diagnóstico prévio ou atual de câncer, 41 pacientes tiveram o diagnóstico com idade \leq 39 anos (45%) e o câncer de mama foi o diagnóstico mais frequente (94%).

A maioria dos pacientes preenche os critérios clínicos para síndrome de câncer de mama e ovário hereditária (**Anexo I**). Outros diagnósticos observados são: câncer de tireóide (4,4%), câncer colorretal (1,8%), gástrico, melanoma ou endométrio (0,8%). Cinco pacientes tiveram dois diagnósticos neoplásicos prévios ou durante o AG. Todos os pacientes fizeram testes genéticos, destes, 33 são portadores de uma mutação germinativa em pelo menos um dos genes: BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, MSH6, MLH1 ou CDH1; ou uma variante de significado incerto (VUS) (**Tabela 2**).

A análise do estado de saúde global dos pacientes mostrou que 74,4% tinham percepção positiva sobre as condições de saúde, embora 51,6% fossem sedentários, 39,4% apresentassem sobrepeso e 20,2% serem obesos (obesidade grau I a III). A maioria dos indivíduos afirmaram nunca terem fumado (87%); não apresentavam diagnóstico prévio de diabetes mellitus (88%) ou histórico de evento cardiovascular (89%). Tabagismo, presença de eventos cardiovasculares e diabetes mellitus não foram significativos nesta população.

A prática de pelo menos 150 a 300 minutos (3-5 dias) de atividade física de moderada intensidade por semana, recomendada pela OMS, esteve presente em 44% dos pacientes (**Tabela 2**). Fato este, que pode estar relacionado a 58% dos indivíduos terem respondido que houve interferência do diagnóstico da mutação no cuidado com a saúde pós teste genético. No entanto, 26% acreditam que não houve interferência do resultado positivo em seus hábitos de cuidado e 16% não soube responder.

O tempo médio de acompanhamento foi de 67 meses e sobrevida global de 5 anos (60 meses) foi de 88%. Quando comparamos indivíduos sem e com variantes germinativas, a sobrevida global de 5 anos foi de 75% versus 92%, respectivamente (variantes BRCA1/2 ou variantes em outros genes 80,8 % vs 66,7%, respectivamente; $p=0,314$, IC = 95%); e entre pacientes com variantes patogênicas

em BRCA1/2 e em outros genes ou VUS (80,8%; 50%; 91,8%, respectivamente; $p = 0,126$, IC = 95%) (**Figura 3**).

Observa-se por meio da escala hospitalar de ansiedade e depressão, que 56% e 69% dos pacientes não apresentavam sintomas ansiosos ou depressivos, respectivamente. Quando segregamos os pacientes por idade e os agrupamos por sintomas de acordo com a HADS (normal/leve vs moderado/grave), 90,9% e 73,3% apresentaram pontuação normal ou leve para depressão e ansiedade, respectivamente, independentemente da idade ao diagnóstico. Não foi observada diferença significativa entre a prevalência de sintomas de HADS e a idade ao diagnóstico (**Tabela 3**).

A análise de associação entre MRR e idade de diagnóstico mostrou que 70% das pacientes afirmam estar disposta a realizar ou ter realizado a mastectomia profilática, 37% foram diagnosticadas entre 20 a 39 anos e 57% entre 40 a 59 anos. Não foi possível associar sintomas depressivos ou ansiosos com a vontade de se submeter à MRR, apesar da tendência de não fazer MRR ser observada em 77,3% das pacientes com sintomas depressivos leves e 80% com ansiedade severa (**Tabela 4**). Após o agrupamento por idade, observamos que 74,3% dos pacientes que desejavam ou já tiveram MRR tinham entre 40 e 59 anos, enquanto 44,4% de todos os pacientes que não desejavam fazer MRR tinham mais de 60 anos. Uma tendência diferente foi observada entre pacientes jovens (≤ 40 anos), com uma clara distribuição homogênea em opiniões de opção, não opção ou não certeza de fazer a cirurgia (**Tabela 5**).

Ao realizar a associação do conhecimento do significado da mutação com a presença ou ausência da variante ou VUS, observamos que 91,7% dos pacientes conseguiram entender o significado da variante germinativa e seu impacto na sua saúde e de seus familiares. Considerou-se compreensão quando o paciente afirmava que a mutação aumentava o risco de câncer em si mesmo e/ou em seus familiares. Apenas duas pacientes (8%), uma portadora de mutação no gene BRCA1/2 e outra no gene ATM, afirmaram não entender o significado da presença da mutação e sua relação com o risco aumentado. A compreensão sobre alto risco de uma mutação germinativa foi avaliada em 76% das pacientes com o resultado do teste genético negativo.

A experiência durante o processo de AG foi avaliada como positiva entre 94,2% dos pacientes, os quais afirmaram o serviço os ajudou a entender mais sobre

seu diagnóstico, câncer hereditário e a importância de informar a história familiar. Entre os pacientes com mutação, 18 pacientes consideraram que o resultado foi capaz modificar um desses hábitos de saúde: nível de atividade física, dieta, comparecimento às consultas de rotina médica, exames de rotina e autoexame das mamas (58%). Mesmo que a explicação sobre a mutação germinativa fosse a mesma para todos os pacientes, a compreensão do impacto no estado de saúde estava diretamente relacionada ao nível de escolaridade (**Tabela 6**).

6 DISCUSSÃO

Esta é a primeira análise de indicadores clínicos, sociodemográficos e comportamentais em pacientes de alto risco ao câncer acompanhados pelo serviço de AG em uma região considerada subdesenvolvida no Brasil. No presente estudo, compartilhamos os desafios do AG em população de baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade, com histórico individual e/ou familiar de câncer e o impacto do resultado de teste genético no desenvolvimento de sintomas depressivos ou ansiosos.

Após avaliar o impacto do AG nos sintomas de ansiedade e depressão, não conseguimos encontrar um impacto significativo do resultado do teste genético. Isso pode ser explicado por duas hipóteses, não mutuamente exclusivas: o longo tempo decorrido entre o diagnóstico da mutação germinativa e a avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos, visto que acompanhamos pacientes desde 2009. No entanto, a aplicação do questionário e escala HADS ocorreu a partir de 2016. Em uma revisão sistemática que avaliou o impacto da mutação BRCA1/2 nos sintomas de estresse, depressão e ansiedade, foi observado que houve impacto no início do período, mas não no longo prazo (17). Comparativamente, em uma revisão sobre o impacto psicológico do diagnóstico de mutações na Síndrome de Lynch, também não houve repercussões psicológicas negativas de longo prazo, independentemente da história pessoal de câncer (60); e a baixa escolaridade, onde 65,9% dos pacientes que não entenderam o significado da mutação germinativa e o impacto saúde tinha ensino médio incompleto. Essa falta de compreensão também poderia explicar o baixo impacto nos sintomas depressivos e ansiosos. Esse dado contrapõe os achados da literatura existente (61,62) que apoia a suposição de que a educação pode ser um fator protetor na ocorrência de depressão e ansiedade entre mulheres que lidam com câncer de mama. Devido ao baixo número de pacientes, não foi possível validar essas

hipóteses.

Não foram encontradas diferenças significativas para sobrevida global de 5 anos na população com ou sem variações patogênicas ou VUS, isso pode estar relacionado ao pequeno número de casos em cada grupo. Em uma coorte de câncer de mama precoce (≤ 40 anos) que avaliou a sobrevida global, não foi encontrado diferença significativa entre pacientes BRCA-positivos e BRCA-negativos em 5 anos (83,8% versus 85,0%), no entanto, foi observado que portadoras da variante BRCA diagnosticadas com câncer de mama triplo negativo podem ter uma sobrevida melhorada durante os primeiros anos após o diagnóstico em comparação com não portadoras (63). Nossos pacientes foram acompanhados por telefone para avaliar com precisão o estado de sobrevida. No Brasil, o registro médico não é centralizado e temos os pacientes mudando os números de contato com muita frequência sem comunicar o hospital. Felizmente, os pacientes em uso de Tamoxifeno vinham ao hospital buscar as pílulas e podíamos acompanhar sua consulta e consultá-los durante a coleta na Farmácia.

A presença de eventos cardiovasculares foi baixa na população estudada, a comorbidade mais prevalente foi o sedentarismo. Em um estudo que avaliou o risco de doença cardiovascular aterosclerótica em 10 anos (risco DCVAS) em mulheres com BRCA, não foi encontrado maior risco cardiovascular, enquanto um maior risco cardiovascular foi relacionado à presença de salpingo-ooforectomia profilática em uma população com menos de 50 anos (64). Embora ainda bastante prevalente na população estudada, o sedentarismo representa uma condição potencialmente predisponente ao câncer em pacientes de alto risco genético (28,65).

Aproximadamente 25% dos participantes que frequentam o AG experimentam níveis clinicamente significativos de ansiedade e/ou depressão (51). Em uma revisão sistemática que avaliou as questões psicosociais de pacientes submetidos a AG, observou-se que o histórico pessoal/familiar de câncer, diagnóstico precoce de câncer e a experiência de câncer em parentes próximos são fatores de risco para ansiedade e depressão (66). No presente estudo, a ansiedade em desenvolver câncer e a percepção da probabilidade de ser portador da mutação diminuíram significativamente após o aconselhamento genético. No entanto, o estudo relatou que o sofrimento psicológico geral não mudou ao longo dos acompanhamentos antes e após o aconselhamento genético.

A falta de padrão no acompanhamento se deu ao fato dos pacientes terem

sido incluídos em diferentes momentos ao longo de 10 anos, o que pode ter influenciado em nosso resultado. O período de análise do desencadeamento de sinais e sintomas ansiosos e depressivos não foi o mesmo para todas as pacientes, devido o início da avaliação (questionário) ter ocorrido apenas em 2016, sete anos após o início do serviço. Outro fato observado é a ausência da avaliação psicológica pré teste genético. A intervenção psicológica oportuna beneficia pacientes com ansiedade e/ou depressão antes do estudo genético (67,68), ademais pode ser um parâmetro comparativo do impacto de um diagnóstico de mutação.

As possibilidades de manejo clínico estão bem descritas para indivíduos de alto risco como triagem precoce, MRR, SORR e quimioprevenção (37,69). O presente estudo demonstrou uma grande disposição das mulheres em risco de câncer de mama em se submeterem a um MRR, mesmo com o potencial consequências físicas, estéticas e emocionais. No entanto, mulheres com 60 anos ou mais não fariam a cirurgia. Um estudo anterior mostrou que a maioria das mulheres pode se submeter a RRM sem desenvolver grande sofrimento emocional (70). Nos EUA, a MRR está associada a pacientes com idade mais jovem, com alto nível de escolaridade e acesso ao sistema de saúde privado (Medicaid versus serviço privado - OR = 0,47; IC 95%, 0,28–0,79), uma relação inversa entre a idade e a vontade de se submeter à cirurgia também foi demonstrado no presente estudo (71).

Os desafios do serviço de AG nesta região evidencia a necessidade da testagem de pacientes e inclusão de testes genéticos no SUS, como assistência clínica (6). Ademais, o estudo evidencia a importância de abordagens multidisciplinares no cuidado ao paciente, capacitações de profissionais de saúde, descentralização do serviço e a necessidade de estabelecimento de projetos de pesquisa colaborativa entre centros clínicos e universidades para uma compreensão mais abrangente do câncer hereditário no Brasil.

O número de pacientes incluídos no estudo foi pequeno devido à falta de financiamento para oferecer testes genéticos. Se considerarmos que 5% da população poderia ter genes de alta penetração para câncer hereditário, em 10 anos teríamos incluído e testado 2.500 pacientes (recebemos cerca de 5.000 pacientes por ano). Outra limitação do estudo foi o seguimento telefônico com os participantes, devido a transição de prontuários físicos para eletrônicos durante o período de estudo (2009-2019) e as frequentes alterações de números de contato sem comunicação ao hospital.

Muito embora mais 90% dos casos de câncer na população estudada serem de câncer de mama, o serviço de AG não restringiu o ambulatório para nenhum tipo específico de câncer familiar/hereditário. No entanto, a maior aderência da equipe de mastologia refletiu em 97% das participantes do estudo serem mulheres e 94% terem o diagnóstico de câncer de mama.

7 CONCLUSÃO

Apesar da baixa escolaridade, a população estudada compreendeu o impacto de ser portador de mutação e isso estimulou a mudança de pelo menos um hábito saudável. Os desafios em oferecer AG no sistema de saúde pública no Brasil são inúmeros, porém a comunicação sobre os resultados do processo de AG precisa ser adaptada, de acordo com a necessidade do paciente. Por se tratar de um processo complexo envolvendo termos científicos pouco utilizados no cotidiano, precisamos estar atentos e sensíveis ao "como comunicar" para que possamos ter impacto positivo nas vidas das famílias que já lidam com o impacto de inúmeros diagnósticos de câncer em suas famílias.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil.
2. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
3. Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families (breast neoplasms/epidemiology/gene mapping/medical genetics/pedigree analysis). Vol. 85, Proc. Nati. Acad. Sci. USA. 1988.
4. Ozmen V, Caglayan AO, Yarbass K, Ordu C, Aktepe F, Ozmen T, et al. Importance of multigene panel test in patients with consanguineous marriage and family history of breast cancer. *Oncol Lett.* 2022 Apr 1;23(4).
5. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Gareth Evans D, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010 Sep 1;304(9):967–75.
6. Ministério da Saúde. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009 [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf
7. Dantas ÉL, Sá F de L, Carvalho S de F de, Arruda A, Ribeiro E, Ribeiro E. Genética do Câncer Hereditário. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2009;55:263–9.
8. Carvalho-Silva DR, Santos FR, Rocha J, Pena SDJ. The Phylogeography of Brazilian Y-Chromosome Lineages. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):281.
9. Marques-de-Faria AP, Ferraz VEF, Acosta AX, Brunoni D. Clinical genetics in developing countries: the case of Brazil. *Community Genet.* 2004;7(2–3):95–105.
10. Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JCC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns.* 2007 Jun;16(3):363–71.
11. Braz T, Lajus P, Contra O Câncer -Cecan L, Breve C. The importance to update the guidelines for the use of genetic testing in noncancer patients in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2015 Oct 13;49:71.
12. Ashton-Prolla P, Seuanez HN. The Brazilian Hereditary Cancer Network: historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2016 Jun 3;39(2):163–5.
13. Koike Folgueira MAA, Maistro S, Teixeira N, Mourits MJE, Chammas R, Hendrika de Bock G. How Should Genetic Counseling for Ovarian Cancer Be Implemented in a Middle-Income Country? An Insight Based on the Brazilian Scenario. *J Glob Oncol.* 2018 Sep 1;4:1–3.
14. Sales LAP, Lajus TBP. Aconselhamento genético em oncologia no Brasil. *Rev Med (Rio J).* 2018 Dec 28;97(5):448–53.
15. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, Moreira MAM, Ribeiro-Dos-Santos Â, Abe-Sandes K. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep.* 2018;
16. Yang M, Kim JW. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. *Ann Lab Med.* 2018;38(4):291–5.
17. Ringwald J, Wochnowski C, Bosse K, Giel KE, Schäffeler N, Zipfel S, et al. Psychological Distress, Anxiety, and Depression of Cancer-Affected BRCA1/2 Mutation Carriers: a Systematic Review. *J Genet Couns.* 2016 Oct 1;25(5):880–91.
18. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016 Jun 1;37(6):564–9.
19. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and

- guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May 8;17(5):405–24.
20. Weller M, Tanieri M, Pereira JC, Almeida EDS, Kok F, Santos S. Consanguineous unions and the burden of disability: a population-based study in communities of Northeastern Brazil. *Am J Hum Biol*. 2012 Nov;24(6):835–40.
 21. dos Santos SC, Melo US, Lopes SS dos S, Weller M, Kok F. A endogamia explicaria a elevada prevalência de deficiências em populações do Nordeste brasileiro? *Cien Saude Colet*. 2013;18(4):1141–50.
 22. Resta RG. The Historical Perspective: Sheldon Reed and 50 Years of Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 1997 Dec 1;6(4):375–7.
 23. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns*. 2006 Apr 1;15(2):77–83.
 24. de Souza Timoteo AR, Gonçalves AÉMM, Sales LAP, Albuquerque BM, de Souza JES, de Moura PCP, et al. A portrait of germline mutation in Brazilian at-risk for hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Dec 1;172(3):637–46.
 25. Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet*. 2001 Nov 1;60(5):323–30.
 26. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Sep 21;23(2):276–92.
 27. Manchanda R, Legood R, Burnell M, McGuire A, Raikou M, Loggenberg K, et al. Cost-effectiveness of Population Screening for BRCA Mutations in Ashkenazi Jewish Women Compared With Family History–Based Testing. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Jan 1;107(1).
 28. Romero-Laorden N, Castro E. Inherited mutations in DNA repair genes and cancer risk. *Curr Probl Cancer*. 2017 Jul 1;41(4):251–64.
 29. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, Moreira MAM, Ribeiro-Dos-Santos Â, Abe-Sandes K, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
 30. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. 2003 May 1;72(5):1117.
 31. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers Associated with BRCA1 and BRCA2 Mutations other than Breast and Ovarian. *Cancer*. 2015 Jan 1;121(2):269.
 32. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Cancer Research*. 2016 Aug 1;22(15):3971–81.
 33. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nature Genetics* 2006 38:8. 2006 Jul 9;38(8):873–5.
 34. Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene* 2006 25:43. 2006 Sep 25;25(43):5906–11.
 35. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res*. 2015 Mar 13;17(1).
 36. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2304–10.
 37. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021 Jan 6;19(1):77–102.
 38. Raghupathi V, Raghupathi W. The influence of education on health: An empirical assessment of OECD countries for the period 1995-2015. *Archives of Public Health*.

- 2020 Apr 6;78(1):1–18.
39. de Almeida RJ, de Moraes Luizaga CT, Eluf-Neto J, de Carvalho Nunes HR, Pessoa EC, Murta-Nascimento C. Impact of educational level and travel burden on breast cancer stage at diagnosis in the state of Sao Paulo, Brazil. *Scientific Reports* 2022 12:1. 2022 May 19;12(1):1–7.
 40. Sheinfeld Gorin S, Heck JE. Cancer screening among Latino subgroups in the United States. *Prev Med (Baltim)*. 2005 May 1;40(5):515–26.
 41. Borràs JM, Guillen M, Sánchez V, Juncà S, Vicente R. Educational level, voluntary private health insurance and opportunistic cancer screening among women in Catalonia (Spain). *Eur J Cancer Prev*. 1999;8(5):427–34.
 42. Education GPS - OECD [Internet]. Available from: <https://gpseducation.oecd.org/>
 43. Lumish HS, Steinfeld H, Koval C, Russo D, Levinson E, Wynn J, et al. Impact of Panel Gene Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer on Patients. *J Genet Couns*. 2017 Oct 1;26(5):1116–29.
 44. Daniele A, Divella R, Pilato B, Tommasi S, Pasanisi P, Patruno M, et al. Can harmful lifestyle, obesity and weight changes increase the risk of breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers? A Mini review. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021 Dec 1;19(1):1–8.
 45. van Erkelens A, Derks L, Sie AS, Egbers L, Woldringh G, Prins JB, et al. Lifestyle Risk Factors for Breast Cancer in BRCA1/2-Mutation Carriers Around Childbearing Age. *J Genet Couns*. 2017 Aug 1;26(4):785–91.
 46. Voorwinden JS, Jaspers JPC. Prognostic Factors for Distress After Genetic Testing for Hereditary Cancer. *J Genet Couns*. 2016 Jun 1;25(3):495–503.
 47. Dorval M, Bouchard K, Maunsell E, Plante M, Chiquette J, Camden S, et al. Health Behaviors and Psychological Distress in Women Initiating BRCA1/2 Genetic Testing: Comparison with Control Population. *J Genet Couns*. 2008 Aug 1;17(4):314–26.
 48. Mella S, Muzzatti B, Dolcetti R, Annunziata MA. Emotional impact on the results of BRCA1 and BRCA2 genetic test: an observational retrospective study. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017 Oct 2;15(1).
 49. Vodermaier A, Esplen MJ, Maheu C. Can self-esteem, mastery and perceived stigma predict long-term adjustment in women carrying a BRCA1/2-mutation? Evidence from a multi-center study. *Fam Cancer*. 2010 Sep;9(3):305–11.
 50. Godino L, Razzaboni E, Bianconi M, Turchetti D. Impact of Genetic Counseling in Women with a Family History of Breast Cancer in Italy. *J Genet Couns*. 2016 Apr 1;25(2):405–11.
 51. Costanzo S, Cormio C, Romito F, Digennaro M, Patruno M, Fanizzi A, et al. Oncological genetic counseling (OGC) for high-risk hereditary cancer: what can hospital anxiety and depression scale (HADs) tell us? *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020. p. 566–73.
 52. Rantala J, Platten U, Lindgren G, Nilsson B, Arver B, Lindblom A, et al. Risk perception after genetic counseling in patients with increased risk of cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009;1–14.
 53. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):341–60.
 54. O'Neill SC, Rini C, Goldsmith RE, Valdimarsdottir H, Cohen LH, Schwartz MD. Distress among women receiving uninformative BRCA1/2 results: 12-month outcomes. *Psychooncology*. 2009 Oct 1;18(10):1088–96.
 55. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med*. 2007 Mar;12(2):225–37.
 56. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer. 2022 [cited 2022 Oct 20]; Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/>
 57. Benson AB, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Colon Cancer Continue NCCN Guidelines Panel

- Disclosures. 2022 [cited 2022 Oct 20]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
58. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2022 [cited 2022 Oct 20]; Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/>
 59. Ball D, Bernet V, Blomain E, Lamki Busaidy N, Campbell M, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Version 3.2022 Thyroid Carcinoma. 2022 [cited 2022 Oct 20]; Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/>
 60. Galiatsatos P, Rothenmund H, Aubin S, Foulkes WD. Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families. *Dig Dis Sci*. 2015 Aug 23;60(8):2246–50.
 61. Tsaras K, Papathanasiou I v., Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 1;19(6):1661–9.
 62. Osborne RH, Elsworth GR, Hopper JL. Age-specific norms and determinants of anxiety and depression in 731 women with breast cancer recruited through a population-based cancer registry. *Eur J Cancer*. 2003 Apr 1;39(6):755–62.
 63. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb 1;19(2):169–80.
 64. Powell CB, Alabaster A, Armstrong MA, Stoller N, Raine-Bennett T. Risk of cardiovascular disease in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol*. 2018 Dec 1;151(3):489–93.
 65. Soares JP, Silva AM, Oliveira MM, Peixoto F, Gaivão I, Mota MP. Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. *Age (Dordr)*. 2015 Jun 8;37(3).
 66. Eijzenga W, Hahn DE, Aaronson NK, Kluijt I, Bleiker EM. Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer - a literature review. *J Genet Couns*. 2014;23(2):133–46.
 67. Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, Esplen MJ, Holter S, Semotiuk K, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology*. 2012 Dec 1;21(12):1324–30.
 68. González-Ramírez LP, Martínez-Arriaga R, Camacho-Cárdenas E, Toro-Valero A, Ocegüera-Villanueva A, Zagamé L, et al. Evaluation of psychosocial aspects in participants of cancer genetic counseling. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017 Sep 20;15(1).
 69. Padamsee TJ, Wills CE, Yee LD, Paskett ED. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Res*. 2017 Mar 24;19(1).
 70. Bresser PJC, Seynaeve C, van Gool AR, Niermeijer MF, Duivendoorn HJ, van Dooren S, et al. The course of distress in women at increased risk of breast and ovarian cancer due to an (identified) genetic susceptibility who opt for prophylactic mastectomy and/or salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer*. 2007 Jan 1;43(1):95–103.
 71. Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA, Janz NK, Kurian AW, Ward KC, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Decisions in a Population-Based Sample of Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):274–82.

APÊNDICES

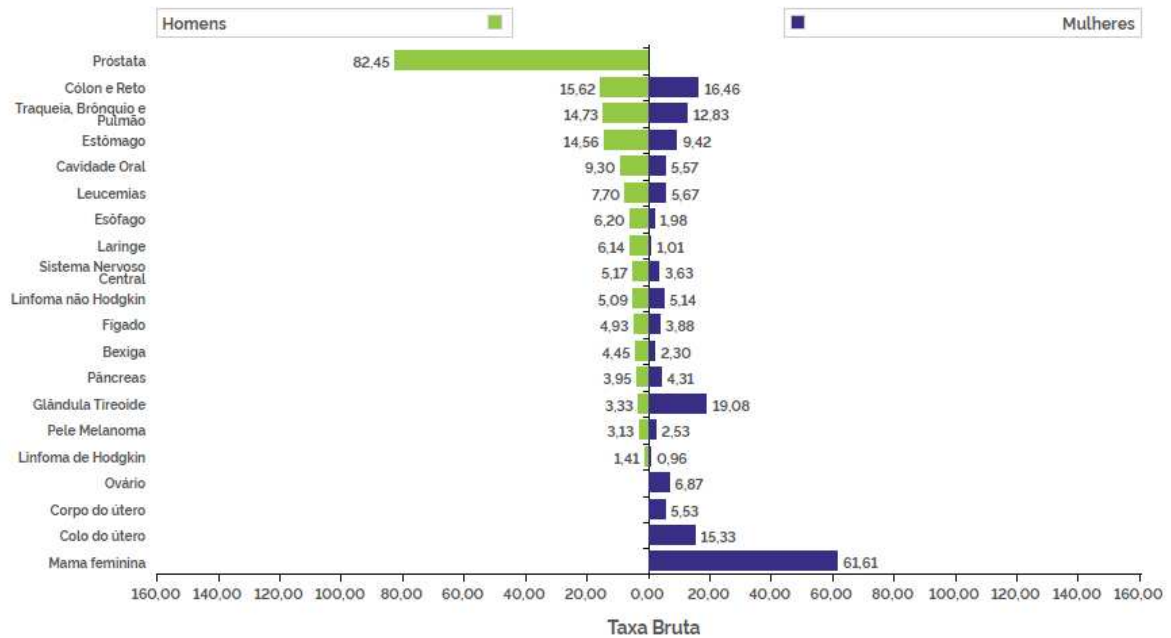


Figura 1. Taxas brutas de incidências de cânceres estimadas para o ano de 2023 no Rio Grande do Norte (INCA, 2022).

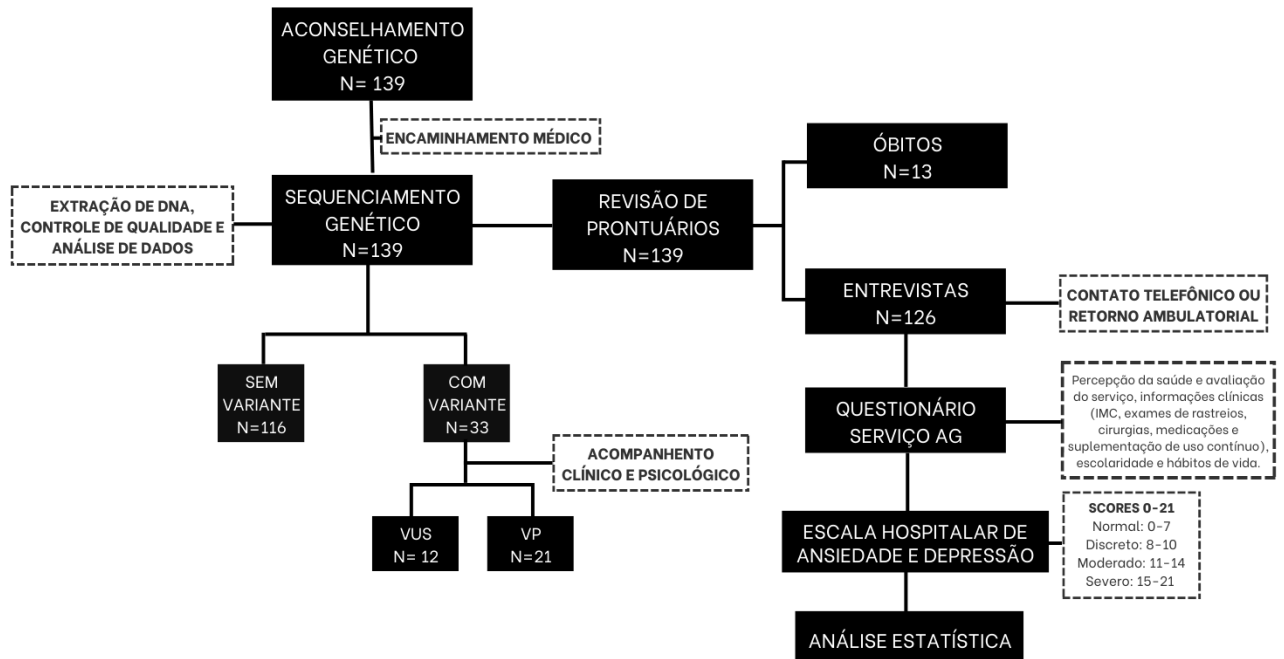
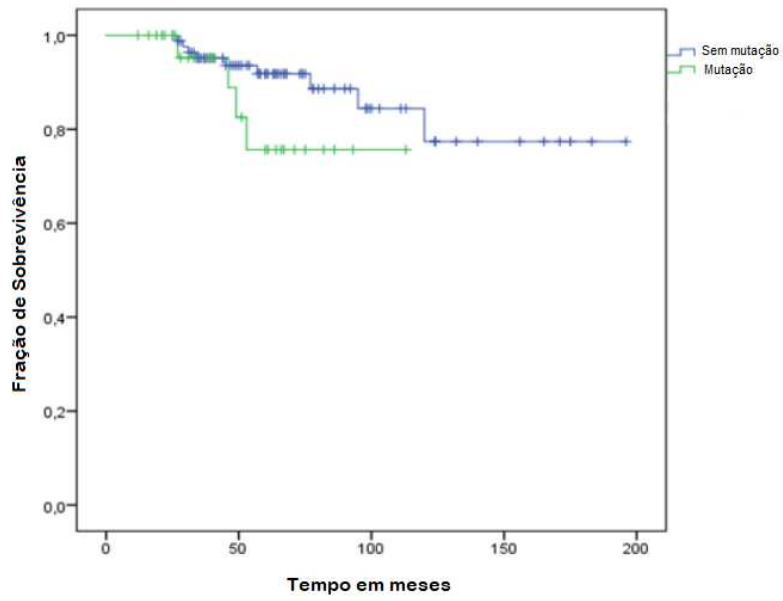
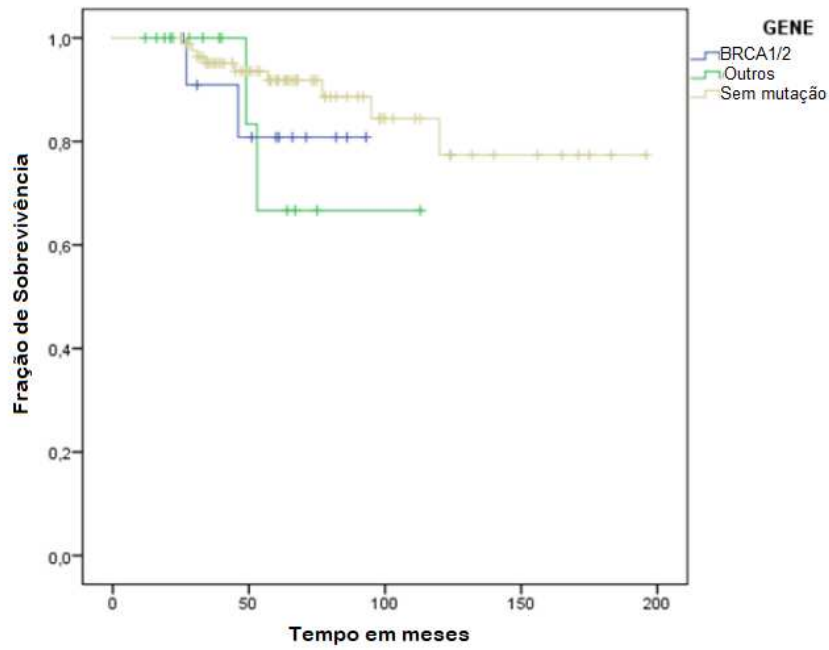


Figura 2. Fluxograma do arrolamento dos pacientes e etapas metodológicas do aconselhamento genético em oncologia na LNRCC (2009-2019)

A



B



C

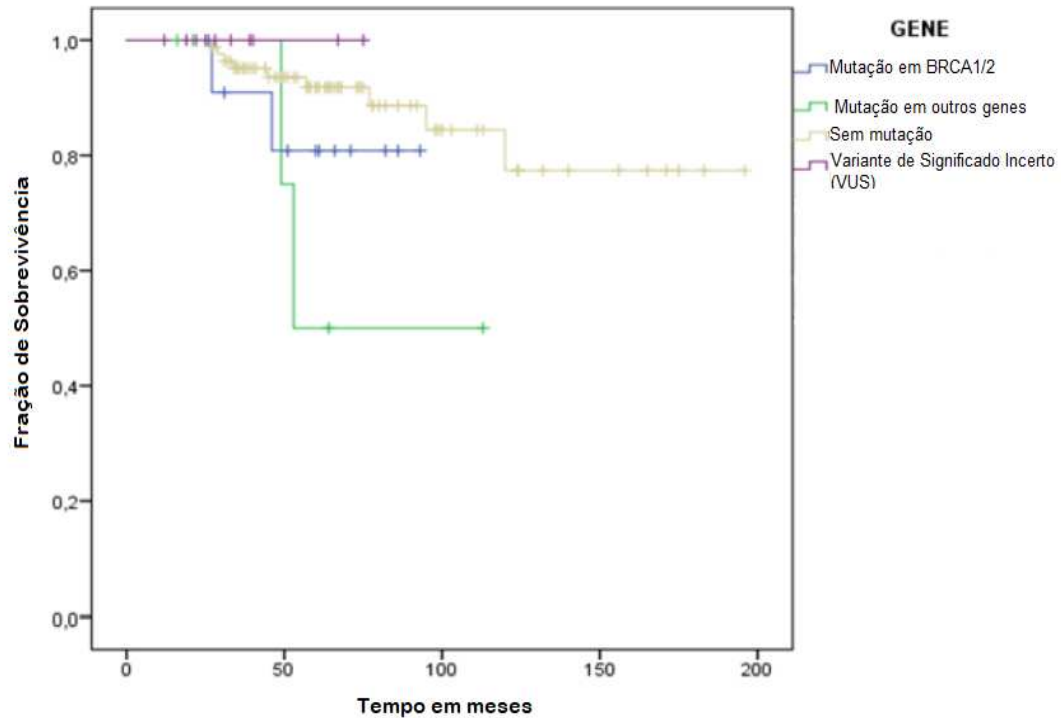


Figura 3. A. Sobrevida global de 5 anos estimada por Kaplan-Meier de acordo com a presença de mutação germinativa (p -valor=0,138). B. Sobrevida global de 5 anos estimada por Kaplan-Meier de acordo com a presença de variação patogênica nos genes BRCA1/2 ou outros genes (p -valor=0,314). C. Sobrevida global de 5 anos estimada por Kaplan-Meier analisando o impacto da presença de variante patogênica em BRCA1/2; variante patogênica em outros genes e VUS (p -valor=0,126).

Tabela 1. Painel multigênico, plataforma e genes associados ao risco aumentado de câncer sequenciados no estudo.

Painel	Plataforma	Genes sequenciados
BROCA Test	Illumina	BRCA1, BRCA2, CDH1, PTEN, STK11, TP53, ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, AKT1, APC, ATR, BABAM1, BAP1, BARD1, BMPR1A, CDK4, CDKN2A, CHEK1, CTNNA1, EPCAM, FAM175A, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PIK3CA, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, RAD51, RAD51C, RAD51D, RET, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, TP53BP1 e VHL.

TruSight Cancer Sequencing	Illumina	AIP, EGFR, HNF1A, RB1, ALK, EPCAM, HRAS, RECQL4, APC, ERCC2, KIT, RET, ATM, ERCC3, MAX, RHBDF2, BAP1, ERCC4, MEN1, RUNX1, BLM, ERCC5, MET, SBDS, BMPR1A, EXT1, MLH1 SDHAF2, BRCA1, EXT2, MSH2, SDHB, BRCA2, EZH2, MSH6, SDHC, BRIP1, FANCA, MUTYH, SDHD, BUB1B, FANCB, NBN, SLX4, CDC73, FANCC, NF1, SMAD4, CDH1, FANCD2, NF2, SMARCB1, CDK4, FANCE, NSD1, STK11, CDKN1C, FANCF, PALB2, SUFU, CDKN2A, FANCG, PHOX2B, TMEM127, CEBPA, FANCI, PMS1, TP53, CEP57, FANCO1, PMS2, TSC1, CHEK2, FANCM, PRF1, TSC2, CYLD, FH, PRKAR1A, VHL, DDB2, FLCN, PTCH1, WRN, DICER1, GATA2, PTEN, WT1, DIS3L2, GPC3, RAD51C, XPA, RAD51D e XPC.
Painel customizado (IAD77138_197)	PGM ION – Life Technology	BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, C-KIT, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2 e TP53

Tabela 2. Características clínicas, sociodemográficas, hábitos de vida e condições de morbidade em pacientes de alto risco familiar para câncer na LNRCC (2009-2019).

Variáveis	N	%
Gênero		
Feminino	135	97.1
Masculino	4	2.9
Diagnóstico		
Positivo	113	81.3
Negativo	26	18.7
Idade de Diagnóstico (em anos)		
0 – 39	41	36.6
40 – 59	59	52.7
60 +	12	10.7
Idade na Entrevista (em anos)		
0 – 39	24	19.0
40 – 59	81	64.3
60 +	21	16.7
Idade de Óbito (em anos)		
0 – 39	3	23.0
40 – 59	6	46.2
60 +	4	30.8
Nível de Escolaridade		
Ensino Fundamental	19	20.8

Ensino Médio	36	39.6
Ensino Superior	36	39.6
Estado Civil		
Solteiro (a)	41	33.3
Casado (a)	68	55.3
Divorciado (a)	8	6.5
Viúvo (a)	6	4.9
Condição clínica		
Em acompanhamento ou remissão completa	74	53.2
Curado (a)	17	12.2
Em tratamento	7	5.0
Cuidados paliativos	1	0.7
Óbito	13	9.4
Sem Histórico de Câncer	27	19.4
Variante Patogênica		
Presente	33	23.7
Ausente	106	76.3
Genes		
BRCA1	8	24.2
BRCA2	5	15.2
ATM	4	12.1
ATR	1	3.0
MSH6	1	3.0
MLH1	1	3.0
CDH1	1	3.0
VUS	12	36.4
Índice de Massa Corporal (IMC)		
Abaixo do peso	3	2.8
Peso Normal	41	37.6
Sobrepeso	43	39.4
Obesidade Grau I	17	15.6
Obesidade Grau II	4	3.7
Obesidade Grau III	1	0.9
Atividade Física		
Sedentário (a)	65	51.6
1 a 2 vezes por semana	6	4.8
3 a 4 vezes por semana	28	22.2
5 ou mais vezes por semana	27	21.4
Tabagismo		
Nunca fumou	121	87.1
Fumante	1	0.7
Abstêmio	17	12.2
Diabetes Mellitus (DM)		
Sem diabetes	108	87.8
Com diagnóstico de DM	12	9.8
Resistência à insulina	3	2.4
Eventos Cardiovascular		

Nunca teve	111	88.8
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	1	0.8
Acidente Vascular Encefálico (AVE)	1	0.8
Trobose Venosa Profunda (TVP)	1	0.8
Embolia Pulmonar (EP)	1	0.8
Ataque Isquêmico Transitório (AIT)	2	1.6
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	8	6.4

Tabela 3. Prevalência de sintomas depressivos e ansiosos (HADS) e sua associação com a idade ao diagnóstico do câncer.

Variáveis	Idade ao diagnóstico (em anos)								P valor
			20 – 39		40 – 59		60+		
Sintomas Depressivos	N	%	N	%	N	%	N	%	0.08
Discreto	22	22,2%	3	13,6%	17	77,3%	2	9,1%	
Moderado	7	7,1%	4	57,1%	3	42,9%	0	0,0%	
Normal	68	68,7%	30	44,1%	32	47,1%	6	8,8%	
Severo	2	2,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	
Sintomas Depressivos agrupados									0.79
Discreto/ Normal	90	90,9%	33	36,7%	49	54,4%	8	8,9%	
Moderado/ Severo	9	9,1%	4	44,4%	5	55,6%	0	0,0%	
Sintomas de Ansiedade									0.52
Discreto	18	18,2%	22	40,0%	26	47,3%	7	12,7%	
Moderado	21	21,2%	7	33,3%	14	66,7%	0	0,0%	
Normal	55	55,6%	22	40,0%	26	47,3%	7	12,7%	
Severo	5	5,1%	1	20,0%	4	80,0%	0	0,0%	
Sintomas de Ansiedade agrupados									0.65
Discreto/ Normal	73	73,3%	29	39,7%	36	49,3%	8	11,0%	
Moderado/ Severo	26	26,3%	8	30,8%	18	69,2%	0	0,0%	

Tabela 4. Associação entre sintomas depressivos e ansiosos com a vontade de se submeter a Mastectomia Redutora de Risco (MRR) em pacientes com risco para câncer de mama hereditário.

Variáveis	N	%	Mastectomia Redutora de Risco						P valor
			Disposta/Já fez		Não disposta		Não sabe afirmar		
Sintomas Depressivos									0.08
Discreto	22	22,2%	3	13,6%	17	77,3%	2	9.1%	
Moderado	7	7,1%	4	57,1%	3	42,9%	0	0.0%	
Normal	68	68,7%	30	44,1%	32	47,1%	6	8.8%	
Severo	2	2,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0.0%	
Sintomas Ansiosos									0.52
Discreto	18	18,2%	22	40,0%	26	47,3%	7	12.7%	
Moderado	21	21,2%	7	33,3%	14	66,7%	0	0.0%	
Normal	55	55,6%	22	40,0%	26	47,3%	7	12.7%	
Severo	5	5,0%	1	20,0%	4	80,0%	0	0.0%	

Tabela 5. Associação dos indivíduos dispostos a realizarem mastectomia redutora de risco agrupados por idade na entrevista de acompanhamento AG.

Mastectomia Profilática	N	%	Idade na Entrevista						p valor
			20 – 39		40 – 59		60+		
			N	%	N	%	N	%	
Disposta/Já fez	70	70,7	11	15,7	52	74,3	7	10,0	0.01
Não disposta	18	18,2	4	22,3	6	33,3	8	44,4	
Não sabe afirmar	11	11,1	2	18,2	7	63,6	2	18,2	

Tabela 6. Associação entre a escolaridade e a compreensão do impacto da mutação germinativa na saúde.

Nível de Escolaridade	N	%	Compreensão do Impacto da Mutação				p valor
			Sim		Não		
			N	%	N	%	
Ensino Fundamental	18	20,0	8	44,4	10	55,6	< 0.001
Ensino Médio	39	43,3	35	89,7	4	10,3	
Ensino Superior	33	36,7	29	87,9	4	12,1	



XPC and POLH/XPV Genes Mutated in a Genetic Cluster of Xeroderma Pigmentosum Patients in Northeast Brazil

Ligia Pereira Castro¹, Danilo Batista-Vieira¹, Tiago Antonio de Souza¹, Ana Rafaela de Souza Timoteo², Jessica Dayanna Landivar Coutinho², Isabel Cristina Pinheiro de Almeida³, Sheila Ramos de Miranda Henriques³, Fabio Medeiros de Azevedo³, Reginaldo Cruz Alves Rosa^{4,5}, Patricia L Kannouche⁵, Alain Sarasin⁵, Carlos Frederico Martins Menck¹ and Tizah Braz Petta^{2,3,6,7*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Lawrence Todd Rattar,
University of Tennessee Health
Science Center (UTHSC),
United States

Reviewed by:

Natalie Saint,
Medical University of South Carolina,
United States
Luciana Werneck Zuccherato,
Federal University of Minas Gerais,
Brazil

*Correspondence:

Tizah Braz Petta
tizah.petta@usc.edu

Specialty section:

This article was submitted to
Genetics of Common and Rare
Diseases,
a section of the journal
Frontiers in Genetics

Received: 29 September 2021

Accepted: 16 November 2021

Published: 17 January 2022

Citation:

Castro LP, Batista-Vieira D, de Souza TA, Timoteo ARdS, Coutinho JdL, Pinheiro de Almeida IC, Henriques SRdM, Azevedo FdM, Rosa RCA, Kannouche PL, Sarasin A, Menck CFM and Petta TB (2022) XPC and POLH/XPV Genes Mutated in a Genetic Cluster of Xeroderma Pigmentosum Patients in Northeast Brazil. *Front. Genet.* 12:784963. doi: 10.3389/fgene.2021.784963

¹DNA Repair Laboratory, Department of Microbiology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ²Department of Cell Biology and Genetics Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, ³Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação, Liga Contra o Câncer, CECAN, Natal, Brazil, ⁴Department of Genetics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, ⁵UMR0019 - CNRS, Genome Integrity and Cancers, Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, France, ⁶Department of Pathology, Hoffmann Medical Research Building, USC Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, United States, ⁷Clinical Pathology and Cytology, Karolinska Institute Radumhammet, Karolinska University Hospital in Solna, Stockholm, Sweden

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare genetic condition in which exposure to sunlight leads to a high tumor incidence due to defective DNA repair machinery. Herein, we investigated seven patients clinically diagnosed with XP living in a small city, Montanhas (Rio Grande do Norte), in the Northeast region of Brazil. We performed high-throughput sequencing and, surprisingly, identified two different mutated genes. Six patients carry a novel homozygote mutation in the *POLH/XPV* gene, c.672_673insT (p.Leu225Serfs*33), while one patient carries a homozygote mutation in the *XPC* gene, c.2251-1G>C. This latter mutation was previously described in Southeastern Africa (Comoro Island and Mozambique), Pakistan, and in a high incidence in Brazil. The XP-C patient had the first symptoms before the first year of life with aggressive ophthalmologic tumor progression and a melanoma onset at 7 years of age. The XP-V patients presented a milder phenotype with later onset of the disorder (mean age of 16 years old), and one of the six XP-V patients developed melanoma at 72 years. The photoprotection is minimal among them, mainly for the XP-V patients. The differences in the disease severity between XP-C (more aggressive) and XP-V (milder) patients are obvious and point to the major role of photoprotection in the XPs. We estimate that the incidence of XP patients at Montanhas can be higher, but with no diagnosis, due to poor health assistance. Patients still suffer from the stigmatization of the condition, impairing diagnosis, education for sun protection, and medical care.

Keywords: genetic cluster, xeroderma pigmentosum, molecular diagnosis, DNA repair, skin cancer

ANEXOS

ANEXO I. CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE RISCO GENÉTICO ADAPTADO DO PROTOCOLO NCCN

Câncer de mama e/ou ovário hereditário (adaptado do protocolo NCCN)

- I. Indivíduo com diagnóstico para câncer de mama:
 - I.I Portador de mutação em gene que predispõe à doença;
 - I.II Diagnóstico precoce (≥ 45 anos);
 - I.III Triplo-negativo com diagnóstico ≥ 40 anos;
 - I.IV Câncer de mama bilateral;
 - I.V Câncer de mama e:
 - ≥ 1 familiar com parentesco sanguíneo com diagnóstico precoce para câncer de mama;
 - ≥ 1 familiar com parentesco sanguíneo com diagnóstico para câncer de ovário invasivo;
 - ≥ 2 familiares com parentesco sanguíneo com diagnóstico para câncer de mama e/ou de pâncreas;
 - I.VI Proveniente de uma população com risco aumentado para a doença;
 - I.VII Câncer de mama masculino;
- II. Indivíduo descendente de judeus Asquenazes com diagnóstico para câncer de mama, de ovário ou de pâncreas;
- III. Indivíduo com histórico pessoal e/ou familiar;
- IV. Indivíduo com diagnóstico para câncer de ovário;
- V. Indivíduo sem histórico pessoal para câncer de mama, mas:
 - V.I. com parentes próximos:
 - Portador de mutação em gene que predispõe à doença;
 - Com diagnóstico de ≥ 2 tumores de mama primários;
 - Com diagnóstico de ≥ 2 indivíduos com câncer de mama primário do mesmo lado da família com pelo menos um diagnóstico precoce;
 - Com diagnóstico para câncer de ovário;
 - Com diagnóstico para câncer de mama masculino.
 - V.II. com parente em primeiro ou segundo grau com diagnóstico precoce para câncer de mama;
 - V.III. com histórico familiar de três ou mais dos seguintes cânceres: mama, pâncreas, próstata, melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, cerebral, leucemia, gástrico difuso, de cólon, endometrial, de tireóide, renal e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal.

Melanoma Familiar (American College of Medical Genetics e Genomics and the National Society of Genetic Counselors)

- I. Histórico pessoal de ≥ 3 melanomas primários;
- II. Histórico pessoal de melanoma e câncer de pâncreas;
- III. Histórico pessoal de melanoma e astrocitoma;
- IV. Três ou mais casos de melanoma e/ou câncer de pâncreas em parentes de primeiro grau;
- V. Melanoma e astrocitoma em dois parentes de primeiro grau;

Câncer colorretal, HNPCC ou Síndrome de Lynch (Critério de Amsterdam II, 1998; Bethesda Guidelines, 2004)

- I. Histórico familiar de ≥ 3 indivíduos diagnosticados com câncer colorretal, intestino delgado, endométrio, ureter ou renal:
 - I.I ≥ 1 familiar de primeiro grau;
 - I.II ≥ 1 indivíduo com diagnóstico antes dos 50 anos e com pelo menos 2 gerações afetadas;
- II. Diagnóstico de câncer colorretal idade ≥ 50 anos;
- III. Presença de tumores colorretais sincrônicos, metacrônicos ou outras neoplasias extracolônicas associadas a HNPCC (endométrio, ovário, gástrico, hepatobiliar, de intestino delgado ou carcinoma de células transicionais de ureter ou pelve renal) diagnosticadas em qualquer idade;
- IV. Diagnóstico de câncer colorretal MSI-H idade ≥ 60 anos;
- V. Diagnóstico de câncer colorretal em indivíduos com ≥ 1 parente de primeiro grau acometidos por neoplasias associadas a HNPCC, sendo uma destas diagnosticada com idade ≥ 50 anos;
- VI. Diagnóstico de câncer colorretal em indivíduos com dois ou mais parentes de primeiro grau acometidos por neoplasias associadas a HNPCC, independentemente da idade.

Câncer gástrico difuso hereditário (International Gastric Cancer Linkage Consortium)

- I. Diagnóstico de de câncer gástrico difuso em ≥ 2 parentes de 1º ou 2º grau, com pelo menos 1 caso com idade ≥ 50 anos;
- II. Diagnóstico de de câncer gástrico difuso em ≥ 2 parentes de 1º ou 2º grau, em qualquer idade;
- III. Diagnóstico de câncer gástrico difuso com idade ≥ 40 anos;
- IV. Histórico pessoal e/ou familiar de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular (CLI) com diagnóstico com idade ≥ 50 anos.

ANEXO II. ENTREVISTA REALIZADA COM OS PACIENTES ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO



LIGA NORTE RIO GRANDENSE CONTRA O CÂNCER DEPARTAMENTO DE ENSINO, PESQUISA E INOVAÇÃO CENTRO AVANÇADO DE ONCOLOGIA (CECAN)

Projeto de pesquisa:

Indicadores clínicos em pacientes com risco de cancer familiar- hereditário em estudo de Aconselhamento Genético no Brasil

Responsável: Dra. Tirzah Braz Petta

ENTREVISTA

Identificação:	Data:
Idade:	Estado Civil:
	Ocupação:

1. A paciente apresentou ou tem o diagnóstico de câncer:

() Sim () Não () Não sei responder

2. Se sim, qual foi o local do tumor ou dos tumores primários e que ano foram diagnosticados?

Em caso afirmativo, informe o mês e ano do(s) diagnóstico(s):

3. Sobre a condição clínica atual da paciente, é possível afirmar que, do ponto de vista médico-científico, ela está:

- () Curado do câncer
- () Com a doença controlada, mas sem atingir os critérios de cura.
- () em tratamento quimioterápico adjuvante;
- () Em tratamento quimioterápico neoadjuvante;
- () Em tratamento radioterápico;
- () Em tratamento paliativo;
- () Em cuidados paliativos;
- () Paciente veio a óbito, no seguimento do estudo.
- () Não se aplica.

4. No estudo de sequenciamento genético realizado pelo grupo de pesquisadores da Liga Norte- Riograndense Contra o Câncer entre os anos de 2009 e 2016 em genes supressores tumorais que confere suscetibilidade ao câncer familiar-hereditário, a paciente:

- Teve mutação patogênica identificada;
- Não teve identificada mutação patogênica, polimorfismos ou VUS
- Teve alteração genômica de significado clínico indeterminado.
- Não foi submetido ao sequenciamento genético

5. Qual é a auto percepção da paciente sobre seu estado de saúde?

- Excelente Bom Regular Ruim

6. A paciente possui algum tipo de limitação física?

- Sim Não Não sabe informar

7. A paciente pratica algum tipo de exercício físico?

- Não 1- 2 vezes por semana 3- 4 vezes por semana 5 vezes ou mais por semana

8. Quanto ao índice de massa corporal, a paciente apresenta: (basta colocar peso e altura)

- Eutrofia Abaixo do peso Sobrepeso Obesidade Grau I
 Obesidade Grau II Obesidade Grau III

Peso:

Altura:

9. Em relação ao tabagismo, pode-se considerar que a paciente:

- Nunca fumou
- Abstinência
- Fumante

10. Em caso do paciente ser fumante, ou abstinência, qual é a sua carga tabágica?

(em caso de ter fumado ou se fumante, basta colocar o tempo em anos que fumou e a quantos cigarro fumava por dia em média).

- Menor do que 20 maços/ ano;
- Entre 20 e 30 maços/ano;
- Entre 30 e 40 maços/ano;
- Acima de 40 maços/ano;
- Não sabe informar.

11. A paciente já tentou parar de fumar?

- Sim Não

12. A paciente tem conhecimento da associação entre câncer e o tabagismo?

- Sim Não Não se aplica

13. Quais desses exames as pacientes realizam periodicamente

- Mamografia Papanicolau Colonoscopia/ Retossigmoidoscopia

- USG transvaginal Endoscopia Digestiva Alta Outros exames
 RNM, TC, RX Cintilografia Óssea

Se realiza outros exames, quais são feitos regularmente?

14. A paciente em estudo:

- Nunca apresentou diagnóstico de Diabetes Melitus
 Já possuía diagnóstico de Diabetes Melitus antes de ingressar no estudo
 Teve diagnóstico de Diabetes Melitus depois de ingressar no estudo
 Tem diagnóstico de resistência a insulina

15. A paciente já teve algum evento cardiovascular?

- Não Sim Não sabe afirmar

16. Em caso afirmativo, qual ou quais foram?

- Acidente Vascular Encefálico Infarto Agudo do Miocárdio Trombose Venosa Profunda
 Embolia Pulmonar Não sabe afirmar Outro

17. A paciente recebeu ou recebe tratamento de bloqueio hormonal como terapia para o câncer de mama?

- Sim Não Não sabe afirmar Não se aplica

18. Se sim, qual foi o medicamento que fez ou faz uso?

- Tamoxifeno Anastrozol Raloxifeno Letrozol Exemestane
 Outros Não sabe afirmar

19. A paciente faz uso de anticoagulantes ou de antiagregantes ?

- Sim Não Não sabe afirmar

20. Em caso afirmativo, qual ou quais são os medicamentos?

- Aspirina Warfarina Rivaroxabana Clopidrogel Heparina
 Dabigatrana Outro medicamento Não sabe afirmar

21. O paciente faz uso de suplementação de cálcio?

- Sim Não Não sabe afirmar

22. O paciente faz uso de suplementação de vitamina D

- Sim Não Não sabe afirmar

23. De acordo com a Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar, o paciente apresenta sintomas de: (Anexo I).

- Depressão discreta Depressão moderada Depressão severa
 Ansiedade discreta Ansiedade moderada Ansiedade leve
 Sem depressão e ansiedade

Não se conseguiu aplicar o teste

24. A paciente sabe as possíveis consequências clínicas do diagnóstico da mutação germinativa em gene supressor tumoral?

Sim Não Não se aplica

25. Qual a avaliação do paciente em relação ao serviço de aconselhamento genético da Liga Norte- Riograndense contra o câncer

Ruim Bom Regular Ótimo Excelente Não sabe avaliar

26. O diagnóstico de mutação interferiu no seu auto cuidado a saúde?

Não interferiu Sim, interferiu negativamente Sim, interferiu positivamente Não sabe afirmar Não se aplica

27. Em caso positivo, em qual ou quais pontos, você está cuidado da sua saúde?

- Prático mais exercício físico
- Realizo mais exames de rotina
- Modifiquei minha dieta
- Realizo com mais frequência o auto- exame em mamas
- Vou mais ao médico.
- Não se aplica

28. A paciente realizaria mastectomia profilática para câncer de mama mediante o diagnóstico de uma mutação germinativa que confere risco aumentado para câncer de mama?

Sim Não Não sabe afirmar Não se aplica

ANEXO III.**ESCALA DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE HOSPITALAR (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE – HADS) - SNAITH, R.P 1994.****A- Eu me sinto tenso ou magoado**

- 3 () A maior parte do tempo
 2 () poucas vezes
 1 () às vezes
 0 () nunca

D- Eu ainda me divirto com as coisas que eu costumava me divertir

- 0 () a maior parte do tempo
 1 () Não tanto como antes
 2 () Apenas um pouco
 3 () Não me divirto mais

A- Eu estou sentindo uma espécie de medo como se algum de ruim estivesse para acontecer

- 3 () Com certeza e muito ruim
 2 () Sim, mas não tão ruim
 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
 0 () De forma alguma

D- Eu posso rir e ver o lado engraçado das coisas

- 0 () Como sempre eu pude
 1 () Não muito agora
 2 () Definitivamente não muito agora
 3 () Não consigo mais

A- Pensamentos preocupantes ocupam a minha mente

- 3 () Uma grande parte do tempo
 2 () Poucas vezes
 1 () De tempos em tempos, mas não muito frequentemente;
 0 () Apenas ocasionalmente

D- Eu me sinto alegre

- 3 () Nunca 2 () Nem sempre 1 () Algumas vezes 0 () A maior parte do tempo

A- Eu posso me sentar com tranquilidade e relaxar

- 0 () Sempre
 1 () Frequentemente
 2 () Nem sempre
 3 () Nunca

D- Eu me sinto como se estivesse ficando lento

- 3 () Quase Sempre
 2 () Muito Frequentemente
 1 () Algumas vezes
 0 () Nunca

A- Estou me sentindo como se “borboletas” estivessem no meu estômago

- 0 () Nunca
 1 () Ocasionalmente
 2 () Quase sempre

3 () Muito frequentemente

D- Eu perdi o interesse pela minha aparência

3 () Com certeza

2 () Eu não tomo tanto cuidado como deveria

1 () Eu posso não tomar muito cuidado

0 () Eu tenho me cuidado como sempre

A- Eu me sinto como se estivesse em mudança

3 () Muito mesmo

2 () Muito

1 () Não muito

0 () Não

D- Eu aguardo com alegria as coisas

0 () Como sempre fiz

1 () Não tanto quanto antes

2 () Com certeza menos do que antes

3 () Não consigo mais sentir isso

A- Eu sinto repentinamente sentimentos de pânico

3 () Muito frequentemente

2 () Quase sempre

1 () Nem sempre

0 () Nunca

D- Eu posso me divertir com um bom livro ou com o rádio ou um programa de televisão

0 () Sempre

1 () Às vezes

2 () Nem sempre

3 () Muito raramente

RESULTADO:

Total A:

Total B:

REFERÊNCIAS:

0 – 7 Normal

8 – 10 Discreto

11 – 14 Moderado

15 – 21 Severo