

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A
ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA SÍNDROMES DE
CÂNCER HEREDITÁRIO NO CEARÁ E ANÁLISE DE
MODIFICADORES DE PENETRÂNCIA NA SÍNDROME DE
LI-FRAUMENI**

ANA CAROLINA LEITE VIEIRA COSTA GIFONI

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação Interinstitucional (DINTER) em
Oncologia da Fundação Antônio Prudente em
Parceria com o Instituto do Câncer do Ceará,
para obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Maria Isabel Waddington
Achatz**

**Co-Orientador: Ronaldo de Albuquerque
Ribeiro (*in memoriam*)**

São Paulo

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Gifoni, Ana Carolina Leite Vieira Costa

Caracterização de pacientes submetidos a aconselhamento genético para síndromes de câncer hereditário no Ceará e análise de modificadores de penetrância na síndrome de Li-Fraumeni / Ana Carolina Leite Vieira Costa Gifoni – São Paulo, 2016.

154p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia-ECO. Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER)

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Maria Isabel Waddington Achatz

Descritores: 1. ACONSELHAMENTO GENÉTICO. 2. CÂNCER HEREDITÁRIO. 3. SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra. O professor, assim, não morre jamais...”

(Rubem Alves)

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Markus Gifoni, meu amor infinito, minha referência maior de todas as virtudes humanas, pela cumplicidade que nos torna um, na mais completa felicidade.

Aos meus filhos Marina e Bruno e aos meus enteados Diogo e Luísa, pelo brilho nos olhos, pelas gargalhadas, pelos abraços tão cheios de paz e por embeberem meus dias de amor.

Ao meu eterno professor Ronaldo Ribeiro, por segurar minha mão em tantas etapas da minha formação, por seguir como exemplo nas lembranças que ensinam, mesmo na saudade, a como se por alma no que se faz.

Ao meu pai, meu eterno herói, pelo exemplo de responsabilidade, de compromisso e de força - força da vida e do amor.

À minha mãe, meu sol, pela entrega total, por tantos ensinamentos e por todo amor.

Aos meus irmãos Nestor, Ricardo, Marcelo e Eduardo, pedaços de mim, pela inspiração e pela serena e constante proteção.

AGRADECIMENTOS

À Maria Isabel Achatz, minha orientadora, pelo exemplo de competência, pelo espírito agregador, pela amizade e incentivo.

À Sharon Savage, pela preciosa presença na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcos Venício, pelo apoio repleto de ética e compromisso.

À Escola Cearense de Oncologia – ECO – e todos que a constroem, pela oportunidade de aprimoramento.

Aos colegas de turma do Dinter, pela alegria que dominou cada encontro nosso.

Aos amigos da Oncogenética do AC Camargo Kelvin, Karina, Amanda, Fernanda, Alexandre e Nirvana, pela fundamental ajuda.

Aos amigos João Bosco Oliveira, Fábio Távora e Luciana Rocha, pelo profissionalismo, pelo interesse científico de dimensões tão raras e pela parceria.

Aos colegas médicos do Ceará, pela confiança que gerou os pacientes deste estudo.

Aos pacientes, por nos lembrarem todos os dias da preciosidade da vida.

RESUMO

Gifoni ACLVC. **Caracterização de pacientes submetidos a aconselhamento genético para síndromes de câncer hereditário no Ceará e análise de modificadores de penetrância na síndrome de Li-Fraumeni.** São Paulo; 2016. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia-ECO-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER)].

O diagnóstico de pacientes portadores de síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC) possibilita a abordagem diferenciada de rastreamento e prevenção e fornece valiosas informações prognósticas e preditivas de resposta a tratamentos oncológicos. Objetivos: Os objetivos deste estudo foram introduzir a assistência em oncogenética no Ceará e caracterizar a população atendida. Também pretendemos, em colaboração com o National Cancer Institute (NCI/NIH), analisar modificadores de penetrância na Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) e o impacto psicológico do diagnóstico desta síndrome nos pacientes acompanhados em São Paulo e no NCI. Resultados: No período de agosto de 2013 a agosto de 2016, 193 pacientes cearenses foram submetidos a aconselhamento genético. Em 95 (63%) dos 149 probandos com suspeita clínica de SPHC, foi realizada investigação molecular em 24 (25%) dos casos foram encontradas mutações germinativas patogênicas: 14 em *BRCA1* (58%), 6 em *BRCA2* (25%), 1 em *PALB2* (4%), 1 em *NEM1* (4%), 1 em *R ET*(4%) e 1 em *NF1* (4%). Entre as pacientes cearenses com síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC), houve um padrão recorrente de mutações, sendo as mais frequentes: c.5074+2T>C (4 probandos) e c.3331_3334delCAAG (5 probandos) em *BRCA1*, e c.4808delA (4 probandos) em *BRCA2*. Para a análise de modificadores de penetrância na LFS, foram incluídos 50 pacientes portadores de LFS acompanhados no AC Camargo Cancer Center. A análise psicológica conjunta destes pacientes brasileiros e dos

pacientes americanos com diagnóstico de LFS revelou um nível médio de estresse. **Conclusão:** Este estudo evidenciou uma elevada prevalência de HBOC no Ceará, com mutações germinativas recorrentes nos genes *BRCA1/2*. O impacto psicológico do diagnóstico de uma SPHC como a LFS não gera um nível elevado de estresse.

SUMMARY

Gifoni ACLVC. [Description of patients submitted to genetic counseling for hereditary cancer syndromes in Ceará and analysis of penetrance modifiers in Li-fraumeni syndrome]. São Paulo; 2016. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia-ECO-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER)].

Recognizing patients with hereditary predisposition to cancer (HCP) allows targeted efforts in cancer surveillance and prevention, and may also provide important information towards prognosis and response to some systemic oncological treatments. Purpose: The purpose of this study is to introduce genetic counseling in Ceará, characterizing this population, and also, in collaboration with the National Cancer Institute (NCI/NIH), to analyse penetrance modifiers in Li-Fraumeni Syndrome (LFS). Results: Between August 2013 and August 2016, 193 patients from Ceará were included in this study. 95 (63%) from the 149 probands with suspected HCP were submitted to molecular investigation and in 24 (25%) germline pathogenic variants were detected: 14 in *BRCA1* (58%), 6 in *BRCA2* (25%), 1 in *PALB2* (4%), 1 in *NEM1* (4%), 1 in *R ET* (4%) and 1 in *NF1* (4%). Among patients with Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome (HBOC), there was a recurrent pattern of mutations, and the most frequent were: c.5074+2T>C (4 probands) and c.3331_3334delCAAG (5 probands) in *BRCA1*, and c.4808delA (4 probands) in *BRCA2*. For the penetrance modifiers analysis in LFS, 50 patients were included, all of them from A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo). The joint analysis of Brazilian and American patients revealed that the stress level of this population is medium. **Conclusion:** This study showed a high prevalence of HBOC among Cearense patients with a pattern of recurrent mutations that need further investigation. After the diagnosis of a high penetrant HCP syndrome like LFS, patients experience median levels of stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do DNA.....	9
Figura 2	Estrutura típica do gene e os processos de transcrição, splicing e tradução.....	12
Figura 3	O ciclo celular.....	18
Figura 4	Estrutura dos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> com seus domínios de ligação.....	35
Figura 5	Papel dos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> nos mecanismos moleculares da resposta ao dano do DNA (DDR).....	35
Figura 6	Estrutura e domínios de ligação do gene <i>TP53</i>	52
Figura 7	Vias de sinalização da proteína p53.....	55
Figura 8	Tumores associados a mutações germinativas no gene <i>TP53</i>	57
Figura 9	Perfil de mutações germinativas descritas no gene <i>TP53</i>	63
Figura 10	Fluxo de atendimento de oncogenética no Ceará.....	77
Figura 11	Painéis de genes adotados na investigação dos pacientes cearenses.....	78

Figura 12	Rotina de aconselhamento genético no Ceará.....	78
Figura 13	Heredograma da família Y0011.....	86
Figura 14	Relação geográfica das famílias com mutações recorrentes em <i>BRCA1</i>	90
Figura 15	Heredogramada família Y0005.....	91
Figura 16	Relação geográfica das famílias com mutações recorrentes em <i>BRCA2</i>	92
Figura 17	Conduta redutora de risco em pacientes com diagnóstico confirmado de HBOC.....	96
Figura 18	A rota dos tropeiros.....	134

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estimativa do número de casos novos nos 10 sítios mais frequentes de câncer em homens e mulheres nos Estados Unidos, 2016.....	3
Tabela 2	Estimativa do número de casos novos nos 10 sítios mais frequentes de câncer em homens e mulheres no Brasil, 2016.....	4
Tabela 3	Principais Síndromes de Câncer Hereditário de Alta Penetrância.....	28
Tabela 4	Características clínicas da coorte de pacientes submetidos a Aconselhamento Genético no Ceará.....	85
Tabela 5	Distribuição da coorte de pacientes submetidos a Aconselhamento Genético no Ceará de acordo com a impressão clínica.....	86
Tabela 6	Variantes encontradas em painéis de múltiplos genes.....	88
Tabela 7	Idade ao diagnóstico e subtipo de câncer de mama em pacientes com ou sem mutações patogênicas em <i>BRCA1/2</i>	93
Tabela 8	Mutações patogênicas detectadas no gene <i>BRCA1</i>	94
Tabela 9	Mutações patogênicas detectadas no gene <i>BRCA2</i>	94

Tabela 10	Variantes de Significado Incerto detectadas nos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	95
Tabela 11	Taxa de detecção de variantes patogênicas em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> de acordo com os principais critérios clínicos diagnósticos (NCCN v.2016).....	95
Tabela 12	Características clínicas dos pacientes com câncer de cólon ou endométrio submetidos a imuno-histoquímica para proteínas de reparo do DNA em 2015-2016 no Ceará.....	98
Tabela 13	Características clínicas dos pacientes submetidos a investigação molecular para LFS.....	100
Tabela 14	Características dos pacientes com LFS submetidos a análise de fatores psicossociais.....	102
Tabela 15	Escala de Estresse de Cohen.....	103

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Marcos no entendimento da HBOC nos últimos 20 anos...	32
Quadro 2	Critérios clínicos para investigação molecular da Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC).....	41
Quadro 3	Rastreamento de tumores em pacientes com diagnóstico de HBOC.....	47
Quadro 4	Os primeiros 30 anos após a identificação do gene <i>TP53</i> ..	54
Quadro 5	Critérios Clínicos para indicar investigação molecular da Síndrome de Li-Fraumeni (LFS).....	59
Quadro 6	Diretrizes do NCCN para rastreamento de tumores em pacientes com diagnóstico de LFS.....	65
Quadro 7	Protocolo de vigilância de tumores em portadores da LFS.....	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC	Carcinoma adrenocortical
BER	Base-excision repair (reparo por excisão de base)
BRCA1	Breast cancer type 1 susceptibility (gene ou proteína)
BRCA2	Breast cancer type 2 susceptibility (gene ou proteína)
CGB	Clinical Genetics Branch (departamento de genética clínica)
CGDH	Câncer gástrico difuso hereditário
CNV	Copy number variants (variações no número de cópias)
DDR	DNA damage response (resposta ao dano do DNA)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSB	Double strand breaks (quebras da dupla fita)
GWAS	Genome-wide association studies
HBOC	Síndrome de câncer de mama e ovário hereditários
HR	Recombinação homóloga
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LFL	Li-Fraumeni-Like
LFS	Síndrome de Li-Fraumeni
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MMG	Mamografia
MMR	Mismatch repair
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI/NIH	National Cancer Institute/National Institutes of Health
NEM-1	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1
NEM-2	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2
NER	Nucleotide-excisions repair (reparo por excisão de nucleotídeo)
NF-1	Neurofibromatose tipo 1
NGS	Next generation sequencing (sequenciamento de nova geração)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PALB2	Partner and localizer of <i>BRCA2</i>

PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PCR	Reação de cadeia polimerase
PET-CT	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons de ¹⁸ F-fluodeoxiglicose
RNA	Ácido ribonucleico
RNM	Ressonância nuclear magnética
SNP	Polimorfismos de nucleotídeos únicos
SOB	Salpingo-ooforectomia bilateral
USTV	Ultrassonografia transvaginal
VHL	von Hippel Lindau
VSI	Variante de significado incerto
WHO	World Health Organisation (Organização Mundial de Saúde)

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Importância Epidemiológica do Câncer	1
1.2	Natureza Genética do Câncer	5
1.3	Conceitos Gerais de Genética	8
1.3.1	O código genético: Organização e Função.....	8
1.3.2	Variações no Conteúdo Genético.....	13
1.3.3	Genes Envolvidos na Carcinogênese.....	16
1.3.4	Leitura do Código Genético	19
1.3.5	Correlação Genótipo-Fenótipo	23
1.4	Câncer e Hereditariedade.....	26
1.4.1	Aconselhamento Genético.....	29
1.4.2	Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer	30
2	OBJETIVOS	73
2.1	Objetivos Principais	73
2.2	Objetivos Secundários.....	73
3	MATERIAL E MÉTODOS	74
3.1	Eligibilidade	74
3.1.1	Critérios de inclusão	75
3.1.2	Critérios de exclusão	75
3.2	Estratégias de Recrutamento	75
3.3	Implementação do Estudo	79
3.3.1	Atendimento de oncogenética no Ceará	79
3.3.2	Modificadores de penetrância de LFS	81
3.4	Análise Estatística	83
3.5	Aspectos Éticos	83
4	RESULTADOS	84
4.1	Características Gerais da População	84
4.2	HBOC no Ceará	88

4.3	Outras Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer no Ceará	96
4.4	Modificadores de Penetrância na LFS.....	101
5	DISCUSSÃO	104
5.1	Características Gerais da População	104
5.1.1	Painéis de Múltiplos genes	110
5.2	HBOC no Ceará	114
5.3	Outras Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer no Ceará.....	128
5.4	Modificadores de Penetrância na LFS.....	134
5.5	Limitações do Estudo e Perspectivas	136
6	CONCLUSÃO	137
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP
- Anexo 2** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão de pacientes que farão o teste genético
- Anexo 3** Carta de ciência e comprometimento de participação do Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center
- Anexo 4** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão de pacientes que responderão aos questionários
- Anexo 5** Questionário de informações individuais
- Anexo 6** QuestionárioKaiser de atividade física
- Anexo 7** Questionário de história dietética
- Anexo 8** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão de indivíduos saudáveis que responderão aos questionários para validar a adaptação transcultural
- Anexo 9** II Encontro Li-Fraumeni (São Paulo)
- Anexo 10** I Encontro de Síndrome de Li-Fraumeni (Fortaleza)
- Anexo 11** III Encontro Li-Fraumeni

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DO CÂNCER

A origem da palavra “câncer” é creditada ao médico grego Hipócrates (460-370 a.C.), o pai da Medicina. Hipócrates usou termo *carcinoma* (*karkinoma*, ou caranguejo em grego) para descrever tumores malignos, referindo-se aos vasos que se irradiam deles e lembram patas de caranguejo.

Seres humanos e outros animais provavelmente tiveram câncer em todos os períodos da história. A descrição mais antiga da doença foi descoberta no Egito e data de cerca de 3000 a.C. Chama-se *Edwin Smith Papyrus*, é parte de um antigo livro de cirurgia egípcio e descreve 8 casos de tumores de mama removidos com cauterização (National Cancer Institute - NCI 2016b). Ao longo do tempo e por múltiplos fatores, incluindo o aumento da expectativa de vida, o câncer foi se tornando mais frequente e hoje é considerado um grave problema de saúde pública mundial.

O impacto que o câncer gera na população pode ser medido por suas elevadas taxas de incidência (número de novos casos por 100.000 indivíduos), de mortalidade (número de mortes por 100.000 indivíduos), e pela redução da taxa de sobrevivida (proporção de pacientes vivos após determinado tempo do diagnóstico). Para o ano de 2016, estima-se a ocorrência de 1.685,210 novos casos de câncer nos Estados Unidos

(**Tabela 1**) (NCI 2016) e 596,070 novos casos de câncer no Brasil (**Tabela 2**) (Ministério da Saúde 2016). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS - *World Health Organization*, WHO), a expectativa é de que o número de novos casos ainda aumente mundialmente cerca de 70% nas próximas duas décadas. Embora os registros americanos evidenciem um aumento da taxa relativa de sobrevida em 5 anos (sobrevida de pacientes com câncer comparada à sobrevida de pacientes sem câncer da mesma idade, sexo e raça), o câncer permanece como segunda causa de morte nos Estados Unidos e no Brasil, atrás apenas das causas cardiovasculares. Nos Estados Unidos, 595,690 indivíduos morrerão da doença em 2016 (NCI 2016a); em 2013, foram 189,436 mortes por câncer no Brasil (Ministério da Saúde 2016).

O conhecimento profundo sobre a biologia do câncer é o caminho mais promissor para a geração de estratégias de prevenção, rastreamento e tratamento com potencial de reduzir o impacto social da doença.

Tabela 1 - Estimativa do número de casos novos nos 10 sítios mais frequentes de câncer em homens e mulheres nos Estados Unidos, 2016.

Mulheres			Homens		
Localização primária	Casos novos	%	Localização primária	Casos novos	%
Mama	246.660	29	Próstata	180,890	21
Pulmão e brônquios	106.470	13	Pulmão e brônquios	117,920	14
Cólon e reto	63.670	7	Cólon e reto	70,820	8
Corpo uterino	60.050	7	Bexiga	58.950	7
Tireóide	49.350	6	Melanoma cutâneo	46.870	6
Linfoma não-Hodgkin	32.410	4	Linfoma não-Hodgkin	40.170	5
Melanoma cutâneo	29.510	3	Rim e pelve renal	39.650	5
Leucemia	26.050	3	Cavidade oral e faringe	34.780	4
Pâncreas	25.400	3	Leucemia	34.090	4
Rim e pelve renal	23.050	3	Fígado e vias biliares	28.410	3
Total	843.820	100	Total	841.390	100

Fonte: Adaptado de NCI (2016a)

Tabela 2 - Estimativa do número de casos novos dos 10 sítios mais frequentes de câncer em homens e mulheres no Brasil, 2016.

Mulheres			Homens		
Localização primária	Casos novos	%	Localização primária	Casos novos	%
Mama	57.960	28,1	Próstata	61.200	28,6
Cólon e reto	17.620	8,6	Pulmão e brônquios	17.330	8,1
Colo uterino	16.340	7,9	Cólon e reto	16.660	7,8
Pulmão e brônquios	10.890	5,3	Estômago	12.920	6
Estômago	7.600	3,7	Cavidade oral	11.140	5,2
Corpo uterino	6.950	3,4	Esôfago	7.950	3,7
Ovário	6.150	3	Bexiga	7.200	3,4
Tireóide	5.870	2,9	Laringe	6.360	3
Linfoma não-Hodgkin	5.030	2,4	Leucemia	5.540	2,6
Sistema Nervoso Central	4.830	2,3	Sistema Nervoso Central	5.440	2,5
Todos os casos	300.870	100	Todos os casos	295.200	100

Fonte: Ministério da Saúde (2016)

1.2 NATUREZA GENÉTICA DO CÂNCER

Desde tempos remotos, esforços são direcionados para explicar a origem do câncer (NCI 2016b). Antigos egípcios atribuíam a doença aos deuses; Hipócrates ao desequilíbrio dos 4 humores (sangue, fleugma, bile amarela e bile negra), essencialmente ao excesso de bile negra (teoria humoral). Nos anos 1700s, a idéia aceita era de que tumores eram formados por um dos fluidos corporais, a linfa (teoria da linfa), após ser fermentada e degenerada. Em 1838, Johannes Muller demonstrou que o câncer é formado de células e não de linfa, mas acreditava que células cancerosas não vinham de outras células e sim de elementos do tecido conectivo (teoria do blastema). Naquela época, seu estudante, Rudolph Virchow, o pai da patologia, definiu que corpos humanos são feitos de células e que todas as células, inclusive as células cancerosas, só podem surgir de outras células (*omnis cellula e cellula e cellula*). Virchow observou que em tecidos tumorais havia um aumento patológico do número de células, incontrolável, com um novo padrão – e inaugurou o termo “neoplasia”. Ele elaborou a teoria de que essas neoplasias seriam causadas pela irritação crônica (teoria da irritação crônica). Depois, o trauma foi considerado como a causa do câncer (teoria do trauma), embora experimentos animais falhassem em demonstrar a relação entre injúria e desenvolvimento de tumores. Hoje, embora o nosso entendimento da patogênese do câncer permaneça ainda incompleto, já é bastante preciso. Algumas observações marcantes iniciaram a construção desse conhecimento:

- Em 1700, o médico italiano Bernardino Ramazzini documentou as elevadas taxas de câncer de mama em freiras e especulou que poderia haver associação com o celibato e a nuliparidade. Essa foi a primeira observação que considerou que o estilo de vida poderia afetar o risco de câncer.
- Em 1775, Percivall Pott, médico londrino, sugeriu que as elevadas taxas de câncer de escroto e nariz entre trabalhadores de chaminés seria resultado de sua exposição à fumaça. Essa foi a primeira indicação de que uma exposição ambiental poderia contribuir para o desenvolvimento de câncer.
- Em 1886, Hilario de Gouvea, médico brasileiro, reportou o caso de uma família com elevada susceptibilidade a retinoblastoma, sugerindo que o câncer poderia ter uma base hereditária.
- Em 1895, iniciou-se o uso do raio-X e em 1902 foi documentada a sua associação com o desenvolvimento de câncer de pele em técnicos de radiologia.
- Em 1911, Peyton Rous, no Instituto Rockefeller de Nova Iorque, descreveu tumores em galinhas causados pelo que depois ficou conhecido como Vírus Rous do sarcoma. Posteriormente, vários outros vírus foram ligados a um maior risco de câncer em humanos como os vírus da hepatite B ou C, Epstein-Barr (EBV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e papiloma vírus humano (HPV).
- Em 1971, Alfred Knudson forneceu o suporte estatístico empírico de que a predisposição ao câncer em alguns casos é hereditária

(KNUDSON 1971). O modelo de Knudson determina que crianças com retinoblastoma esporádico (sem história familiar) são geneticamente normais ao nascimento e adquirem 2 mutações somáticas que levam ao desenvolvimento do tumor ocular. Crianças com retinoblastoma familiar já nascem com uma mutação herdada e então a aquisição de apenas uma mutação somática metacrônica no alelo selvagem é suficiente para a configuração genética que leva ao desenvolvimento do tumor ocular. As diferentes probabilidades de adquirir uma ou duas mutações explicaria porque os tumores são geralmente únicos no retinoblastoma esporádico e múltiplos no retinoblastoma familiar. Knudson agregou harmoniosamente a visão de que o câncer pode ser influenciado por agentes externos embora sua base seja genética.

- Em 1975, Bruce Ames e colegas estabeleceram que carcinógenos potentes são geralmente potentes indutores de mutações, enquanto que compostos fracamente carcinógenos são fracos mutagênicos, sugerindo que danos genéticos são a base molecular do desenvolvimento do câncer.

Na visão atual, o câncer se desenvolve quando mutações, adquiridas (induzidas por fatores ambientais) ou herdadas, em genes “*drivers*” para a carcinogênese levam a célula a um estado de proliferação descontrolada, com capacidade de invadir tecidos e se disseminar por via linfática ou hematológica para órgãos distantes do sítio primário. A compreensão do câncer como um processo de soma de mutações-chave ao longo do tempo

explica alguns aspectos clínicos da doença como o aumento da incidência com o avançar da idade e em famílias com predisposição genética, o aumento da incidência com a exposição persistente a carcinógenos, e também o retardo que existe entre a exposição e o desenvolvimento de câncer.

1.3 CONCEITOS GERAIS DE GENÉTICA

1.3.1 O código Genético: Organização e Função.

A Estrutura do DNA

Os experimentos provando que ácidos nucleicos são veículos de informação genética foram desenvolvidos por Avery, MacLeod e McCarthy em 1944. Eles demonstraram que um extrato contendo ácidos nucleicos era capaz de modificar a superfície de uma colônia de bactérias de rugosa para lisa. Esses experimentos estabeleceram o fundamento da genética molecular moderna, mas muitos anos foram necessários para entender como a informação genética se organiza nos ácidos nucleicos.

Durante as décadas de 1950 e 1960, foi descoberto que os ácidos nucleicos são compostos por longas cadeias de nucleotídeos. Cada nucleotídeo é composto por uma base nitrogenada, uma molécula de açúcar, e uma molécula fosfato. Se a molécula de açúcar contém ribose, o ácido nucleico é chamado ácido ribonucleico (RNA); se a molécula de açúcar contém desoxirribose, o ácido nucleico é chamado ácido desoxirribonucleico (DNA). As bases nitrogenadas incluem as purinas,

adenina (A) e guanina (G), e as pirimidinas, citosina (C), timina (T) e uracila (U). A timina é encontrada apenas no DNA e a uracila apenas no RNA.

Em 1953, WATSON e CRICK demonstraram que uma molécula de DNA é composta por duas cadeias de nucleotídeos organizadas em uma dupla-hélice. A dupla-hélice se mantém conectada por pontes de hidrogênio entre bases complementares A-T e C-G. As bases do centro são aderidas ao esqueleto da molécula, que consiste em açúcar e fosfato. A orientação das duas cadeias é determinada pelo átomo de carbono do açúcar final, se 5' ou 3', e as duas cadeias correm em direções opostas (anti-paralelas) (**Figura 1**).

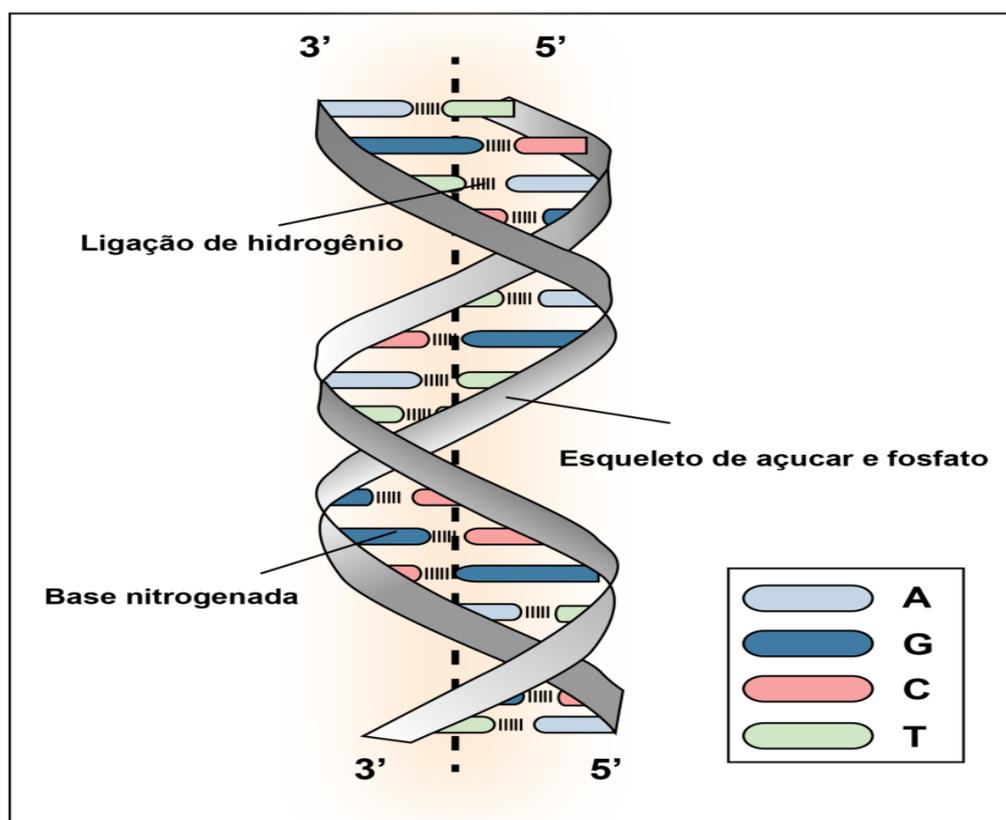


Figura 1 - A Estrutura do DNA.

B Organização do conteúdo genético no DNA

O genoma humano – a sequência completa de DNA – consiste em aproximadamente 3 bilhões (3×10^9) de pares de bases de DNA organizadas em cromossomos. Células germinativas (óvulos e espermatozoides) são haploides, isto é, contém 23 cromossomos - 22 cromossomos autossômicos (numerados de 1 a 22) e 1 cromossomo sexual (X ou Y). Humanos são diploides, significando que as células somáticas normais contém um par de cada cromossomo (total de 46 cromossomos), cada um herdado de um dos pais. Os cromossomos são divididos em dois braços - curto (p) e longo (q) – pelo centrômero.

Sequências diferentes de DNA em um gene ou *locus* são chamadas de alelos. Se um indivíduo possui duas cópias do mesmo alelo em um determinado *locus*, é chamado de homocigoto. Se os alelos são diferentes, é chamado de heterocigoto. O termo haplótipo se refere à combinação de alelos numa determinada região do DNA.

Aproximadamente 3% do DNA humano codifica genes e portanto serve como sequência de DNA funcional que pode ser expressa pelos processos de transcrição e tradução. Há 2 tipos de genes: os codificadores e os não codificadores. Genes não codificadores são sequências de DNA que codificam RNAs com propriedades funcionais intrínsecas que não requerem a tradução em proteína (como por exemplo os microRNAs, miRNA). Genes codificadores são sequencias de DNA que codificam RNA mensageiros (RNAm), subsequentemente traduzidos em proteína. A sequência de DNA destes genes consiste de exons e introns. Os exons representam a parte do

gene que codifica aminoácidos, e os introns são sequências entre exons que não contribuem a formação proteica e que são descartadas durante a transcrição gênica (**Figura 2**).

C Transcrição gênica

O processo de transcrição gênica é iniciado pela ligação de proteínas iniciadoras (fatores de transcrição) e de *enhancers* a sequências específicas de DNA próximas ao gene alvo. Tipicamente, o mais importante desses sítios de ligação – a região promotora – é situada a poucas centenas de pares de bases anteriores ao gene (5'). Uma vez que os fatores de transcrição se ligam, eles recrutam a RNA polimerase, enzima que sintetiza o RNAm. Para um determinado gene, apenas uma das fitas (sense) possui o DNA correto para a síntese proteica. A outra fita (anti-sense), serve como molde para a sequência de RNA. A RNA polimerase lê a sequência de DNA anti-sense na orientação 3' para 5', sintetizando um RNA complementar na direção 5' para 3', mesma sequência de bases da fita sense de DNA (exceto pela substituição de uracila por timina). A transcrição (síntese de RNA pelo molde de DNA) gera uma cadeia de RNA pré-mensageiro, contendo introns e exons. Após essa síntese, os introns são retirados do transcrito primário e as extremidades dos exons são fusionadas por um processo chamado *splicing*. Em seguida, outras modificações são feitas no RNAm para promover estabilidade e facilitar o transporte dessa molécula madura do núcleo para o retículo endoplasmático rugoso, onde se dará a síntese proteica (**Figura 2**).

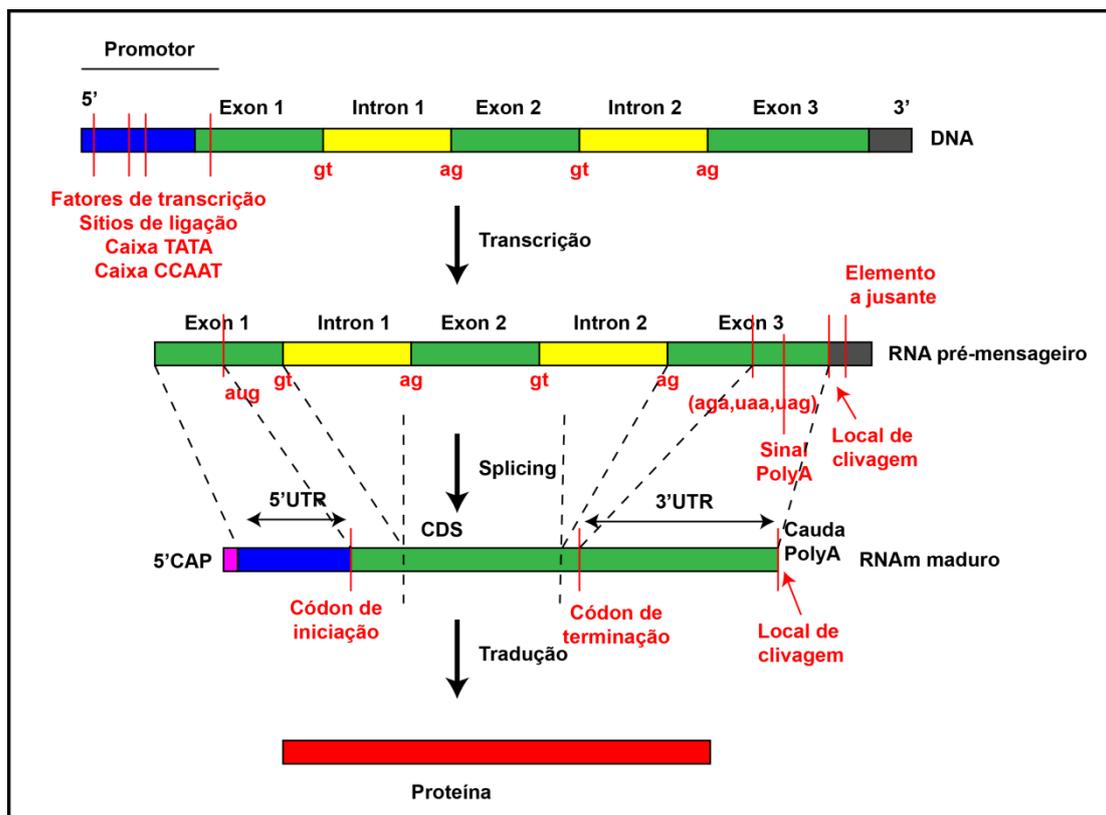


Figura 2 - Estrutura típica do gene e os processos de transcrição, splicing e tradução.

D Síntese proteica

O RNAm maduro, uma vez no retículo endoplasmático, serve de molde para a síntese de proteínas – ou tradução. Cada aminoácido é codificado por uma sequência de três bases consecutivas - um códon. Com quatro bases diferentes (A, G, C, U) e três possíveis posições em cada códon, são possíveis 64 códons (4^3). Existem apenas 20 aminoácidos diferentes – assim, mais de um códon codifica o mesmo aminoácido (redundância ou degeneração do código genético). Há ainda três stopcódon de: UAA, UGA e UAG.

A tradução se inicia com a ligação do ribossomo proteico à extremidade 5' do RNAm. A estrutura do ribossomo proteico tem dois bolsos, cada um com uma sequência de 3 nucleotídeos. Ao se ligar, um dos bolsos expõe um códon de iniciação (AUG), ao qual se liga um RNA de transferência. A unidade ribossomal avança 3 bases, expondo o próximo códon de 3 pares de bases. Um RNA de transferência correspondente (complementar ao códon exposto) se liga, aproximando o aminoácido correspondente à metionina e catalisando sua fusão. O processo de alongamento continua pelo comprimento da fita molde de RNAm – a tradução termina logo que um *stop* códon é encontrado, resultando em finalização da cadeia. O polipeptídeo gerado então passa por modificações (fosforilação, glicosilação, clivagem) e é transportado para sua localização final.

1.3.2 Variações no conteúdo genético

O Projeto Genoma Humano, concluído em 2003, descreveu a sequência referência completa do genoma humano. Este conhecimento, aliado à maior disponibilidade de genotipagem do DNA por métodos de sequenciamento de larga escala, levou à rápida expansão da lista de variantes que interferem na susceptibilidade e no comportamento de doenças. São três as categorias de variações genéticas: variações na sequência de DNA, variações estruturais (citogenéticas) e variações epigenéticas.

A Variações na sequência de DNA

A forma mais comum de variação do DNA é a substituição de um único par de bases, ou a troca de uma base (A, C, G ou T) por outra base na sequência de DNA. O polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism, SNP*) é o termo usado, por convenção, para descrever essas substituições quando elas acontecem de forma relativamente frequente na população (pelo menos 1%) e não estão associadas a doenças mendelianas. Em média, SNPs são observados a cada 200 a 300 pares de bases. Substituições de nucleotídeos únicos que são vistas menos frequentemente na população e estão associadas a doenças são chamadas mutações *missense*.

Mutações *missense* são substituições que modificam o códon de um aminoácido para o códon de outro aminoácido. O tamanho do RNAm e da proteína é o mesmo, mas a composição (e possivelmente a função) é modificada.

Mutações *nonsense* substituem um códon de um aminoácido por um *stop* códon, levando à terminação prematura do transcrito de RNAm e a uma proteína truncada.

Mutações em sítios de *splice* acontecem por substituição em um dos pares de bases dentro ou próximo dos limites exon-intron, alterando o *splicing* do pré-RNAm. Essas mutações podem resultar em retenção parcial ou total do intron ou em perda de exons.

Mutações silenciosas são trocas de bases que não se associam a mudanças na sequência de aminoácidos da proteína pela redundância (ou degeneração) do código genético.

Substituições que ocorrem nas regiões regulatórias dos genes relacionados à transcrição (fatores de transcrição, *enhancers*, silenciadores, *insulators*) são chamadas de variantes regulatórias.

Inserções e deleções de um ou mais nucleotídeos representam a segunda forma mais comum de variação de sequência. Quando situadas em uma região codificadora de um gene, essas variantes resultam em alterações significativas na sequência da proteína. Elas comumente levam a um deslocamento (*shift*) na cadeia de leitura – mutação *frameshift* – e conseqüentemente a uma sequência proteica errada.

B Variações genéticas estruturais

Variações genéticas estruturais são aquelas que afetam grandes segmentos do DNA (>1000 bases) ou todo um cromossomo, comumente envolvendo múltiplos genes e com efeitos fenotípicos significativos.

As variações no número de cópias (*Copy number variants*, CNVs) referem-se a segmentos de DNA com milhares a milhões de bases cujos números de cópias variam entre diferentes indivíduos em comparação com o genoma de referência. CNVs são a forma mais prevalente de variação estrutural e frequentemente não produzem fenótipos patológicos.

Uma translocação cromossômica acontece quando há uma troca de material genético entre dois cromossomos não homólogos. Uma inversão

cromossômica acontece quando um cromossomo quebra-se em duas partes, se inverte e então sofre nova inserção.

C Variações epigenéticas

Variações epigenéticas são modificações no DNA ou na cromatina que não alteram diretamente a sequência de DNA. Essas variações podem ter efeitos dramáticos na expressão proteica. Exposições ambientais podem induzir alterações epigenéticas; assim, as modificações epigenéticas são um dos mecanismos de ligação entre o conteúdo genético e fatores de risco ambientais.

1.3.3 Genes envolvidos na carcinogênese

O genoma humano tem cerca de 20 mil genes codificadores de proteínas (CLAMP et al. 2007). No entanto, apenas uma pequena porção destes genes está envolvida na carcinogênese. Até o presente, os estudos revelaram cerca de 140 genes “*drivers*”, classificados em 12 vias de sinalização que regulam 3 processos: destino celular, sobrevivência celular e estabilidade genômica (VOGELSTEIN et al. 2013). Um tumor típico contém 2-8 dessas mutações “*drivers*”. No *Cancer Genome Atlas* (KANDOTH et al. 2013), foram identificadas 617.354 mutações somáticas em 3.281 tumores de 12 tipos de câncer; a maioria dos tumores tinha de 2 a 6 mutações e estas acometiam apenas 127 genes diferentes. Os genes responsáveis pela transformação maligna de uma célula são agrupados em 3 tipos: oncogenes, genes supressores de tumor e genes de estabilidade do DNA. Cada uma

dessas classes de genes atua em uma fase específica do ciclo celular **(Figura 3)**.

Os oncogenes são normalmente envolvidos no crescimento e na proliferação celular. Eles contribuem para o desenvolvimento de câncer quando mutações o ativam constitutivamente ou o ativam em condições em que o gene selvagem não estaria ativado. Ativações de oncogenes são resultado de translocações cromossômicas, ampliações gênicas ou mutações intragênicas que afetam a regulação da atividade da proteína do gene. Geralmente, uma mutação ativadora em um dos alelos do oncogene é suficiente para conferir uma vantagem seletiva de crescimento celular.

Os genes supressores de tumor, por outro lado, normalmente inibem o crescimento celular. Eles contribuem para a progressão maligna apenas quando perdem sua função regulatória negativa por mutações que reduzem a atividade do produto do gene. As inativações podem ser consequência de mutações *missense* em resíduos essenciais para a atividade da proteína, mutações que resultam em uma proteína truncada, deleções, inserções ou de silenciamento epigenético. Mutações em ambos os alelos, materno e paterno, são geralmente necessárias para conferir uma vantagem de crescimento celular.

Oncogenes e genes supressores de tumor, portanto, interferem no processo neoplásico pelo estímulo à replicação celular ou pela inibição da parada no ciclo celular ou da morte celular. Os genes de estabilidade do DNA (*caretakers*) promovem a carcinogênese por uma via completamente

diferente. Essa classe inclui genes de reparo do DNA: *mismatch repair* (MMR), *nucleotide-excisions repair* (NER) e *base-excision repair* (BER), responsáveis por identificar e consertar erros no DNA durante a replicação normal ou induzidos por mutágenos. Genes de estabilidade mantêm as alterações genéticas em um nível mínimo; assim, quando inativados, acumulam-se mutações em outros genes numa taxa bem superior (FRIEDBERG 2003).

Mutações nessas 3 classes de genes podem acontecer em células somáticas, resultando em tumores esporádicos, ou em células germinativas, resultando nas síndromes de predisposição hereditária ao câncer.

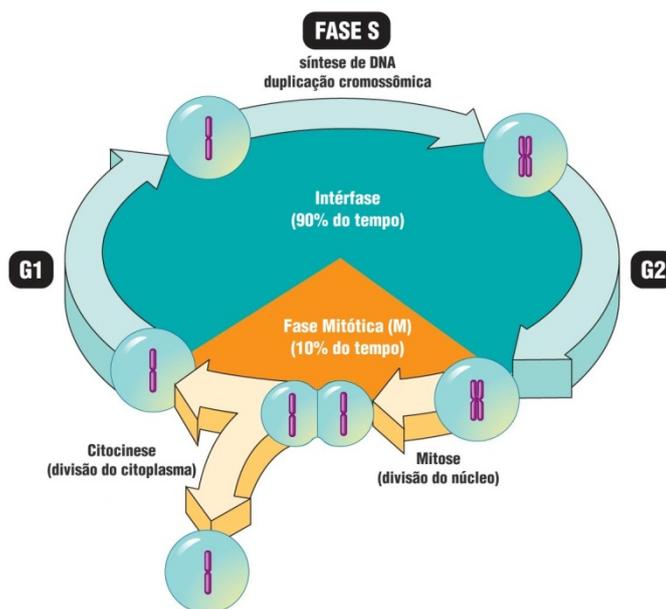


Figura 3 - O ciclo celular. Os oncogenes agem como aceleradores durante a fase de crescimento (G1); os supressores de tumor agem como sinais de parada na fase de síntese (S) e os genes de reparo agem logo antes da condensação da cromatina para a mitose (fase G2).

1.3.4 Leitura do Código Genético

A Sequenciamento de Sanger.

Em 1977, Frederick Sanger e colaboradores desenvolveram a clássica técnica de sequenciamento de DNA. No método de Sanger, ou sequenciamento de primeira geração, convencional ou tradicional, o DNA é replicado na presença de versões quimicamente alteradas (com marcadores radioativos ou mais recentemente marcadas por fluorescência) das bases A, C, T e G. Essas bases param a replicação do DNA quando incorporadas à cadeia em formação, resultando em várias pequenas cadeias de DNA de diferentes tamanhos. Esses pequenos segmentos são ordenados por tamanho por eletroforese e através da leitura das últimas bases do menor ao maior tamanho, toda a sequência do DNA original é revelada. O sequenciamento de Sanger é clinicamente utilizado quando são procuradas alterações em um gene específico, de até 500 a 900 pares de bases. Grandes porções de DNA (por exemplo, múltiplos genes) não são avaliados sob este método a custo ou a tempo razoáveis.

B Amplificação do DNA por reação de cadeia polimerase (PCR).

Em 1983, MULLIS(SAIKI et al., 1985) desenvolveu uma tecnologia relativamente simples e barata para amplificar o DNA. A técnica de PCR consiste em três etapas que são repetidas 30 a 40 vezes: (1) desnaturação (a mistura é aquecida a 95° C para desnaturar a dupla-fita de DNA em fitas simples; (2) anelação (a mistura é resfriada a uma temperatura onde *primers* ligam-se a moldes de DNA fita simples, e então há a ligação da DNA

polimerase à extremidade 3' dos primers) e (3) alongamento (a temperatura é elevada até a ativação da polimerase (70 a 72°C) e esta enzima catalisa a adição de nucleotídeos livres às extremidades 3' dos primers - bases são adicionadas para complementar a sequência molde). Quando a reação se completa, o produto amplificado pode ser visualizado em gel de eletroforese. Assim, em apenas poucas horas, o PCR pode amplificar uma única molécula de DNA em milhões de cópias. O impacto desta técnica na prática médica foi imenso.

C Sequenciamento de segunda geração.

O sequenciamento de segunda geração, ou próxima geração (*next-generation sequencing, NGS*), ou de alta performance, faz o sequenciamento em paralelo de múltiplos fragmentos de DNA. Em contraste com o método de Sanger, o NGS avalia grandes quantidades de DNA em curto intervalo de tempo – enquanto estima-se que se o sequenciamento de Sanger fosse usado para analisar todo o genoma seriam necessários 60 anos, este método permite que todo o genoma humano seja sequenciado em menos de um dia.

A dupla-fita de DNA nuclear, que servirá de molde no NGS, pode ser extraída de várias fontes como leucócitos do sangue periférico (material mais utilizado), *swab* bucal, saliva ou amostras teciduais fixadas em parafina. O DNA extraído é purificado, amplificado (por métodos de PCR), fragmentado e então fisicamente isolado. Os dados de sequenciamento são

gerados a partir desses pequenos fragmentos, e os resultados são alinhados eletronicamente com uma sequência – ou genoma - de referência.

O NGS pode ser utilizado na prática clínica para sequenciar todo o genoma, todo o exoma ou painéis de genes (tipicamente 10 a 100 genes). A interpretação clínica de um resultado de NGS é mais complexa que o de um sequenciamento tradicional, pois pode revelar variantes em múltiplos genes, algumas inesperadas, e de significado clínico incerto.

D Interpretação dos resultados de sequenciamento.

Segundo a classificação de variantes definidas pelo *American College of Medical Genetics and Genomics Framework* (RICHARDS et al. 2015), as variantes encontradas em um teste genético devem ser classificadas nas seguintes categorias:

1. Variante patogênica: variante previamente reportada e reconhecida na literatura, em bancos de dados central de mutações (por exemplo: *Human Gene Mutation Database*) ou em bancos de dados locus-específicos apropriados como causadora de doença;
2. Variantes de significado incerto provavelmente patogênicas: variantes que ainda não foram reportadas na população em frequência suficiente para definir a relação de causalidade com doença, mas que tem natureza provavelmente deletéria. Exemplos incluem variantes que introduzem um *stop codon* ou mutações *missense* de um *stop codon* normal; variantes que alteram a sequência em áreas de *splice*, particularmente nos nucleotídeos AG/GT; deleções de nucleotídeos ou exons que alterem a leitura do molde de RNAm;

3. Variantes de significado incerto: variantes que ainda não foram reportadas na população em frequência suficiente para definir a relação de causalidade com doença, e que tem natureza que pode ou não ser patogênica. Exemplos incluem variantes localizadas em sequências de *splice* que provavelmente afetam a transcrição, mutações *missense*, inserções ou deleções de aminoácidos *in frame* ou deleções de éxons *in frame*. Mutações *missense* que levam à substituição não conservadora de um aminoácido conservado evolutivamente são mais provavelmente relacionadas à doença que mutações *missense* que alteram aminoácidos não conservados evolutivamente. Estudos epidemiológicos e análise da estrutura da proteína podem clarear a natureza dessas mutações;
4. Variantes de significado incerto provavelmente benigna: variantes que ainda não foram reportadas na população em frequência suficiente para definir a relação de causalidade com doença, mas que não devem ser patogênicas. Exemplos incluem variantes que não produzem substituições de aminoácidos ou alterações de sítios de *splice*, variantes intrônicas afastadas da junção íntron/éxon, variantes vistas com elevada frequência na população e em indivíduos sem doença;
5. Variante benigna: variante previamente reportada e reconhecida como neutra na literatura, em bancos de dados centrais de mutações (por exemplo: *Human Gene Mutation Database*) ou em bancos de dados locus-específicos apropriados.

1.3.5 Correlação genótipo-fenótipo

A Penetrância

A penetrância é definida como a proporção de pessoas que manifestam a doença entre as pessoas que portam uma determinada mutação, ou o percentual de indivíduos com determinado genótipo que exibem o fenótipo associado àquele genótipo. Como probabilidade, a penetrância varia de 0 a 100%, com valores mais altos denotando genes de alta penetrância e forte correlação genótipo-fenótipo. Como conceito, pode ser completa (equivalente a 100%), incompleta ou variável. Penetrância incompleta refere-se a valores menores que 100%, quando a manifestação da doença não é observada em todos os indivíduos daquele genótipo. Penetrância variável define a diferentes níveis de penetrância entre famílias ou grupos étnicos.

B Expressividade

Enquanto a penetrância descreve a probabilidade da presença da doença em determinado genótipo, a expressividade mede as diferenças fenotípicas e clínicas do grau de apresentação da doença, ou a extensão em que determinado genótipo se expressa fenotipicamente.

Vários fatores afetam o grau de penetrância e expressividade, como idade, tipo de mutação, heterogeneidade genética, exposições ambientais e modificadores genéticos.

C Antecipação genética

Antecipação é o aumento da severidade da doença a cada geração sucessiva, com descendentes manifestando a desordem de forma mais grave e em idade mais precoce. Doenças que sofrem antecipação são tipicamente mais valorizadas nos indivíduos mais graves, e depois diagnosticadas nos pais ou avós daquele indivíduo.

D Padrões de herança

Os modos de herança descrevem a maneira pela qual uma característica genética se expressa em um indivíduo e na família. De forma geral, são classificados em Mendeliana e Não-Mendeliana. Em grande parte, doenças monogênicas (relacionadas a um único gene) tem padrão de herança Mendeliana, onde há uma estreita correlação entre genótipo e fenótipo. Nessas situações, o conhecimento do genótipo pode prever o desenvolvimento da doença, e portanto tem grande utilidade clínica. Em contraste, algumas doenças são causadas pelo efeito cumulativo e pela interação de várias alterações genéticas. Nessas doenças mais complexas – e mais comuns, fatores sociais e ambientais também interferem na relação genótipo-fenótipo. Apesar desse padrão genético pré-definido, várias doenças monogênicas violam as leis de herança mendeliana e tem menor concordância entre o genótipo e o fenótipo.

E Herança autossômica dominante

Em desordens autossômicas dominantes, uma mutação em uma das cópias do gene de um cromossomo autossômico causa a doença. Os

indivíduos afetados são assim usualmente heterozigotos para a mutação, e o risco de passar o alelo afetado para cada descendente é de 50%. Assim, se um dos pais é afetado, em média 50% dos descendentes serão heterozigotos (e portadores de doença) e outros 50% serão normais.

F Herança autossômica recessiva

Desordens autossômicas recessivas requerem a presença de mutação em ambos os alelos do gene - seja com mutação em heterozigose (duas mutações diferentes afetando o mesmo gene) ou em homozigose (a mesma mutação afetando os dois alelos do gene) – para se manifestarem. Portadores de mutações autossômicas recessivas em apenas um dos alelos são usualmente normais. Se um casal heterozigoto para mutação (apenas um dos alelos afetado) tem filhos, há 50% de chance de herança de um alelo normal e um afetado (descendente heterozigoto, normal, apenas portador), 25% de chance de herança de dois alelos normais e 25% de chance de herança de dois alelos mutados e, portanto, manifestação da doença.

1.4 CÂNCER E HEREDITARIEDADE

Aproximadamente 5-10% de todos os tumores malignos em adultos e 29% dos tumores infantis são hereditários, a maioria de maneira autossômica dominante, com penetrância incompleta. Esses tumores estão relacionados a mutações germinativas em genes envolvidos na carcinogênese, mais frequentemente em genes supressores de tumor (TESTA et al. 2013).

A natureza hereditária de alguns casos de câncer apenas foi amplamente entendida na segunda metade do século XX. A identificação clínica de famílias com forte predisposição para tumores é muito antiga (WARTHIN et al. 1913), mas foi a partir da metade do século passado que investigadores acumularam dados suficientes para descrever as síndromes de predisposição hereditária ao câncer, dentre elas: a polipose adenomatosa familiar (DUKES et al. 1955), a síndrome de Lynch (LYNCH et al. 1971), a síndrome de Li-Fraumeni (LI e FRAUMENI 1969a e b) e a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (LYNCH et al. 1971). Até o momento foram descritas mais de 100 síndromes hereditárias distintas ligadas ao câncer; aquelas de maior penetrância estão listadas na **Tabela 3** (NAGY et al. 2004).

As observações epidemiológicas inspiraram inúmeras atividades científicas nos anos 1990s, quando a tecnologia permitiu a descoberta dos genes responsáveis por algumas das síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Entretanto, naquela época, a evidência clínica

disponível para guiar a conduta nesses pacientes era limitada. Inúmeros estudos posteriores resultaram na definição do manejo ideal das famílias diagnosticadas e demonstraram o benefício de intervenções médicas proativas específicas para cada síndrome, incluindo estratégias de rastreamento intensivo e cirurgias redutoras de risco. Desta forma, os testes genéticos para as síndromes clássicas ganharam utilidade clínica seja por permitir a adoção de medidas modificadoras do risco de câncer, seja por facilitar o diagnóstico precoce ou seja por fornecer informações prognósticas ou preditivas de tratamento (ROBSON e OFFIT 2010).

Mais recentemente, novas tecnologias genômicas estenderam o conhecimento da predisposição hereditária ao câncer para além das síndromes clássicas. O acesso aos painéis de múltiplos genes e os estudos de associações genômicas (*genome-wide association studies – GWAS*) tem identificado um grande número de mutações em genes de penetrância baixa ou intermediária e de variantes genéticas que são, individualmente, relacionadas a incrementos limitados do risco. Nos últimos 5 anos, investigadores identificaram mutações de penetrância intermediária em 1,1-9,4% dos indivíduos testados (TUNG et al. 2016a). O cenário recente então nos leva a revisitar a discussão sobre como e quando a identificação de mutações deve interferir no manejo dos pacientes (OFFIT e GARBER 2008). Certamente, extrapolar as diretrizes elaboradas para indivíduos portadores de mutações de alta penetrância para indivíduos com mutações de penetrância intermediária ou baixa pode resultar em um dano substancial. Assim, o valor dos painéis de múltiplos genes permanece controverso pela

incerteza da força de associação entre algumas mutações e o desenvolvimento de câncer - validade clínica - e pela falta de evidência de melhores desfechos nos indivíduos diagnosticados - utilidade clínica (TUNG et al. 2016b). Apesar das limitações, inúmeros indivíduos tem-se submetido a painéis de múltiplos genes, incentivados pela vantagem econômica e pela – talvez inapropriada – sensação de segurança fornecida por este tipo de teste.

Tabela 3 - Principais Síndromes de Câncer Hereditário de Alta Penetrância.

Síndrome	MIM#	Gene (s)	Incidência	Penetrância
Síndrome de Lynch	114500	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, EPCAM</i>	1/400	90%
Síndrome de Li-Fraumeni	151623	<i>TP53</i>	Rara	90-95%
Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários	113705 600185	<i>BRCA1, BRCA2</i>	1/500 1/1.000	a ~85%
Polipose Juvenil	174900	<i>MADH4, BMPR1A</i>	1/100.000	90-100%
Neoplasia Endócrina Múltipla 1	151623 131100	<i>MEN1</i>	1/100.000	95%
Neoplasia Endócrina Múltipla 2	171400 162300	<i>RET</i>	1/30.000	70-100%
Peutz-Jeghers	175200	<i>LKB1 (STK11)</i>	1/200.000	95-100%
Von Hippel-Lindau	193300	<i>VHL</i>	1/36.000	90-95%
Síndrome de Cowden	158350	<i>PTEN</i>	1/200.000	90-95%
Polipose Adenomatosa Familiar	175100	<i>APC</i>	1/5.000 1/10.000	a ~100%

1.4.1 Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético segue uma rotina normatizada pela Sociedade Americana de Aconselhamento Genético (RILEY et al. 2012) e é dividido em 2 fases: aconselhamento pré-teste, quando o risco de câncer é estimado e o leque de diagnósticos diferenciais construído, e aconselhamento pós-teste, quando o manejo dos indivíduos é definido após o resultado do teste genético. A dinâmica do aconselhamento deve se desenvolver com a participação de uma equipe multidisciplinar que inclui oncologista clínico e cirurgião oncológico, oncogeneticista, suporte de laboratório de patologia e biologia molecular, além de suporte psicológico para gerenciar o impacto psicossocial da informação genética.

Devem ser submetidas a aconselhamento genético as famílias com fenótipo compatível com predisposição hereditária ao câncer: diagnósticos de câncer em idade precoce, múltiplos tumores primários ou tumores bilaterais, diagnósticos recorrentes de um mesmo tumor ou de tumores relacionados, acometimento de múltiplas gerações.

No aconselhamento pré-teste, é coletada uma ampla e detalhada história pessoal e familiar, com a construção de heredogramas de pelo menos 3 gerações. Fatores de risco ambientais para câncer, localização anatômica, tipo histológico e subtipos específicos dos tumores diagnosticados (de preferência com laudos histopatológicos confirmatórios), idade de apresentação e desfecho são cuidadosamente incluídos na anamnese. A avaliação tenta reconhecer na família critérios clínicos para as síndromes de câncer hereditário, determinando a necessidade de testes

moleculares para confirmação diagnóstica. Nos casos em que o teste genético é recomendado, são esclarecidos os motivos para a realização do teste, as possibilidades de resultados (positivo, negativo ou de significado incerto), os aspectos técnicos de acurácia e as implicações do resultado no manejo clínico nos riscos e no prognóstico do câncer.

Com o resultado da investigação molecular, inicia-se o aconselhamento genético pós-teste. Caso o teste genético confirme a hipótese clínica, são adotadas as recomendações internacionalmente aceitas de rastreamento e manejo específicas para cada diagnóstico. Caso o teste negue a hipótese clínica principal, uma sequência de investigação é por vezes conduzida, a depender dos diagnósticos diferenciais. Nos pacientes em que a profunda análise clínica e molecular não esclarece o fenótipo sugestivo de predisposição hereditária, são discutidas as possíveis causas como acurácia limitada dos testes moleculares ou desconhecimento médico da síndrome que acomete a família. Esses indivíduos tem seus riscos de câncer estimados por fatores clínicos e familiares e são mantidos sob acompanhamento diferenciado em relação à população geral.

1.4.2 Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer

Dentre as várias síndromes de predisposição hereditária descritas, duas se destacam para os objetivos deste trabalho: a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários e a Síndrome de Li-Fraumeni.

➤ **Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários**

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (*Hereditary Breast-Ovarian Cancer*, HBOC; OMIM #604370 e #612555), inicialmente descrita em 1971, é causada por mutações germinativas deletérias nos genes *BRCA1* (*breast cancer type 1 susceptibility gene*) ou *BRCA2* (*breast cancer type 2 susceptibility protein*) e determina uma predisposição aumentada para câncer de mama, ovário, trompas de Falópio e câncer de peritônio em mulheres e câncer de mama em homens. Há associação também, em menor grau, com câncer de pâncreas, câncer de próstata em idade precoce e, para mutações em *BRCA2*, com melanoma. Mutações nos genes *BRCA* exibem um padrão autossômico dominante de transmissão e correspondem a 5-10% do total de casos de câncer de mama. Nos últimos 20 anos, houve um grande progresso no entendimento da HBOC (**Quadro 1**).

Quadro 1- Marcos no entendimento da HBOC nos últimos 20 anos

1971	Henry Lynch associou pela primeira vez o câncer de mama e ovário hereditários numa mesma família.
1990	Mary-Claire King demonstrou que um gene no cromossomo 17 poderia ser responsável pelo câncer de mama em algumas famílias.
1994	Larry Norton, Mark Skolnock e colaboradores identificaram o gene <i>BRCA1</i> no cromossomo 17.
1996	Pesquisadores do Reino Unido identificaram o gene <i>BRCA2</i> .
2001	Investigadores alemães sugeriram que a mastectomia preventiva seria altamente protetora em portadores e mutação em <i>BRCA</i> .
2002	Kenneth Offit e Noah Kauff documentaram prospectivamente os efeitos da ooforectomia redutora de risco em indivíduos portadores de mutações em <i>BRCA</i> .
2005	Mark Robson mostrou que cirurgia conservadora e radioterapia são seguras no manejo do câncer de mama relacionado a mutações em <i>BRCA</i> .
2006	Geneticistas do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center documentam o papel do diagnóstico pré-implantação na prevenção da transmissão de mutações em <i>BRCA</i> .
2010	Susan Domchek da Universidade da Pensilvânia demonstra que a ooforectomia preventiva reduz a mortalidade em mulheres com mutações em <i>BRCA</i> .
2013	Kenneth Offit e colaboradores definem modificadores genéticos dos genes <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> .

A ***BRCA1*e*BRCA2*: Estrutura e função**

O gene *BRCA1* está localizado no cromossomo 17 (17q21.31), ocupa mais de 80kb do DNA genômico e codifica um transcrito de 7,8-kb composto de 24 exons codificantes. O produto do gene, a proteína BRCA1, tem 220-kd e 1863 aminoácidos. A BRCA1 normalmente se localiza no núcleo e contém vários domínios funcionais incluindo o domínio RING amino-terminal que tem atividade de ubiquitina-ligase (que catalisa a ubiquitinação proteica) e o domínio BRCT na região C-terminal que facilita a ligação fosfo-proteica (**Figura 4**). Várias mutações em BRCA1 associadas a tumores hereditários são encontradas nos domínios RING e BRCT, indicando a participação dos mesmos na supressão de tumores.

O gene *BRCA2* localiza-se no cromossomo 13 (13q13.1) e codifica um transcrito de 10,4-kb composto de 27 exons. A proteína BRCA2 tem 380-kd e 3418 aminoácidos e liga-se principalmente à proteína RAD51 por oito motivos de 30-40 resíduos no éxon 11 (**Figura 4**) para exercer sua função. Assim como a proteína BRCA1, a BRCA2 está presente em todas células do corpo.

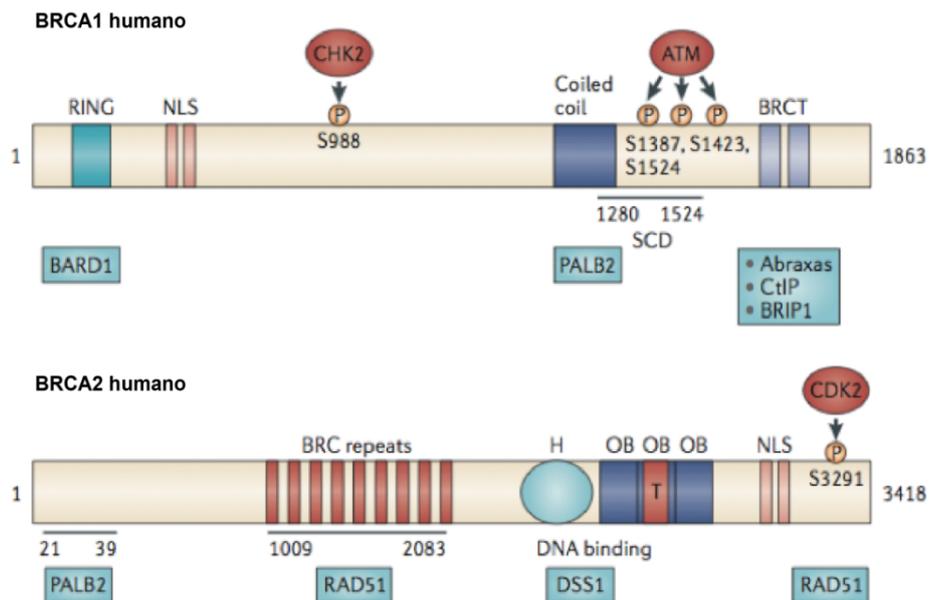
As proteínas BRCA1 e BRCA2 participam de uma via comum de proteção genômica, o que justifica o fenótipo similar de predisposição quase específica a câncer de mama e ovário associado a mutações nestes genes. Ambas as proteínas contribuem para a recombinação homóloga (HR), o principal mecanismo de reparo do DNA em células em proliferação, que executa um reparo de alta fidelidade principalmente de quebras de duplas fitas do DNA associadas a replicação (DSBs). As DSBs são a forma mais grave de dano ao DNA e ocorrem como produtos da replicação ou durante a exposição a radiação ionizante e outros compostos genotóxicos. Na ausência de uma via intacta de HR, as DSBs resultam em rearranjos cromossômicos e instabilidade genômica.

Um dos componentes da manutenção da integridade genômica é mediado por uma rede de sinalização intracelular (DNA damage response, DDR) que é ativada em resposta ao estresse genotóxico (**Figura 5**). A DDR para DSBs envolve sensores que detectam os pontos de quebra, efetores que executam o reparo e mediadores que facilitam a interação entre sensores e efetores. A DDR também ativa *checkpoints* que retardam a célula antes ou durante a replicação (G1/S ou intra-S) ou antes da divisão

(G2/M) para fornecer o tempo para o reparo do DNA e garantir que o erro não seja transmitido à geração subsequente de células (ROY et al. 2012).

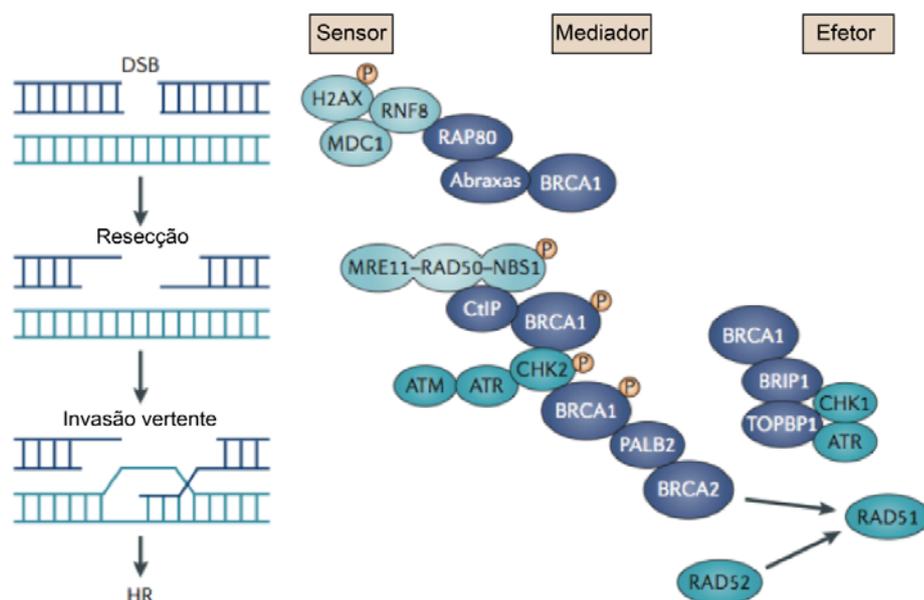
A HR repara as DSBs nas fases S e G2 do ciclo celular, quando a cromátide irmã serve de molde para o reparo. A proteção do genoma por HR envolve as quinases ATM e ATR, que reconhecem o dano, a sinalização por CHEK2 e BRCA1 e o início do reparo pelos efetores BRCA2 e RAD51. Há vários facilitadores desse processo, como PALB2 e BRIP1. Cada um desses genes predispõe ao câncer de mama e de ovário quando mutados, o que sugere que a via BRCA1-BRCA2-HR realmente suprime a tumorigênese (ROY et al. 2012).

A função primordial do gene *BRCA2* é a HR. O gene *BRCA1* tem múltiplas outras atividades além da HR, como a interação com supressores tumorais, proteínas de reparo do DNA e reguladores do ciclo celular, participação na recombinação não homóloga (*non-homologous end-joining*, NHE) e no anelamento de fitas simples de DNA (*single-strand annealing*, SSA). A perda da função das proteínas BRCA1 leva a defeitos no reparo do DNA, na transcrição, na duplicação do centrôssomo, na regulação do *checkpoint* G2/M, no *checkpoint* do fuso e dano cromossômico. Células sem BRCA2 são deficientes para o reparo de DSBs.



Fonte: Adaptado de ROY et al. (2012).

Figura 4 - Estrutura dos genes *BRCA1* e *BRCA2* com seus domínios de ligação.



Fonte: Adaptado de ROY et al. (2012).

Figura 5 - Papel dos genes *BRCA1* e *BRCA2* nos mecanismos moleculares da resposta ao dano do DNA (DDR).

B O fenótipo da HBOC

Mutações nos genes *BRCA* tem uma elevada penetrância, mas há uma expressiva variação no risco reportado de câncer em portadores de mutação de *BRCA* na literatura por diferenças nas populações estudadas, nos desenhos dos estudos e nas análises. Estima-se que, entre os pacientes com mutação em *BRCA1*, o risco acumulado de câncer de mama até os 80 anos é de 67% e de câncer de ovário é de 45%. Entre os pacientes com mutação em *BRCA2*, esse risco médio estimado é de 66% e 12%, respectivamente (HARTMANN et al. 2016). Após o diagnóstico de câncer de mama, portadores de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* também tem um risco significativo de tumores contralaterais, estimado em 83% até 70 anos para *BRCA1* e 62% até 70 anos para *BRCA2* (MAVADDAT et al. 2012). Homens também tem risco vital aumentado de câncer de mama, alcançando 1% entre os mutados em *BRCA1* e 7% entre aqueles com mutação em *BRCA2*, enquanto que o risco de câncer de mama masculino na população geral é 0,1% (TAI et al. 2007).

Algumas particularidades histopatológicas e moleculares tem sido reportadas em tumores relacionados a mutações nos genes *BRCA1/2*. Cerca de 70% dos cânceres de mama em pacientes com mutação em *BRCA1* são de alto grau e sem expressão de receptores hormonais ou de Her2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), ou triplo negativos (MAVADDAT et al. 2012). Em uma grande série de casos recém publicada de câncer de mama triplo negativo, independente da história familiar, 8,5% das pacientes apresentavam mutações germinativas em *BRCA1* (COUCH et

al. 2015). Uma metanálise recente incluindo 12 estudos com 2533 pacientes com câncer de mama mostrou que mulheres com tumores triplo negativos tem maior risco (RR 5,65, IC 95% 4,15-7,69) de mutação em *BRCA1* em relação àquelas com tumores não triplo negativos (TUN et al. 2014). Em contraste, os tumores de mama dos portadores de mutações em *BRCA2* se assemelham ao da população geral: 77% tem receptores hormonais positivos e apenas 16% são triplo negativos (MAVADDAT et al. 2012). Os tumores de ovário tipicamente ocorrem mais precocemente e com maior frequência para as mutações em *BRCA1* que em *BRCA2*; a histologia predominante é a serosa para mutações em quaisquer dos dois genes, embora carcinomas endometrióides e de células claras também tenham sido reportados. A evidência do impacto de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* no prognóstico do câncer de mama é inconsistente, mas pacientes com câncer de ovário parecem ter desfechos mais favoráveis de sobrevida se portadoras de mutações em *BRCA1/2* em relação às não mutadas.

Outras malignidades se associam ao espectro tumoral da HBOC. Mutações germinativas em *BRCA1/2* tem sido associadas a um maior risco de câncer de próstata. Em particular, mutações em *BRCA2* aumentam 2-6 vezes o risco. Um grande coorte espanhol recente (n=2019) evidenciou que o grupo de pacientes com mutações em *BRCA1/2* tem taxas significativamente maiores de tumores de próstata agressivos (escore de Gleason ≥ 8), envolvimento linfonodal e metástases à distância em relação a pacientes não mutados. Além disso, a sobrevida causa-específica foi

significativamente menor em pacientes mutados (sobrevida mediana 8,6 anos vs 15,7 anos, $p=0,015$) (CASTRO et al. 2013).

Mutações em *BRCA1/2* também se associam inequivocamente a um maior risco de câncer de pâncreas, embora o risco absoluto permaneça pequeno. Em portadores de mutações em *BRCA1*, o risco de câncer de pâncreas até 70 anos é de 1,16% em homens (IC 95% 0,83-1,61%) e de 1,26% em mulheres (IC 95% 0,92-1,72%), correspondendo a um risco relativo de 2 (THOMPSON e EASTON 2002). Para pacientes com mutação em *BRCA2*, o risco de câncer de pâncreas até 70 anos é de 2,1% (IC 95% 1,2-3%) em homens e 1,5% (IC 95% 0,9-2,1%) em mulheres, com risco relativo combinado de 3,51 (IC 95% 1,87-6,58). Em uma análise de pacientes com câncer de pâncreas familiar (pelo menos 3 membros com câncer de pâncreas, pelo menos 2 parentes de primeiro grau), mutações em *BRCA2* foram identificadas em 17% dos casos (MURPHY et al. 2002).

A avaliação de 490 famílias com mutações germinativas em *BRCA1/2* também evidenciou um maior risco de melanoma ocular em indivíduos com mutação em *BRCA2* (RR 99,4, IC 95% 11,1-359,8) (MORAN 2012). Há relatos também de risco aumentado para câncer de estômago e laringe (ROY et al. 2012).

Alguns aspectos do fenótipo da HBOC ainda não foram bem esclarecidos. O risco de câncer observado em portadores *BRCA* mutado é maior naqueles com história familiar positiva em relação àqueles sem história familiar, mas permanece incerto se a penetrância na HBOC está relacionada apenas ao tipo de mutação identificada na família ou se fatores

adicionais, genéticos ou ambientais, interferem na expressão da doença (REBBECK et al. 2015). Também não há uma explicação pronta na literatura para a ocorrência preferencial dos tumores nos tecidos da mama e do ovário, nem para a maior frequência de tumores de mama triplo negativos em pacientes com mutações germinativas de *BRCA1*.

C Diagnóstico: Critérios Clínicos

O *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN (2016) recomenda que indivíduos de uma família com mutação deletéria em *BRCA1/2* já identificada devem ser submetidos ao teste genético. Nos indivíduos sem mutação familiar conhecida, a indicação do teste genético deve seguir as recomendações do **Quadro 6**. A maioria das diretrizes adota um limiar de 10% na probabilidade de mutação para indicar a realização do teste genético (NELSON et al. 2014).

Sempre que possível, o teste genético deve ser realizado no membro da família onde mais provavelmente encontraremos uma variante germinativa patogênica para *BRCA1/2*, e que portanto aparentemente tem a menor possibilidade de ter tumores esporádicos. O teste é mais informativo quando o indivíduo já teve diagnóstico de um tumor maligno relacionado à HBOC, particularmente câncer de mama e/ou ovário, especialmente se o câncer de mama ocorreu em idade precoce (<50 anos). Se os parentes afetados já faleceram ou se recusam a realizar o teste genético, os indivíduos sem história pessoal de câncer (apenas com história familiar que preenche os critérios clínicos para HBOC) devem ser submetidos ao teste

com o esclarecimento de que a falha em detectar uma variante patogênica não elimina a possibilidade da mutação germinativa em *BRCA1/2* estar presente na família.

D Diagnóstico Molecular de HBOC

Mais de 1200 mutações patogênicas tem sido identificadas em *BRCA1*, e mais de 1400 em *BRCA2*, a maioria acometendo apenas algumas famílias e um pequeno número repetidamente identificado em algumas populações (Clinvar). Mutações germinativas fundadoras como a c.68_69delAG (*BRCA1*), a c.5266dupC (*BRCA1*) e a c.5946delT (*BRCA2*) foram descritas em judeus Ashkenazi; a c.156_157insAlu (*BRCA2*) em Portugal e a999del5 (*BRCA2*) na Islândia.

A maioria das variantes patogênicas em *BRCA1* são *frameshift* e resultam em ausência ou perda de função da proteína. A maioria das mutações patogênicas em *BRCA2* consistem em deleções, *frameshift*, inserções, ou variantes *nonsense* que levam a uma proteína truncada e com perda de função (Clinvar 2016).

Para a análise molecular dos genes *BRCA1/2*, os testes disponíveis são: análise direcionada para variantes específicas, análise por sequenciamento e análise de deleções/duplicações. A análise direcionada para variantes específicas pode ser realizada quando já se conhece a mutação familiar ou em indivíduos com antecedentes étnicos específicos, como o ancestral judeu Ashkenazi. Cerca de 1 em cada 40 destes judeus tem 1 das 3 mutações fundadoras descritas (STRUEWING et al. 1997). A análise por sequenciamento detecta variantes *splice*, *nonsense*, *missense* e

pequenas deleções/inserções intragênicas, mas tipicamente não detecta deleções/duplicações de exons ou de todo o gene. A análise de deleções/duplicações identifica alterações que não são vistas no sequenciamento (até 20% dos casos de HBOC) e pode ser realizada por PCR quantitativo, long-range-PCR, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) e *microarray* cromossômico.

Quadro 2 - Critérios clínicos para investigação molecular da Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC).

Critérios Clínicos para Indicação de Teste Genético para <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
<p>História pessoal de câncer de mama e pelo menos 1 critério: Sexo masculino Idade ≤ 45 anos Idade ≤ 50 anos e: pelo menos 1 parente próximo com câncer de mama em qualquer idade (ou história familiar limitada), pelo menos 1 parente próximo com câncer de pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥7). Idade ≤ 60 anos com tumor triplo negativo Qualquer idade e: pelo menos 1 parente próximo com câncer de mama antes de 50 anos; pelo menos 2 parentes próximos com câncer de mama em qualquer idade; pelo menos 1 parente próximo com carcinoma de ovário em qualquer idade; pelo menos 2 parentes próximos com câncer de pâncreas e/ou próstata (escore de Gleason ≥7) em qualquer idade; parente próximo com câncer de mama masculino.</p>
<p>História pessoal de câncer de ovário em qualquer idade.</p>
<p>História pessoal de câncer de próstata (escore de Gleason ≥7) OU de pâncreas em qualquer idade e: pelo menos 1 parente próximo com câncer de ovário em qualquer idade ou câncer de mama ≤ 50 anos ou pelo menos 2 parentes próximos com câncer de mama, pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥7) em qualquer idade.</p>

Fonte: adaptado de NCCN (2016)

➤ **Manejo dos Pacientes Portadores de HBOC**

A Cirurgias Redutoras de Risco

A primeira diretriz publicada para o manejo de pacientes com HBOC, em 1997, afirmava que a evidência era insuficiente para a recomendação contra ou a favor da mastectomia ou da ooforectomia profiláticas (BURKE et al. 1997).

Desde aquele ano, análises retrospectivas com seguimento mediano de 13-14 anos tem indicado que a mastectomia bilateral redutora de risco reduz o risco de câncer de mama em pelo menos 90%. Estudos prospectivos pequenos com seguimento mais breve confirmam essa proteção (HARTMANN et al. 1999, 2001; MEIJERSA-HEIJBOER et al. 2001; REBBECK et al. 2004). Atualmente, as diretrizes do NCCN (2016) colocam a mastectomia redutora de risco como uma opção a ser discutida individualmente, considerando o grau de proteção, as opções de reconstrução e os riscos.

O benefício da mastectomia contralateral em portadores de mutação germinativa em *BRCA1/2* e câncer de mama unilateral vem se mostrando consistente. Em uma análise retrospectiva de 390 pacientes com câncer de mama inicial relacionado a mutações em *BRCA1/2* com seguimento de 20 anos, a mastectomia contralateral foi associada a uma redução de 48% no risco de morte por câncer de mama (HR 0,52, IC 95% 0,29-0,93) (METCALFE et al. 2014). Um estudo prospectivo (n=583) com seguimento mediano de 11,4 anos também demonstrou uma redução significativa de mortalidade no grupo submetido a cirurgia (HR 0,49, IC 95% 0,29-0,82). O

benefício foi especialmente visto em pacientes jovens (<40 anos), com tumores bem diferenciados (grau 1 ou 2) e/ou não triplo negativos e em pacientes não submetidas a quimioterapia adjuvante (HEEMSKERK-GERRITSEN et al. 2015).

Vários estudos de eficácia e uma metanálise demonstraram que a salpingo-ooforectomia (SOB) reduz o risco de câncer de ovário em aproximadamente 80% entre portadoras de mutação em *BRCA1/2* (REBBECK et al. 2009). Além disso, quando a SOB é realizada antes da menopausa, há também uma redução significativa, de cerca de 50%, no risco de câncer de mama (HARTMANN et al. 2016). O efeito da SOB sobre a mortalidade foi investigado no estudo PROSE (Prevention and Observation of Surgical Endpoints). O grupo submetido a cirurgia teve uma menor mortalidade por todas as causas (HR 0,40, IC 95% 0,26-0,61), menor mortalidade específica por câncer de mama (HR 0,44, IC 95% 0,26-0,76) e menor mortalidade específica por câncer de ovário (HR 0,21, IC 95% 0,06-0,80) (DOMCHEK et al. 2010). A recomendação atual é que a SOB deve ser realizada em todas as pacientes com variante patogênica de *BRCA1/2* entre 35 e 40 anos após construção familiar (HARTMANN et al. 2016; NCCN 2016). Considerando o diagnóstico tipicamente 8-10 anos depois de câncer de ovário relacionado a mutações em *BRCA2*, para estas pacientes a SOB pode ser realizada até 40-45 anos se maximizada a proteção para mama (mastectomia bilateral). Durante o aconselhamento, a discussão sobre SOB deve incluir o plano familiar reprodutivo, o grau de proteção para câncer de mama e ovário, as consequências e o manejo dos sintomas relacionados à

menopausa precoce. A salpingectomia bilateral não é recomendada fora de estudos clínicos.

B Quimioprevenção

Estudos placebo-controlados envolvendo mulheres com incrementos variados no risco de câncer de mama tem demonstrado um efeito protetor do uso de moduladores do receptor estrogênico ou de inibidores da aromatase para o desenvolvimento de câncer de mama com positividade para receptores hormonais (NELSON et al. 2014). Entretanto, a literatura é muito limitada acerca do uso desses agentes em pacientes com mutações em BRCA. Os únicos dados prospectivos são do estudo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Trial* (KING et al. 2001), em que 288 mulheres com câncer de mama foram submetidas a estudo molecular: 8 eram portadoras de mutações germinativas em *BRCA1* e 11 em *BRCA2*. O *hazard ratio* (HR) para o desenvolvimento de câncer de mama nas que receberam tamoxifeno foi 1,67 (IC 95% 0,32-10,7) para aquelas com mutação em *BRCA1* e 0,38 (IC 95% 0,06-1,56) para as portadoras de mutação em *BRCA2*. A interpretação desses resultados é delicada pelo pequeno número de pacientes, mas há coerência no dado de maior proteção para *BRCA2*, quando 77% dos tumores de mama expressam receptores de estrógeno (MAVADDAT et al. 2012). Permanece a incerteza sobre o efeito de prevenção primária do tamoxifeno nas pacientes com *BRCA1* mutado, nas quais 75-80% dos tumores são negativos para receptores hormonais (MAVADDAT et al. 2012). Assim, a recomendação do uso de tamoxifeno

como prevenção primária é controversa, principalmente para portadoras de mutações em *BRCA1*. Na população com mutação em *BRCA2*, é uma estratégia opcional.

Pacientes com mutação em *BRCA1/2* que tiveram diagnóstico de câncer de mama e tem tecido mamário contralateral intacto, sem ooforectomia ou quimioprevenção, tem um risco estimado de 40% para câncer de mama contralateral em 10 anos (METCALFE et al. 2004). Estudos de caso-controle do *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group* reportaram que tamoxifeno protegeu contra câncer de mama contralateral com OR de 0,38 (IC 95% 0,19-0,74) a 0,50 (IC 95% 0,30-0,85) entre mutadas em *BRCA1* e 0,42 (IC 95% 0,17-1,02) a 0,63 (IC 95% 0,20-1,50) entre as portadoras de mutação em *BRCA2* (GRONWALD et al. 2006). Não há dados sobre o efeito protetor do tamoxifeno em pacientes submetidas a ooforectomia, que é uma conduta padrão atualmente.

Não há dados controlados e randomizados sobre o uso de contraceptivos orais para proteção de câncer de ovário. Estudos de caso-controle tem demonstrado uma redução de 45-50% no risco de câncer de ovários em portadoras de mutação em *BRCA1* e 60% em portadores de mutação em *BRCA2* (NAROD et al. 1998; MCLAUGHLIN et al. 2007). Metanálises não demonstraram uma associação significativa entre o uso de anticoncepcionais e o risco de câncer de mama entre mulheres de alto risco (MOORMAN et al. 2013).

C Rastreamento de tumores na HBOC

As recomendações atuais de rastreamento na HBOC estão resumidas no **Quadro 3**(NCCN 2016).

Não há dados sobre redução de mortalidade no rastreamento com mamografia (MMG) na população com HBOC. A ressonância magnética das mamas (RNM) tem aproximadamente o dobro de sensibilidade, mas também não há dados disponíveis de comparação entre MMG e RNM nem do impacto deste último método na mortalidade (HARTMANN et al. 2016).

O NCCN não considera o rastreamento para câncer de ovário como uma alternativa aceitável à SOB em pacientes com HBOC pois a ultrassonografia transvaginal (USTV) e a dosagem de CA125 não de mostraram suficientemente sensíveis ou específicas (HARTMANN et al. 2016; NCCN 2016).

Quadro 3 - Rastreamento de tumores em pacientes com diagnóstico de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBO).

Mulheres	
Câncer de mama	Auto-exame da mama a partir dos 18 anos RNM das mamas anual entre 25-29 anos MMG e RNM das mamas anual (alternadas) entre 30-75 anos Individualizar o manejo em pacientes >75 anos Discutir a opção de mastectomia redutora de risco
Câncer de ovário	Recomendada SOB entre 35-40 anos e após prole constituída
Câncer de pâncreas	Sem recomendações específicas
Melanoma	Sem recomendações específicas
Outros	Educação sobre sinais e sintomas de câncer
Homens	
Câncer de mama	Auto-exame a partir de 35 anos Exame clínico anual a partir de 35 anos
Câncer de próstata	Rastreamento a partir de 40 anos para portadores de mutação em <i>BRCA2</i> Considerar rastreamento para portadores de mutação em <i>BRCA1</i>
Câncer de pâncreas	Sem recomendações específicas
Melanoma	Sem recomendações específicas
Outros	Educação sobre sinais e sintomas de câncer

Fonte – Adaptado de NCCN (2016)

D Tratamento oncológico em pacientes com diagnóstico de HBOC.

Tumores malignos BRCA-deficientes tem uma habilidade bastante limitada de reparar as DSBs induzidos por platinas, o que confere uma sensibilidade diferenciada a essa classe de drogas. O câncer de mama triplo negativo, um subtipo frequente nas mutações germinativas em *BRCA1*, mesmo quando esporádico compartilha características clínicas e moleculares com os tumores associados a *BRCA1*, incluindo o defeito de reparo do DNA (por mutações em outros genes envolvidos nessa via ou por

silenciamento do *BRCA1* induzido por metilação). Para tumores triplo negativos da mama, estudos mostram um aumento significativo da resposta patológica completa quando a carboplatina é incorporada ao protocolo de neoadjuvância. No entanto, ainda é incerto se essa melhor resposta patológica se correlaciona com melhores desfechos em portadores de variantes patogênicas de *BRCA1/2* e por isso, pelo menos até o momento, a inclusão de platina na neoadjuvância de tumores triplo negativos não é uma conduta padrão (SPARANO et al. 2015). Em pacientes com mutação germinativa em *BRCA1/2* e câncer de ovário, estudos retrospectivos tem correlacionado um melhor prognóstico, incluindo melhor sobrevida livre de progressão, melhor sobrevida global, melhores taxas de resposta parcial e completa e maiores intervalos livres de tratamento, ao tratamento com regimes contendo platinas. Também tem sido relatado que nessas pacientes há uma facilidade maior de recuperar a sensibilidade a platina mesmo após o desenvolvimento de resistência. Aliás, não há dados confirmando que a definição de resistência a platina usada para a população geral – intervalo de 6 meses livre de platina – pode ser aplicada para a população com mutação em *BRCA1/2*. Assim, provavelmente devemos ser menos conservadores com o conceito de resistência a platina na abordagem terapêutica das pacientes *BRCA1/2* mutadas com câncer de ovário (TAN e KAYE 2015).

Em células deficientes para a HR por mutações patogênicas em *BRCA1/2*, a inibição da enzima *poly(ADP-ribose) polymerase* (PARP, que realiza o reparo de quebras de fitas simples de DNA por *base excision*

repair) resulta em DSBs reparados por vias de baixa fidelidade (*nonhomologous end joining*). Assim, tratamentos que inibem as PARP em células HR deficientes levam a um acúmulo de dano ao DNA que resulta em catástrofe mitótica e morte celular – a chamada letalidade sintética. O primeiro inibidor de PARP (PARPi), olaparibe, está aprovado pelas autoridades regulatórias nos Estados Unidos e na Europa e aguarda aprovação no Brasil por conferir um benefício estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão para pacientes resistentes a platina (como linha de tratamento após pelo menos 3 linhas anteriores) ou sensíveis a platina (como terapia de manutenção) (TAN e KAYE 2015). Assim, além do papel consolidado para aconselhamento genético, o diagnóstico de HBOC traz atualmente um valor preditivo de resposta a terapias disponíveis, especialmente em pacientes com câncer de ovário, contribuindo de forma definitiva na abordagem terapêutica desses tumores.

➤ **Síndrome de Li-Fraumeni**

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS; OMIM #151623) é considerada um paradigma para o estudo de susceptibilidade hereditária ao câncer (NICHOLS e MALKIN 2015). É uma síndrome rara, provavelmente subdiagnosticada, autossômica dominante, de alta penetrância e relacionada a um risco significativamente maior de tumores malignos em idade mais precoce que na população geral.

A LFS foi inicialmente descrita pelos investigadores Dr Frederick Li e Dr Joseph F. Fraumeni (1969a, 1969b) com base na análise retrospectiva de

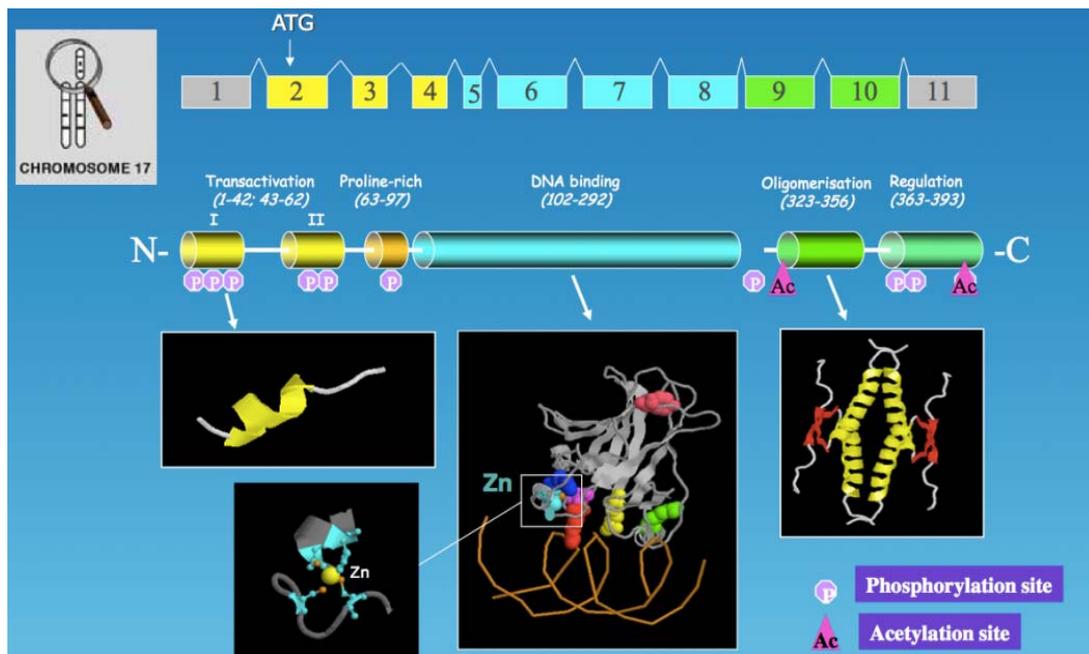
280 prontuários médicos e 418 certificados de óbito de crianças norte americanas diagnosticadas com rabdomyossarcoma. Os pesquisadores verificaram a ocorrência elevada de diversos tipos de câncer e de tumores metacrônicos em gerações antecedentes de primeiro ou segundo grau das famílias avaliadas, bem acima do esperado por determinação do acaso. Além de sarcomas de partes moles e de câncer de mama na pré-menopausa, tumores de pulmão, pele, pâncreas, córtex adrenal, sistema nervoso central e leucemias também foram observados. LI e FRAUMENI (1969a e b) sugeriram que essas famílias representavam uma síndrome de câncer familiar com padrão de transmissão autossômico dominante. Com base na análise prospectiva de 24 famílias, os pesquisadores definiram o fenótipo clássico da LFS: probando com sarcoma antes de 45 anos, com parente de primeiro grau com qualquer câncer antes de 45 anos e outro parente de primeiro ou segundo grau com qualquer câncer antes de 45 anos ou sarcoma em qualquer idade (LI et al. 1988).

Em 1990, a observação de que o gene *TP53* estava inativado nas formas esporádicas de vários tumores associados à LFS levou à hipótese e sem seguida à associação definitiva entre a LFS e mutações germinativas no gene *TP53* (MALKIN et al. 1990; SRIVASTAVA et al. 1990). Até o momento não há nenhum outro gene comprovadamente relacionado à LFS.

A O gene *TP53*: história, estrutura e função

A primeira descrição do gene *TP53* foi em 1979. Os primeiros 10 anos após sua descoberta foram marcados pelo entendimento de que não se tratava de um oncogene, mas sim de um gene supressor de tumor. A segunda década de pesquisa foi dedicada a entender as funções básicas da proteína p53. Na terceira década após sua descoberta, novas funções foram descritas, incluindo a regulação de vias metabólicas e de citocinas envolvidas na implantação do embrião. Espera-se que a quarta década possa fazer do *TP53* um alvo na terapia oncológica (LEVINE et al. 2009) (**Quadro 4**).

O gene *TP53*, localizado no cromossomo 17p13.1, tem tamanho de aproximadamente 20kb, é chamado de “guardião do genoma humano” e expressa um transcrito de RNAm de 2,8kb que codifica uma proteína de 393 aminoácidos denominada p53. O gene é composto por onze éxons, sendo o primeiro deles não codificante. A sequência codificante contém cinco domínios, cada um deles responsável por funções específicas (**Figura 6**). O domínio amino-terminal (aminoácidos 1 a 62) é o domínio de transativação, no qual se encontra o sítio de ligação à proteína *MDM2*. É seguido por um domínio rico em resíduos de prolina (aminoácidos 63 a 97) e pela região central da p53 (aminoácidos 102 a 292), que abriga o domínio de ligação ao DNA. O domínio de oligomerização (aminoácidos 323 a 356) é fundamental na configuração espacial da proteína p53 e responsável pela multimerização da proteína, que se unirá em tetrâmeros. O domínio final (aminoácidos 363 a 393) é o de regulação (PETIJEAN et al. 2007).



Fonte: PETIJEAN et al. (2016)

Figura 6 - Estrutura e domínios de ligação do gene *TP53*

A proteína p53 tem um papel fundamental na regulação do ciclo celular e na manutenção da homeostase. Após um dano ao DNA por fatores de estresse como hipóxia, ativação de oncogenes, ruptura de microtúbulos, alterações oxidativas ou depleção de nucleotídeos (MALKIN et al. 2015), a p53 é ativada. Através do controle transcricional (ativação ou repressão de genes específicos) ou da formação de complexos com outras proteínas, a p53 determina então (1) a parada no ciclo celular em G1 ou G2/M, para possibilitar o reparo do DNA, ou (2) a indução da apoptose. A resposta da p53 frente à agressão, ou seja, se induzirá a parada do ciclo celular ou a apoptose, depende da natureza e da amplitude do estresse ocorrido, assim como do tecido em que a célula se encontra e do seu nível de diferenciação celular. A habilidade de parar o ciclo celular, função regulatória chave, ocorre com a ativação da via RB; o reparo do DNA se dá principalmente por

ativação de genes *downstream* (por exemplo *CDKN1A*, *MDM2*, *GADD45A*, *Bax*, *IGRBP1*, ciclina G1, ciclina G2). A p53 induz a apoptose pela sinalização direta de uma molécula sensor que confirma o dano e inicia o processo ou por vias não transcricionais: a proteína p53 se liga no citoplasma a membros da família de proteínas Bcl2, reguladoras da apoptose, e assim contribui diretamente para a permeabilização da membrana mitocondrial, liberação de citocromo C e apoptose (GREEN et al. 2009).

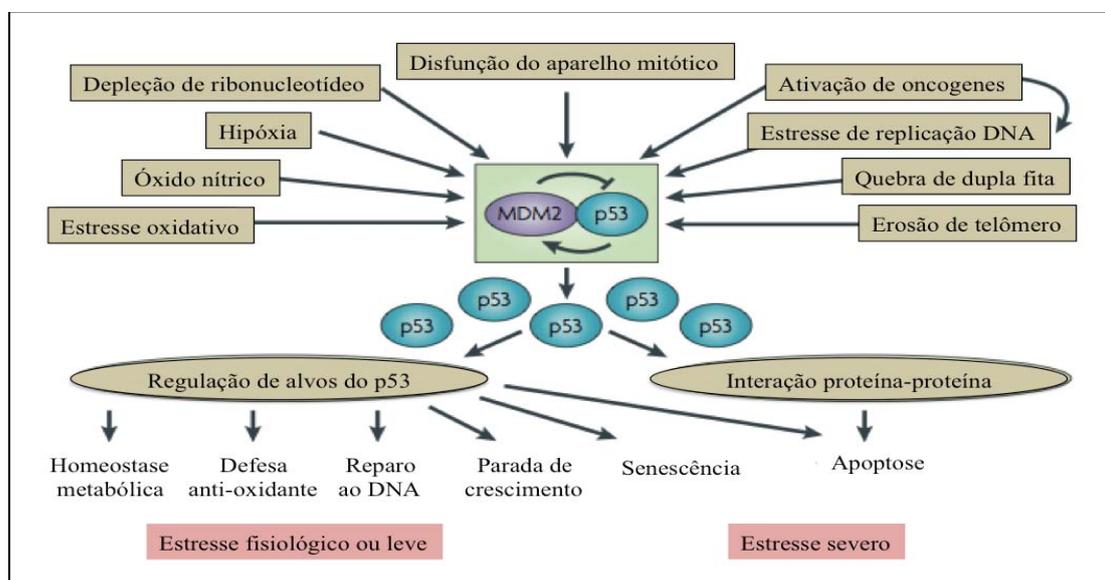
Quadro 4 - Os primeiros 30 anos após a identificação do gene *TP53*

Linha do Tempo: os primeiros 30 anos de p53	
1979	Primeira descrição da p53
1983	Primeira clonagem da p53
1984	Descrição de atividade de oncogene do p53 clonado; (1984-1988): demonstração que p53 é inativada em células tumorais
1988	Validação do sequenciamento murino do p53 selvagem
1989	Demonstração que p53 é um supressor tumoral; TP53 mutado ou perdido em tumores humanos
1990	Associação de mutações germinativas no TP53 e Síndrome de Li-Fraumeni; Descrição que p53 induz parada do ciclo celular
1991	Descrição que p53 induz apoptose; CDKN1A descrita como alvo do p53; Descrição da alça p53-MDM2
1992	MDM2 como regulador negativo do p53; Predisposição para câncer em camundongos knockout para TP53; p53 mantém estabilidade genômica
1994	Primeira descrição da estrutura complexa do p53-DNA
1997	MDM2 como indutor da ubiquitilação e degradação do p53 Descrição do p63 e p73 Relação p53 e senescência
1998	Descrição que ATM fosforila p53
2000	Clonagem do p53 de <i>Drosophila melanogaster</i>
2001	Clonagem do p53 de <i>Caenorhabditis elegans</i>
2002	Relação p53 e envelhecimento
2003	Descrição que p53 age na mitocôndria para indução de apoptose
2004	Terapia gênica para p53 aprovada na China; Nutlins como ativadores de p53; Polimorfismo de MDM2 acelera câncer
2005	Múltiplas isoformas de p53 descritas; Função anti-oxidante do p53; p53 como regulador do metabolismo
2007	p53 é necessário para implantação do embrião; p53 regula expressão de miRNA; Senescência induzida por p53 previne câncer; p53 inibe a via IGF1-mTOR

Fonte: Adaptado de LEVINE et al. (2009).

A indução da senescência foi também identificada como um mecanismo através do qual a p53 controla o processo neoplásico. Em comum com a apoptose, células em senescência não se replicam e portanto não geram novas células malignas (LEVINE et al. 2009).

Em células não estressadas, a função da p53 é mantida em um estado basal. Isto é largamente atribuído à interação da p53 com a proteína MDM2 (*murine double minute 2*), seu principal regulador. A MDM2, que se liga à região N-terminal da p53 (aa 17 a 29) formando o complexo p53/MDM2, possibilita o redirecionamento da p53 do núcleo para o citoplasma, onde age como uma ubiquitina-ligase, possibilitando a degradação de p53 pelos proteassomos. A p53 e a MDM2 formam uma alça de *feedback* negativo, onde a p53 induz a expressão de MDM2 e esta, por sua vez, promove a degradação da p53 e freia sua atividade celular. Em células submetidas a estresse a p53 é rapidamente ativada, a MDM2 é liberada e seus efeitos inibitórios são suspensos (**Figura 7**).



Fonte - Adaptado de LEVINE et al. (2009)

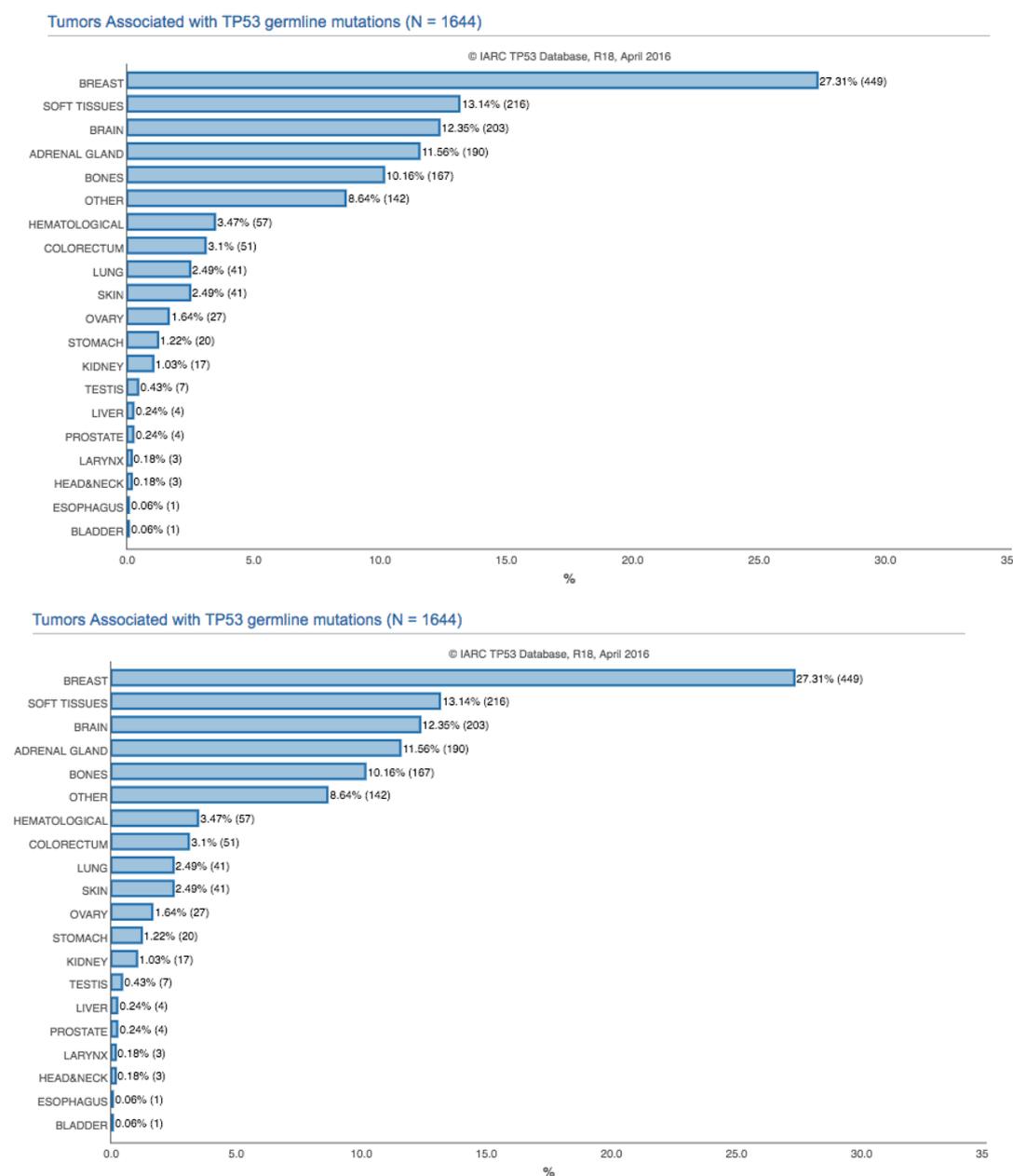
Figura 7 - Vias de sinalização da proteína p53.

A perda da função do gene *TP53* reduz a possibilidade de células com erros genéticos serem submetidas a reparos do DNA ou levadas à apoptose. Essas células com DNA danificado seguem então se proliferando e acumulando erros, o que eventualmente pode levar ao desenvolvimento de tumores malignos.

B Fenótipo da LFS e Critérios Clínicos Diagnósticos

As malignidades centrais associadas à LFS são os tumores cerebrais e os sarcomas de partes moles e ósseos em idade jovem, as leucemias agudas, os carcinomas de mama na pré-menopausa e os tumores adrenocorticais em crianças, representando 80% dos casos de câncer das famílias portadoras da síndrome (LINDOR et al. 2008). Entretanto, o espectro tumoral da LFS parece ser bem mais amplo. Em 2015, BOUGEARD et al. descreveram achados genéticos e clínicos da maior coorte de LFS já analisada. Foram incluídas 214 famílias e 415 pacientes, acompanhados por vinte anos, de 1993 a 2013: 322 pacientes (78%) desenvolveram pelo menos um tumor maligno, 83% das mulheres e 69% dos homens, e 43% apresentaram múltiplos tumores. Entre os adultos portadores de mutação no *TP53*, houve predominância do diagnóstico de câncer de mama (79%, idade média de apresentação de 35 anos) e de sarcomas de partes moles (27%, idade média de 41 anos), mas também foram descritos câncer de pulmão, próstata, osteossarcoma, câncer colorretal, renal e de sistema nervoso central. Em crianças, os tumores mais frequentes foram osteossarcoma (30%), carcinoma adrenocortical (27%),

tumores de sistema nervoso central (26%) e sarcomas de partes moles (23%). Diversos outros tipos de tumores malignos tem sido documentados em famílias com LFS (LI et al. 1988; BIRCH et al. 1994; PETIJEAN et al. 2007; BOUAOUN et al. 2016) (**Figura 8**).



Fonte: Adaptado de BOUAOUN et al. (2016)

Figura 8 - Tumores associados a mutações germinativas no *TP53*.

Embora para alguns tumores típicos da LFS, de forma independente da história familiar, a prevalência da mutação em *TP53* seja elevada, os números encontrados são bastante inconsistentes nas diferentes séries. Por exemplo, a prevalência de mutação em *TP53* para carcinoma adrenocortical pediátrico varia de 33,3% a 93%; para câncer de mama em paciente jovem sem mutação de BRCA varia de 2,1% a 21,4%; para sarcomas em pacientes <30 anos varia de 9,5% a 50,5% (PETIJEAN et al. 2007). Assim, critérios clínicos mais elaborados são necessários para selecionar melhor os pacientes a serem submetidos a teste molecular, aumentando o valor preditivo positivo do teste. Vários critérios tem sido desenvolvidos na literatura desde a descrição inicial da síndrome. Eles geralmente incluem idade do diagnóstico, tipos de tumor diagnosticados na família e número de parentes próximos acometidos.

Os critérios clássicos da LFS LI et al. (1988) foram definidos consideram a ocorrência de (1) um paciente com sarcoma diagnosticado antes dos 45 anos e (2) com parente de primeiro grau com diagnóstico de qualquer tipo de câncer antes dos 45 anos e (3) outro parente de primeiro ou segundo grau da mesma linhagem com sarcoma em qualquer idade, ou outro tipo de câncer antes dos 45 anos de idade. Estes critérios tem valor preditivo positivo elevado, estimado em 56%, e também alta especificidade, porém tem sensibilidade relativamente baixa, estimada em 40% (GONZALEZ et al. 2009). Assim, outros grupos desenvolveram critérios mais abrangentes para facilitar a identificação de pacientes portadores da LFS.

Atualmente, os critérios mais aceitos são os de Chompret, recém revisados (BOUGEARD et al. 2015) (**Quadro 5**).

Algumas famílias tem um padrão de ocorrência de tumores semelhante à LFS mas não inteiramente compatível com o diagnóstico de LFS. Essas famílias são classificadas como portadoras da síndrome Li-Fraumeni-Like (LFL) (BIRCH et al. 1994). Apenas uma minoria das famílias com LFL é portadora de mutações germinativas no gene *TP53* (BIRCH et al. 1994).

Quadro 5 - Critérios Clínicos para indicar investigação molecular da Síndrome de Li-Fraumeni.

<p>Critérios Clássicos (LI et al. 1988)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Probando com sarcoma antes dos 45 anos E - Um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer antes dos 45 anos E - Outro parente de primeiro ou segundo grau (mesmo lado da família) com câncer diagnosticado antes dos 45 anos ou sarcoma em qualquer idade
<p>Critérios de Chompret (BOUGEARD et al. 2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Probando com tumor do espectro LFS (câncer de mama na pré-menopausa, sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical) antes dos 45 anos E - Pelo menos 1 parente de primeiro ou segundo grau com tumor do espectro LFS (exceto câncer de mama se o probando tiver câncer de mama) antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores OU - Probando com múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), dois dos quais do espectro LFS e com primeiro diagnóstico antes de 46 anos OU - Carcinoma adrenocortical, tumor de plexo coróide, rabdomiossarcoma anaplásico embrionário, independente da história familiar OU - Câncer de mama antes dos 31 anos
<p>LFL (BIRCH et al. 1994)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Probando com câncer infantil ou sarcoma, tumor de sistema nervoso central ou carcinoma adrenocortical antes dos 45 anos E - Parente de primeiro ou segundo grau com tumor típico da LFS em qualquer idade E - Parente de primeiro ou segundo grau (do mesmo lado da família) com qualquer câncer diagnosticado antes dos 60 anos.
<p>LFL (EELES 1995)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dois parentes de primeiro ou segundo grau com tumores relacionados à LFS em qualquer idade

Fonte: Adaptado de LI et al. (1988); BIRCH et al. (1994); BOUGEARD et al. (2015).

C Diagnóstico molecular da LFS

Pacientes com critérios clínicos da LFS devem ser submetidos ao sequenciamento direto e busca por duplicações e deleções na região codificante do gene *TP53* para confirmação diagnóstica. Em casos de mutação familiar já conhecida, os parentes de risco podem realizar a pesquisa direcionada da alteração previamente detectada no probando; o risco de acometimento de um descendente afetado pela síndrome é de 50%.

A prevalência estimada da LFS nos Estados Unidos e na Europa é de aproximadamente 1:5000 indivíduos (LALOO et al. 2003). Até o momento, 891 pacientes foram identificados como portadores de mutações germinativas no gene *TP53* (PETIJEAN et al. 2007).

São conhecidas cerca de 290 mutações germinativas no gene *TP53* (BOUAOUN et al. 2016), a maioria localizada entre os exons 5 e 8, no domínio de ligação ao DNA (**Figura 9**). O espectro de mutações associadas à LFS pode ser dividido em 2 categorias com base no efeito da mutação na função da proteína p53. A primeira categoria inclui as mutações do tipo *missense* (72% dos casos), que conferem um efeito dominante-negativo na função da p53 selvagem e também levam a p53 mutada a adquirir atividades funcionais que promovem o desenvolvimento do câncer (mutações de ganho de função). Aproximadamente 30% destas mutações ocorrem em seis códons preferenciais (175, 245, 248, 249, 273 e 282), ou “*hot-spots*”. A segunda categoria inclui mutações *frameshift* (8% dos casos), *nonsense* (7% dos casos) e deleções parciais ou totais, que conferem a perda da função do gene (NICHOLS e MALKIN 2015; BOUAOUN et al. 2016).

Enquanto que a maioria das mutações reportadas no gene *TP53* estão localizadas nos exons 5-8, uma mutação fora dessa região, no domínio de tetramerização do éxon 10, é a responsável pela maioria dos casos de LFS no Brasil. Essa mutação específica (c.1010 G>A;p.R337H) leva à substituição da arginina pela histidina no códon 337, tornando o domínio incapaz de se oligomerizar em condições de pH levemente aumentado (DIGIAMMARINO et al. 2002).

A R337H foi inicialmente encontrada em 97% dos casos de uma série (n=36) de pacientes com carcinoma adrenocortical (ACC) do sudeste do país, onde a incidência deste tumor é 10-15 vezes maior que a dos Estados Unidos (RIBEIRO et al. 2001). Esses casos ocorreram em indivíduos sem critérios familiares para LFS. Relatos posteriores confirmaram a presença da R337H em pacientes brasileiros portadores de ACC ou carcinoma de plexo coróide sem história familiar clássica para LFS (GIACOMAZZI et al. 2013). Estudos epidemiológicos amplos que se seguiram identificaram outros tumores do espectro da LFS em portadores da R337H, incluindo câncer de mama, de sistema nervoso central e leucemias (ACHATZ et al. 2007). As famílias R337H são distribuídas em um eixo historicamente conhecido como a “rota dos tropeiros”, usado por comerciantes de origem portuguesa nos séculos XVIII e XIX. Análises detalhadas de haplótipos evidenciaram que a mutação ocorre no mesmo haplótipo do *TP53* em todos os portadores brasileiros da R337H, demonstrando um efeito fundador (GARRITANO et al. 2010). Estudos populacionais conduzidos em mais de 150 mil nativos confirmam a ocorrência do mutante p.R337H em uma em cada 300 crianças

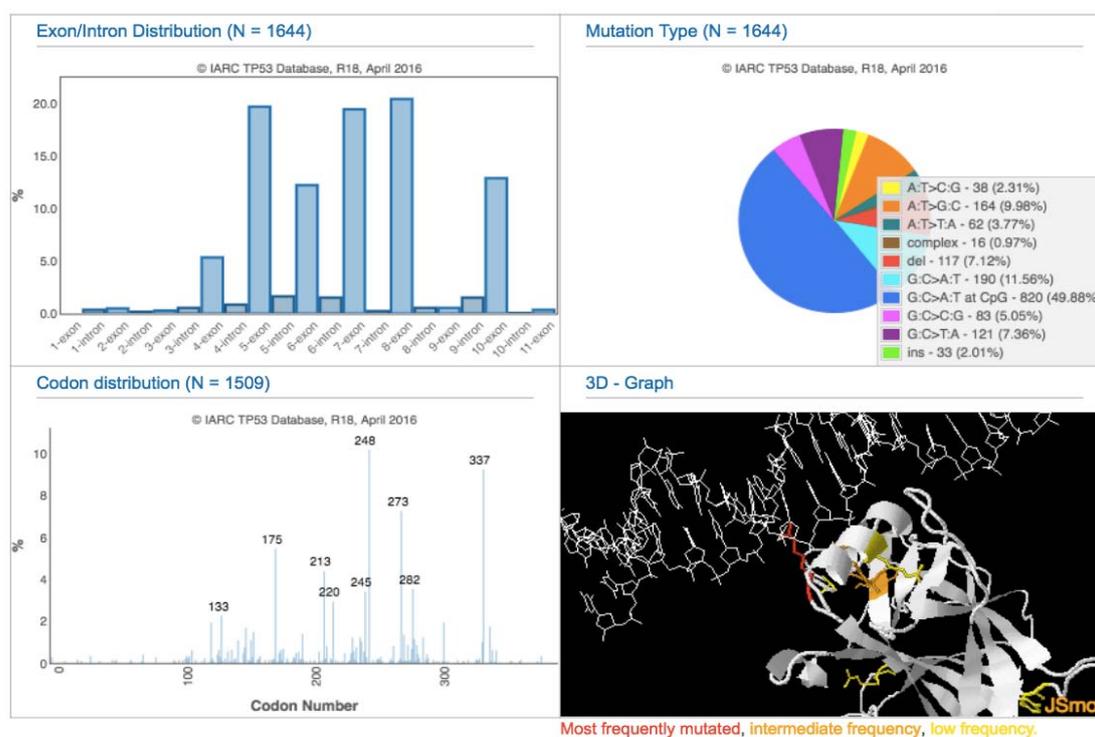
avaliadas (0,3%) ao nascimento juntamente ao “teste do pezinho”, ou triagem neonatal, realizado no estado do Paraná (ACHATZ et al. 2009). A área de distribuição do p.R337H é a de maior densidade populacional do Brasil, com mais de 108 milhões de pessoas. Isto significa que o alelo mutado está possivelmente presente em cerca de 300 mil indivíduos, o que o torna um dos alelos mais frequentes de predisposição ao câncer conhecidos. Assim, a ocorrência dessa mutação deve ser considerada uma situação primordial de saúde no país e é fundamental que se possa conhecer e determinar as características desse mutante nessas e em outras regiões do Brasil para o desenvolvimento de estratégias efetivas de rastreamento às famílias portadoras.

D Relação genótipo-fenótipo da LFS

Estudos tem sido desenvolvidos em torno da correlação entre o genótipo do *TP53* e o fenótipo da LFS. Um deles revelou uma redução estatisticamente significativa da idade da apresentação de tumores em pacientes com mutação *missense* (23,8 vs 28,5 anos, $p=0,0354$) quando comparados àqueles com mutações com perda de função (BOUGEARD et al. 2015). Outros estudos sugerem que variantes genéticas comuns, de baixa penetrância, tais como polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) nos genes *MDM2* e *MDM4* ou no próprio *TP53* também agem como modificadores da idade ao diagnóstico. O mecanismo destes efeitos é desconhecido e os dados disponíveis são conflitantes (RIEMENSCHNEIDER et al. 1999; BOND et al. 2004; RUIJS et al. 2007; MARCEL et al. 2009; PINTO et al. 2009).

Quando comparada a mutações do *TP53* que alteram o domínio de ligação do DNA, a mutação predominantemente brasileira R337H parece ter uma menor penetrância em pacientes até 30 anos, embora o risco vital de câncer seja semelhante (GARRITANO et al. 2010). Assim, muitos portadores da R337H podem construir suas famílias antes do diagnóstico da síndrome, perpetuando essa mutação por gerações e contribuindo para a elevada prevalência da R337H na população geral do sudeste do Brasil.

O entendimento dos processos que interferem na penetrância das mutações do *TP53* - idade, sexo, exposições hormonais e ambientais, outros modificadores genéticos ou epigenéticos - representará um grande avanço na seleção de pacientes para investigação molecular da LFS, amplificando a acurácia do aconselhamento genético.



Fonte: Adaptado de BOUAOUN et al. (2016)

Figura 9 - Perfil de mutações germinativas descritas no gene *TP53*.

E Manejo Clínico da LFS

O risco acumulado de câncer associado a LFS é de aproximadamente 50% aos 40 anos e acima de 90% aos 60 anos (LUTSBADER et al. 1992; FANG et al. 2010). O risco vital de câncer é de 70% em homens e quase 100% em mulheres (CHOMPR ET et al. 2000). Acredita-se que a probabilidade de desenvolvimento de câncer durante a vida é superior para o sexo feminino em relação ao sexo masculino pelo maior risco de câncer de mama em mulheres (NAGY et al. 2004).

Estratégias clínicas de manejo de risco são necessárias para reduzir a morbidade e a mortalidade da LFS. No entanto, é desafiador desenvolver um protocolo de rastreamento para a LFS por sua raridade, pelo vasto espectro de tumores relacionados e pela larga faixa etária de apresentação clínica, da criança ao idoso. Na população geral, o rastreamento de câncer de mama e de cólon comprovadamente reduz a mortalidade relacionada a estes tumores – mas o desempenho desses métodos não foi testado especificamente na população LFS (MCBRIDE et al. 2014). O prognóstico de alguns sarcomas é melhorado quando a ressecção atinge margens negativas, e o tamanho tumoral também foi identificado como preditor de recorrência local (NOVAIS et al. 2010). Assim, é possível que haja benefício – não testado na população LFS – no diagnóstico precoce desses tumores. A sobrevida também parece melhorar com a detecção precoce de tumores adrenocorticais (MICHALKIEWICZ et al. 2004). Em contraste, nenhum benefício na detecção precoce de leucemias tem sido reportado, e as implicações do diagnóstico de tumores cerebrais assintomáticos são

desconhecidas. O rastreamento impõe custos físicos, emocionais e financeiros que devem ser bem balanceados em relação ao seu impacto prognóstico. A difusão da informação sobre LFS e o maior acesso aos testes moleculares diagnósticos devem possibilitar a construção de estratégias mais sólidas de manejo da síndrome. Até o momento, a abordagem dos pacientes é baseada nas recomendações do *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (2016) e do Protocolo de Toronto.

O NCCN recomenda que os pacientes sejam esclarecidos acerca das limitações do rastreamento de vários tumores do espectro da LFS e que, pelo elevado risco de novos tumores primários, mesmo aqueles que já tiverem um primeiro tumor sejam submetidos a rastreamento, desde que tenham bom prognóstico. As diretrizes do NCCN (2016) para manejo de pacientes portadores de LFS estão descritas no **Quadro 6**.

Quadro 6 - Diretrizes do NCCN para rastreamento de tumores em pacientes com diagnóstico de LFS.

<p>Rastreamento em Crianças Avaliação pediátrica voltada para os tumores do espectro da LFS</p> <p>Rastreamento em Adultos <i>Câncer de mama</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ auto-exame das mamas a partir dos 18 anos,▪ exame clínico das mamas a cada 6-12 meses a partir dos 20-25 anos ou 5-10 anos antes do caso mais precoce da família (o que acontecer primeiro),▪ ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas anual entre 20 e 29 anos,▪ mamografia e RNM das mamas anual entre 30 e 75 anos e▪ discussão individual sobre mastectomia redutora de risco. <p><i>Outros tumores</i></p> <ul style="list-style-type: none">▪ exame físico anual incluindo exame neurológico e dermatológico com alto nível de suspeição para tumores raros e segundas malignidades,▪ considerar colonoscopia a cada 2-5 anos a partir dos 25 anos ou 5 anos antes do caso mais precoce da família,▪ RNM sem contraste de corpo inteiro anual,▪ educação dos pacientes sobre os sintomas e sinais de câncer.
--

Fonte: NCCN (2016).

O protocolo de Toronto (VILLANI et al. 2011) é resultado de um estudo observacional prospectivo de rastreamento clínico realizado em crianças e adultos portadores de mutação germinativa no *TP53*. Na infância, este protocolo inclui a vigilância de carcinoma adrenocortical, de tumor cerebral, de sarcomas ósseos e de partes moles e de leucemias ou linfomas. Na fase adulta, o protocolo estabelece as estratégias de vigilância de câncer de mama, além de rastreamento de tumor cerebral, de sarcoma ósseo ou de partes moles, de câncer de cólon, de melanoma e de leucemias ou linfomas (**Quadro 7**). Neste estudo, VILLANI et al. (2011) realizaram rastreamento com o protocolo descrito em 18 de 33 pacientes portadores de mutação no *TP53*.

Foram detectados 10 tumores assintomáticos em 7 pacientes, incluindo neoplasias malignas pequenas de alto grau e tumores de baixo grau ou pré-malignos. Estes 7 pacientes estavam vivos após seguimento mediano de 24 meses. Dentre os portadores da mutação que não foram submetidos ao rastreamento, 12 tumores de alto grau e em estágios avançados foram diagnosticados em 10 pacientes, e apenas 2 destes (20%) estavam vivos ao final do período de seguimento. A sobrevida em 3 anos foi significativamente superior no grupo em vigilância (100%) quando comparada ao grupo sem rastreamento (21%). O protocolo de Toronto foi o primeiro a evidenciar benefício de sobrevida na detecção precoce de malignidades em portadores da LFS. No entanto, este protocolo acessa apenas alguns dos tipos de câncer que podem ocorrer nas famílias LFS.

Métodos alternativos de *screening* tem sido estudados em pacientes com LFS. Um estudo piloto com tomografia computadorizada/tomografia por emissão de pósitrons de ^{18}F -Fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG-PEC-TC) em 15 adultos portadores de mutações germinativas em *TP53* diagnosticou 3 casos de lesões malignas (20%), sugerindo que esse método pode ter utilidade no rastreamento de pacientes LFS (MASCIARI et al. 2009). Em soma a este dado, uma publicação recente descreveu a detecção de 3 casos de câncer (pulmão, ovário e mama metastático) entre 30 pacientes brasileiros assintomáticos avaliados (10%) (NOGUEIRA et al. 2015). Outros estudos são esperados para definir a acurácia do PET-CT na detecção de tumores assintomáticos em pacientes com LFS, para comparar seu desempenho àquele dos protocolos já estabelecidos, para definir a periodicidade em que deve ser realizado, bem como a a custo-efetividade e a segurança da exposição a radiação ionizante nos portadores de mutações germinativas no *TP53*.

Quadro 7 - Protocolo de vigilância de tumores em portadores da LFS

PROTOCOLO DE TORONTO
<p>Rastreamento em Crianças</p> <p><i>Carcinoma Adrenocortical</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ultrassonografia (US) de abdome e pelve a cada 3-4 meses ▪ Análise de urina completa a cada 3-4 meses <p>Testes sanguíneo a cada 4 meses: β-Gonadotrofina coriônica humana, alfa-fetoproteína, 17-OH progesterona, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona</p> <p><i>Tumor Cerebral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral anual <p><i>Sarcoma ósseo de partes moles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RNM rápida de corpo total anual <p><i>Leucemia ou linfoma</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Testes sanguíneo a cada 4 meses: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, desidrogenase láctica <p>Rastreamento em Adultos</p> <p><i>Câncer de mama</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auto-exame de mamas mensal a partir dos 18 anos <p>Exame clínico de mamas duas vezes ao ano, iniciando aos 20-25 anos, ou 5-10 anos antes do câncer de mama com diagnóstico mais precoce na família.</p> <p>Mamografia anual e rastreamento por RNM de mama iniciando aos 20-25 anos, ou na idade mais precoce diagnosticada na família</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Considerar mastectomia bilateral redutora de risco <p><i>Tumor Cerebral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RNM cerebral anual <p><i>Sarcoma ósseo e de partes moles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RNM rápida de corpo total anual ▪ US de abdome e pelve a cada 6 meses <p><i>Câncer de cólon</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Colonoscopia a cada 2 anos, iniciando aos 40 anos, ou 10 anos antes do câncer de cólon mais precoce diagnosticado na família <p><i>Melanoma</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Exame dermatológico anual <p><i>Leucemia ou linfoma</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemograma completo a cada 4 meses ▪ Velocidade de hemossedimentação, desidrogenase láctica a cada 4 meses

Fonte: Adaptado de VILLANI et al. (2011)

F Tratamento de tumores do espectro da LFS

O papel central do *TP53* na carcinogênese o torna um alvo terapêutico em potencial. Entretanto, apesar dos avanços no entendimento da estrutura e função desse gene, as pesquisas ainda não geraram aplicações de impacto no manejo do câncer.

G LFS e Exposições Ambientais

Interações gene-ambiente podem modificar a susceptibilidade ao câncer em portadores de mutações germinativas no *TP53*. Entretanto, fatores como tabagismo, exposição a radiação ionizante, dieta e realização de atividade física, que claramente interferem no risco de câncer na população geral, tem impacto ainda incerto em pacientes com LFS.

Mutações somáticas no gene *TP53* tem sido frequentemente observadas em uma variedade de tumores induzidos pelo uso de cigarro (PFEIFER et al. 2002), mas pouco sabemos sobre a influência do tabagismo na evolução de portadores de mutações germinativas no *TP53*. Um estudo evidenciou que fumantes com LFS tem um risco 3,16 vezes (IC 95% 1,48-6,78) maior de desenvolver câncer de pulmão quando comparados a pacientes LFS não fumantes (HWANG et al. 2003). O conhecimento da influência do tabagismo no curso da LFS é fundamental para a geração de recomendações específicas e mais eficazes de vigilância nesse subgrupo de pacientes.

A exposição a radiação ionizante está entre os mais conhecidos fatores de risco para câncer. O efeito da radiação ionizante diagnóstica ou

terapêutica no cenário do defeito fundamental no reparo de DNA causado por mutações do *TP53* é realmente preocupante e ainda não foi efetivamente explorado. Dados pré-clínicos evidenciaram que uma única dose de 4Gy de radioterapia está associada a uma redução significativa no período de latência para desenvolvimento de tumores em camundongos *Tp53^{+/-}*, de >70 semanas em controles não irradiados para 40 semanas em camundongos *Tp53^{+/-}* irradiados (KEMP et al. 1994). Relatos de casos também tem sido publicados, especialmente da ocorrência de tumores metacrônicos no campo de irradiação de pacientes com mutação germinativa do gene *TP53* submetidas a radioterapia para tratamento de câncer de mama (LIMACHER et al. 2001; HEYMANN et al. 2010; HENRY et al. 2012). FERRARINI et al. (2011) também descreveram a ocorrência de adenocarcinoma de pulmão e câncer de mama após radioterapia para sarcoma de parede torácica em paciente com LFS. Assim, alguns grupos recomendam evitar a radioterapia sempre que possível em pacientes portadores da síndrome (WOOD et al. 2012), mas é fundamental entender mais profundamente essa associação para uma adequada decisão terapêutica, mesmo porque essa modalidade de tratamento é importante para o controle de vários tumores do espectro da LFS.

Atualmente, acredita-se que uma parcela significativa de tumores malignos na população geral seria potencialmente prevenida com mudanças no estilo de vida. Ainda é incerto se isso se aplica à população com síndromes de câncer hereditário em geral e na LFS em particular. Modelos experimentais em camundongos *knockout* para o gene *TP53* sugerem que

restrição calórica e atividade física retardam a tumorigênese (HURSTING et al. 2001; BERRIGAN et al. 2002; COLBERT et al. 2009). É possível que modificações na função da proteína p53 possam resultar em um metabolismo energético alterado nos pacientes carreadores de mutação do *TP53*. O entendimento do impacto de hábitos de dieta e exercício físico na LFS possibilitará uma melhor orientação dos pacientes.

H Aspectos psicológicos, sociais e comportamentais da LFS

Os aspectos psicológicos, sociais e comportamentais dos pacientes com LFS, embora tão importantes, são muito pouco estudados. Quando os benefícios do diagnóstico e manejo da LFS não eram claros, as decisões em torno da realização do teste molecular geraram muitas discussões éticas entre médicos e sociedades profissionais (American Academy of Pediatrics-AAP 2001). Com o avanço clínico e científico, o diagnóstico molecular hoje é bem aceito, inclusive para as crianças de famílias com LFS. No entanto, é provável que a alta penetrância da síndrome traga consigo um intenso medo do diagnóstico de câncer, e a inclusão em protocolos de rastreamento tem um efeito ainda incerto sobre esta ansiedade. Por um lado, pode tranquilizar pela sensação de controle de uma conduta proativa. Por outro lado, pode angustiar significativamente pela realização de exames que relembram periodicamente do elevado risco de câncer, pela espera dos resultados e pela potencial necessidade de investigação adicional de anormalidades encontradas no rastreamento.

Finalmente, as relações familiares, as amizades e a religiosidade dos

pacientes com LFS também são influenciadas pelo diagnóstico. Não é incomum que um indivíduo com a síndrome tenha perdido pelo menos um parente próximo com câncer, o que gera perdas emocionais significativas. O suporte social para o enfrentamento das dores relacionadas à LFS refere-se à sensação de ser cuidado, ouvido e apoiado por familiares ou amigos. A religião refere-se à crença em um poder sobre-humano controlador, e constitui um sistema particular de fé, atitudes, práticas e devoção. É esperado que as famílias LFS tenham relações sociais mais fortes e procurem com maior frequência um apoio religioso, mas isso ainda é cientificamente desconhecido.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS PRINCIPAIS

- 1 Desenvolver um Serviço de Aconselhamento Genético para Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer no estado do Ceará, região Nordeste do Brasil.
- 2 Avaliar a relação genótipo-fenótipo e sua ligação a fatores ambientais em portadores de Síndrome de Li-Fraumeni acompanhados no A.C.Camargo Cancer Center, Fundação Antônio Prudente, São Paulo, Brasil, e nos pacientes eventualmente diagnosticados com a síndrome no estado do Ceará.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1 Descrever o perfil epidemiológico das Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer no estado do Ceará, com destaque àquelas de maior penetrância: Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários e Síndrome de Li-Fraumeni;
- 2 Correlacionar os dados obtidos nos questionários americanos (Questionário de Informações Individuais, Questionário Kaiser De Atividade Física e Questionário de História Dietética) com o fenótipo de pacientes brasileiros com a LFS acompanhados no A.C.Camargo Cancer Center ou diagnosticados no Ceará.

3 METODOLOGIA

3.1 ELEGIBILIDADE

Foram elegíveis para este estudo todos os pacientes referenciados por seus médicos assistentes ao ambulatório de Oncogenética por suspeita de predisposição hereditária ao câncer e aqueles com diagnóstico de LFS em acompanhamento no A.C.Camargo Cancer Center.

O tamanho esperado da amostra da coorte do Ceará baseou-se no seguinte cálculo: frente à estimativa de 21.120 casos novos de câncer no estado do Ceará em 2016 e considerando que 5-10% destes sejam relacionados a alguma síndrome, conclui-se que cerca de 1500 diagnósticos de câncer por ano no estado do Ceará tenham uma base hereditária. Destes 1500 casos, cerca de 150 são de câncer de mama hereditário, o equivalente a 5-10% dos 2.160 casos de câncer de mama esperados para o Ceará para 2016, e aproximadamente 30 se devem ao diagnóstico de HBOC (20% dos casos de câncer de mama hereditário). Os demais casos devem-se distribuir entre as outras diversas síndromes de câncer hereditário.

Para os pacientes de São Paulo, a expectativa era de incluir cerca de 50% dos pacientes da coorte LFS em acompanhamento no A.C.Camargo Cancer Center.

3.1.1 Critérios de Inclusão

No Ceará:

- História pessoal ou familiar de câncer consistente com os critérios clínicos diagnósticos de Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer estabelecidos pelo NCCN (2016).

Em São Paulo:

- Diagnóstico de LFS e consentimento em participar do estudo.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- Doenças médicas ou psiquiátricas que, na opinião do investigador principal, tornem o paciente inapto a participar do estudo.

3.2 Estratégias de Recrutamento

Para auxiliar o recrutamento de pacientes, foi implementado um projeto de educação continuada para médicos, com palestras educativas para Oncologistas, Oncopediatras, Mastologistas e Patologistas dos principais serviços de Oncologia do estado do Ceará. Este projeto também se estendia para as reuniões semanais dos serviços de mama e tumores ósseos e de partes moles do Hospital do Câncer do Ceará, da Sessão Clínica Geral do Hospital do Câncer do Ceará, para as reuniões semanais do serviço de mama do Hospital Geral de Fortaleza (outro hospital público com alta demanda de pacientes oncológicos) e para as reuniões semanais do Oncocentro, um dos maiores serviços privados de Oncologia do Ceará. Também foram apresentadas aulas sobre Câncer Hereditário na Jornada

Cearense de Cirurgia 2013, no Outubro Médico 2013, no Congresso Norte-Nordeste da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica 2014, no *Breast Cancer Weekend* (simpósio realizado anualmente em Fortaleza) em 2014 e 2016. Incluímos em 2014 a aula “Câncer e Hereditariedade” na programação permanente da disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) e da Faculdade de Medicina da Universidade Christus (UniChristus, Fortaleza-CE). Em todas estas oportunidades, foram fortemente enfatizados os critérios clínicos de encaminhamento dos pacientes para aconselhamento genético.

Também foram realizados encontros para pacientes com câncer com o intuito de divulgar a informação médica correta sobre Câncer e Hereditariedade, na linguagem apropriada para o público, criando um canal direto de comunicação entre pacientes e o serviço de Oncogenética. Além disso, para a educação direcionada aos pacientes, foram publicadas matérias sobre Aconselhamento Genético nos dois maiores jornais de circulação da Região Nordeste, o Diário do Nordeste e o Jornal O Povo.

Para estimar a prevalência da Síndrome de Lynch no estado, foi feito o levantamento de todos os casos de câncer colorretal ou de endométrio submetidos a imuno-histoquímica para proteínas de reparo de DNA nos 2 principais laboratórios de patologia do Ceará durante o último ano.

Na tentativa de recrutar pacientes cearenses com critérios clássicos para LFS, também foi realizado o levantamento no Serviço de Patologia do hospital de todos os diagnósticos de sarcoma ósseos ou de partes moles realizados no ano de 2014. Por telefone, todos esses pacientes foram

convocados para o I Encontro de pacientes com Sarcomas do Hospital do Câncer do Ceará. Na oportunidade, foram esclarecidos os diversos aspectos da LFS (definição, diagnóstico, benefício do diagnóstico) (Anexo 10).

Para o recrutamento dos pacientes com LFS em São Paulo, foram realizados dois Encontros de pacientes no A.C.Camargo Cancer Center sob a coordenação da Dra Maria Isabel Achatz. Em cada oportunidade, cerca de 50 pacientes assistiram a palestras de atualização da síndrome e sobre o andamento dos estudos clínicos. As palestras foram ministradas pela equipe de Oncogenética do A.C.Camargo Cancer Center, pela Dra Maria Isabel e, neste último encontro, também pela Dra Sharon Savage. Ao final de cada encontro, foi distribuído para análise dos pacientes o termo de consentimento livre e esclarecido deste estudo (Anexos 9 e 11).

Oncogenética no Ceará

Início do atendimento de Oncogenética no Ceará em agosto de 2013: 2 turnos/semana

Aconselhamento genético a todos os pacientes encaminhados

Termo de consentimento se critérios clínicos para Síndrome de Câncer Hereditário

Teste genético se indicação clínica e consentimento

Aconselhamento pós teste conforme diretrizes do NCCN e recrutamento de familiares

Figura 10 - Fluxo de atendimento de oncogenetica no Ceará

Oncogenética no Ceará: Teste genético

Não há laboratórios de Oncogenética Molecular no estado

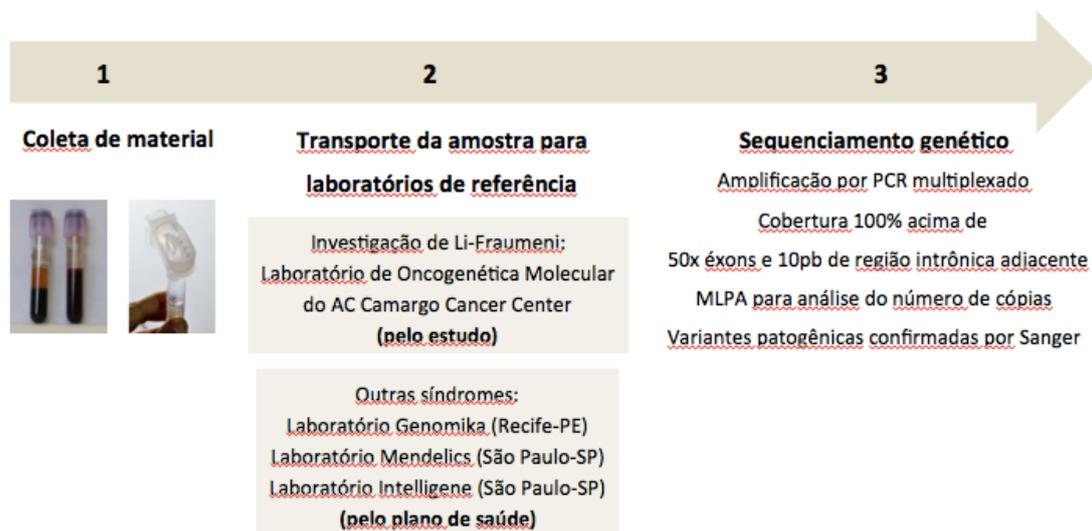


Figura 11 - Painéis de genes adotados na investigação dos pacientes cearenses

Painéis de múltiplos genes (câncer de mama) em pacientes do Ceará



19 genes

BRCA1, BRCA2, STK11, TP53, PALB2, CDH1, PTEN, CHEK2, MUTYH, NBN, RAD50, RAD51, ATM, BARD1, BRIP1, CASP8, MLH1, MSH2, MSH6



21 genes

BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, ATM, BLM, PALB2, RAD51D, RAD51C, BRIP1, STK11, BARD1, PIK3CA, XRCC2, NBN, FANCC, SDHB, CHEK2, RECQL, CDH1, AKT1



99 genes

AIP, ALK, APC, ATM, BAP1, BLM, BMPR1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1, CDKN2, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER, DIS3L, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, HNF1A, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PHOX2, PMS1, PMS2, PRF1, PRKAR, PTCH1, PTEN, RAD51, RB1, RECQL, RET, RHBDF, RUNX1, SBDS, SDHAF, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM1, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC

Figura 12 - Rotina de aconselhamento genético no Ceará

3.3 IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO

3.3.1 Atendimento de Oncogenética no Ceará

O ambulatório de Oncogenética iniciou suas atividades em consequência deste estudo, nas dependências do Hospital do Câncer do Ceará às segundas-feiras à tarde e quintas-feiras pela manhã.

Todos os pacientes encaminhados para avaliação por seus médicos assistentes receberam aconselhamento genético, independentemente da história pessoal ou familiar de câncer. Pacientes com critérios clínicos para Síndromes de Câncer Hereditário e que assinaram o termo de consentimento foram submetidos a confirmação molecular do diagnóstico em amostra de sangue periférico (5-10mL de sangue periférico em tubo de EDTA) em laboratórios de referência do Brasil.

Para aqueles com critérios de HBOC, a análise dos genes *BRCA1* e *BRCA2* foi realizada no laboratório Genomika. As regiões gênicas de interesse foram amplificadas utilizando um kit de PCR multiplexado, com cobertura de 100% acima de 50x nos exons e 10bp de região intrônica adjacente. As leituras *paired-end* de 150bp foram alinhadas contra o genoma de referência UCSC (hg19). Para a análise do número de cópias foi utilizada a técnica de MLPA, com hibridização e amplificação de todos os exons dos genes *BRCA1* e *BRCA2* por PCR com sondas fluorescentes específicas e análise do produto resultante de fragmento no ABI 3500. A numeração do transcrito foi feita a partir da base A do códon de iniciação ATG. As variantes detectadas foram classificadas como patogênicas,

provavelmente patogênicas, benignas, provavelmente benignas e variantes de significado incerto, de acordo com os critérios do *American College of Medical Genetics*. Quando variantes patogênicas foram encontradas, os achados foram confirmados por sequenciamento Sanger em um sequenciador automático ABI 3500 (*Life technologies*).

Para pacientes com critérios de LFS, a amostra de sangue periférico foi enviada ao Laboratório de Oncogenética Molecular do A.C.Camargo Cancer Center e registrada no Biobanco do hospital, sob responsabilidade do Dr. Antonio Hugo Froes (Anexo 3). Após extraído o DNA, foi realizado o sequenciamento completo do gene em busca de mutações germinativas no *TP53*. O Laboratório de Oncogenética Molecular realiza o diagnóstico molecular de mutações germinativas no gene *TP53* desde 2010 conforme protocolo previamente publicado pelo grupo (Anexo 5).

Os pacientes que realizaram investigação molecular através de painéis de múltiplos genes o fizeram nos laboratórios Genomika (análise dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *STK11*, *TP53*, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *CHEK2*, *MUTYH*, *NBN*, *RAD50*, *RAD51*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CASP8*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), Mendelics (análise dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *ATM*, *BLM*, *PALB2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *BRIP1*, *STK11*, *BARD1*, *PIK3CA*, *XRCC2*, *NBN*, *FANCC*, *SDHB*, *CHEK2*, *RECQL*, *CDH1*, *AKT1*), Hospital Albert Einstein (análise dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2*, *MLH1*, *BRIP1*, *RAD51*, *ATM*, *BARD1*, *RAD50*, *AR*, *NBN*, *CASP8*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *MSH2*, *MSH6*, *STK11*) ou Inteligene (análise dos genes *AIP*, *ALK*, *APC*, *ATM*, *BAP1*, *BLM*, *BMPR1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *BUB1B*, *CDC73*,

CDH1, CDK4, CDKN1, CDKN2, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER, DIS3L, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, HNF1A, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PHOX2, PMS1, PMS2, PRF1, PRKAR, PTCH1, PTEN, RAD51, RB1, RECQL, RET, RHBDF, RUNX1, SBDS, SDHAF, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARC, STK11, SUFU, TMEM1, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC).

Com os resultados, os pacientes receberam aconselhamento genético pós-teste e foram conduzidos conforme as diretrizes do NCCN. Os familiares dos probandos portadores de mutações patogênicas foram recrutados para aconselhamento genético.

As informações dos pacientes e das famílias clinicamente elegíveis foram registradas em um banco de dados Excel, da Microsoft, com proteção de segurança, acessado apenas pelo investigador principal e seus colaboradores neste estudo.

3.3.2 Modificadores de Penetrância na LFS

Para esta análise, foram aplicados três questionários elaborados e validados pelo *Clinical Genetics Branch* (CGB), NIH. Estes questionários abrangem vastas informações sobre questões individuais, psicológicas, familiares e de hábitos de vida, como dieta e atividade física. Os três, Questionário de Informações Individuais, Questionário Kaiser De Atividade

Física e Questionário de História Dietética, foram traduzidos da língua inglesa para a portuguesa para facilitar a coleta de informações e minimizar a margem de respostas erradas por má interpretação das perguntas. Além disso, considerando as diferenças culturais entre Brasil e Estados Unidos, destacadamente nos hábitos dietéticos, os questionários foram também adaptados para a cultura brasileira. Para validar esta adaptação transcultural, 20 indivíduos saudáveis com faixa etária e sexo representativos da população com LFS, que assinaram o termo de consentimento de participação no estudo (Anexo 8), foram submetidos aos três questionários no momento da inclusão e novamente 20 dias após. Todas as informações foram coletadas com o máximo de harmonização com o NCI e incluídas em um banco de dados comum para a análise estatística conjunta.

Uma das seções do Questionário de Informações Individuais refere-se aos aspectos psicossociais. Nesta avaliação, o papel do suporte social, espiritual e emocional é investigado através de uma escala padronizada de medida de estresse emocional (*Cohen Perceived Stress Scale*). Os achados são categorizados em baixo nível de estresse, nível médio de estresse e nível elevado de estresse.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes diagnosticados com síndromes de predisposição hereditária ao câncer foram submetidos a análise descritiva de suas características sócio-demográficas, bem como do seu diagnóstico oncológico, através de tabelas de distribuição de frequências. A significância de associações entre genótipos e fenótipos foi analisada por meio do teste t de Student, quando variável contínua de distribuição normal, e por meio do teste qui-quadrado quando da análise de variáveis categóricas.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do A.C.Camargo Cancer Center, Fundação Antônio Prudente. Os procedimentos e testes utilizados neste estudo são considerados de rotina na área médica, não havendo qualquer procedimento previsto que esteja fora das práticas habituais ao acompanhamento dos pacientes (Anexo 1)

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

No período de agosto de 2013 a agosto de 2016, 193 probandos foram incluídos neste estudo e submetidos a Aconselhamento Genético no Ceará. As características gerais deste coorte estão representadas na **Tabela 4.**

Tabela 4 - Características clínicas da coorte de pacientes submetidos a Aconselhamento Genético no Ceará.

Características da população (n=193)	n	(%)
História pessoal de câncer		
Sim	138	71,5
Não	55	28,5
Idade ao diagnóstico de câncer		
Média	47	
Mediana	46	
Faixa	20-78	
≤45 anos	93	48
46-60 anos	69	35
>60 anos	31	16
Tumor primário (n=205)		
Mama	107	52
Ovário	9	4
Estômago	6	3
Cólon	2	1
Tireóide	9	4
Tumor neuroendócrino	1	0,5
Rim	4	2
Sarcoma	6	3
Carcinoma basocelular	1	0,5
Bexiga	1	0,5
Pulmão	1	0,5
Duodeno	1	0,5
Endométrio	2	1
Carcinoma adrenocortical	1	0,5
Múltiplos primários	10	5
Câncer em parentes		
Sem história familiar	2	1
1º grau	165	85
1º ou 2º grau	177	92
1º ou 2º grau com CM	138	71
1º ou 2º grau com CM, ovário ou CM em sexo masculino	158	82
História familiar limitada	3	1,5

Entre os 193 pacientes avaliados no ambulatório de Oncogenética, 149 (77%) apresentaram critérios clínicos para síndromes de predisposição hereditária ao câncer (**Tabela 5**). Em 95 (63%) dos 149 probandos com suspeita clínica, foi realizado teste genético para confirmação diagnóstica e em 24 (25%) dos 95 pacientes foram encontradas mutações germinativas patogênicas, incluindo 14 em *BRCA1* (58%), 6 em *BRCA2* (25%), 1 em *PALB2* (4%), 1 em *NEM1* (4%), 1 em *RET* (4%) e 1 em *NF1* (4%).

Tabela 5 - Distribuição da coorte de pacientes submetidos a Aconselhamento Genético no Ceará de acordo com a impressão clínica.

Impressão Clínica	Número de probandos		Investigação Molecular Realizada		Confirmação molecular do diagnóstico	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sem critérios clínicos para predisposição hereditária	44	23				
Com critérios clínicos para predisposição hereditária	149	77	95	63	24	25
HBOC	132	68	71	54	20	28
Mama hereditário (Painel)	10	5	10	100	1**	1
LFS	16	8	16	100	0	0
Sem critérios outras síndromes	10	5	10	100		
Com critérios de outras síndromes (HBOC)	6	3	6	100		
Síndrome de Lynch	2	1	1	50	0	0
Síndrome de Neurofibromatose Tipo-1	1	0,5	1	100	1	100
Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo-1	1	0,5	1	100	1	100
Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo-2	1	0,5	1	100	1	100
Síndrome de Câncer Gástrico Difuso Hereditário	3	1,5	3	100	0	0
Síndrome de Von Hippel Lindau	1	0,5	1	100	0	0
Total	193	100	95	49		

*15 famílias com Diagnóstico Clínico de Li-Fraumeni tinham também Diagnóstico Clínico de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários.

** Mutação patogênica em *PALB2*

Dez pacientes realizaram investigação molecular através de painel de múltiplos genes (19 a 94 genes), em 2 casos por história familiar limitada (probandos adotadas). Foram evidenciados (**Tabela 6**): 1 probando com VSI em *CASP8* (c.35A>C), 1 probando com VSI em *ATM* (c.4414T>G), 1 probando com variante provavelmente patogênica em *CHEK2* (c.349A>G), 1 probando com variante provavelmente patogênica em *PALB2* (g.23649405 G>GT). De forma instigante, em 1 paciente foram encontrados: 1 variante patogênica em *PALB2* (c.1042C>T) e 2 VSI, em *MSH6* (c.1814C>G) e *BRCA2* (3478A>G), sendo que a irmã e a sobrinha desta paciente tem diagnóstico de HBOC por mutação patogênica em *BRCA1* (c.3331_3334delCAAG) (**Figura 13**). Em 5 pacientes submetidas a sequenciamento de múltiplos genes, não foram encontradas variantes patogênicas ou de significado incerto.

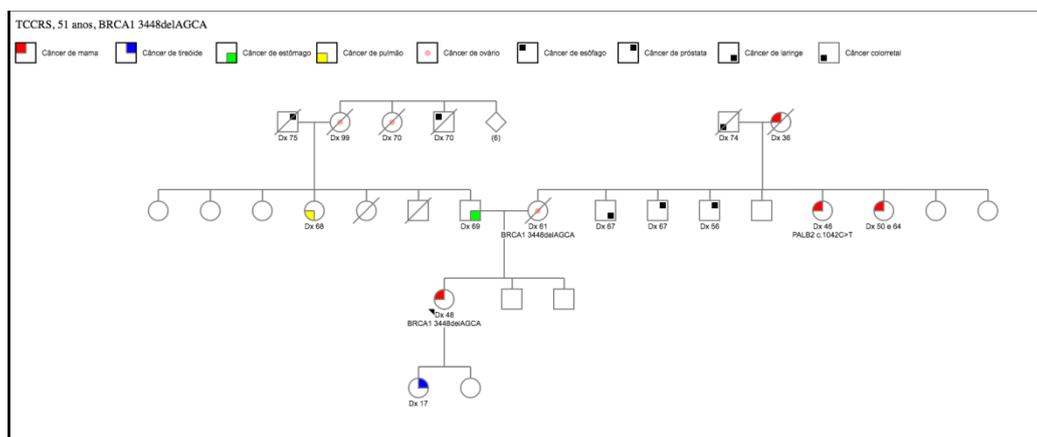


Figura 13 - Heredograma da família Y0011. Elevada prevalência de tumores malignos de múltiplos sítios primários em múltiplas gerações e presença de duas mutações patogênicas, em *BRCA1* (c.3448delAGCA) e *PALB2* (c.1042C>T).

Tabela 6 - Variantes encontradas em painéis de múltiplos genes

Probando	Idade	Tumor primário	Gene	Variante	Classificação
1 2	52 65	Mama Ovário	<i>CASP8</i>	c.35A>G	VSI
3	35	Mama	<i>ATM</i>	c.4414T>G	VSI
4	53 55	Mama Endométrio	<i>CHEK2</i>	c.349A>G	Provavelmente patogênica
5	51	Mama	<i>PALB2</i>	g.23649405 G>GT	Provavelmente patogênica
6	46	Mama	<i>PALB2</i> <i>MSH6</i> <i>BRCA2</i>	c.1042C>T c.1814C>G c.3478A>G	Patogênica VSI VSI

*Idade ao diagnóstico do tumor primário

VSI: variante de significado incerto

4.2 HBOC NO CEARÁ

Entre os 149 probandos com suspeita clínica de síndrome de predisposição hereditária ao câncer avaliados no Ceará, 132 tinham critérios clínicos de HBOC pelas diretrizes do NCCN (2016). Destes 132, 71 foram submetidos a investigação molecular por sequenciamento de *BRCA1* e *BRCA2* com MLPA; 61 ainda não foram submetidos a teste genético por dificuldades de acesso ao exame ou resistência pessoal em seguir a investigação. Vinte dos 71 probandos investigados (28%) tiveram confirmação molecular do diagnóstico. As características clínicas desses pacientes estão na **Tabela 7**. Nenhum paciente referiu ser descendente de judeus Ashkenazi.

Foram encontradas 6 mutações patogênicas diferentes em *BRCA1* (**Tabela 8**): c.3544C>T, efeito de *stop codon* (1 probando), c.5074+2T>C, efeito de *splice site* (4 probandos), c.3331_3334delCAAG, efeito de *stop codon* (5 probandos), c.5096G>A, efeito *missense* (2 probandos), c.5266dupC, efeito *frameshift* (1 probando) e c.1340_1341insG, efeito *frameshift* (1 probando). As mutações recorrentes foram identificadas em famílias sem relação conhecida de parentesco, mas que possuem antecedentes de origens geográficas próximas (**Figura 14**).

Em 11 dos 14 probandos com mutação germinativa em *BRCA1*, o tumor maligno primário foi de mama, sendo que um teve câncer de mama bilateral e outro teve um segundo primário de tireóide. A idade mediana de apresentação do tumor primário de mama foi 43 anos, variando entre 29 e 68 anos. Em 2 pacientes (c.5074+2T>C e c.3331_3334delCAAG), o tumor maligno primário foi de ovário, diagnosticado aos 47 e 49 anos. Em 1 paciente (c.5096G>A), a mutação patogênica em *BRCA1* foi encontrada durante o rastreamento da mutação c.3331_3334delCAAG, presente na irmã (probando com câncer de mama diagnosticado aos 29 anos) (**Figura 15**).



Figura 14 - Relação geográfica das famílias com mutações recorrentes em *BRCA1*. **A.** Mapa do Ceará. **B.** Origem geográfica das 5 famílias cearenses portadoras da mutação c.3331_3334delCAAG em *BRCA1*: Crato-CE, Jaguaruana –CE, Campos Sales-CE, Tauá-CE e Floriano-PI. **C.** Origem geográfica das 2 famílias cearenses portadoras da mutação c.5096G>A em *BRCA1*: Teresina-PI e Floriano-PI. **D.** Origem geográfica das 4 famílias cearenses portadoras da mutação c.5074+2T>C em *BRCA1*: Fortaleza-CE, Jaguaruana-CE e Cascavel-CE.

IAG, 29 anos, BRCA1 c.3331_3334delCAAG

 Câncer de mama
  Sarcoma de partes moles

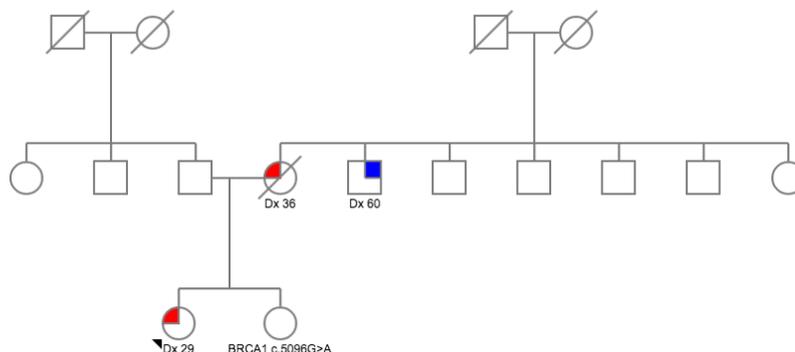


Figura 15 - Heredogramada família Y0005. Probando com câncer de mama aos 29 anos portadora de mutação germinativa em *BRCA1*(c.3331_3334delCAAG) e irmã, não acometida por câncer, negativa para a mutação do probando mas portadora da mutação germinativa patogênica c.5096G>A em *BRCA1*.

No gene *BRCA2*, foram encontradas 3 mutações deletórias diferentes (**Tabela 9**): c.4808delA (4 probandos), c.2163delA (1 probando) e c.3264dupT (1 probando). Todas as mutações encontradas em *BRCA2* tem efeito *frameshift*. As 4 famílias portadoras da variante patogênica c.4808delA não reconhecem relação de parentesco mas seus antecedentes, a exemplo do que observamos para as famílias *BRCA1*, tem origem geográfica próxima (**Figura 16**).

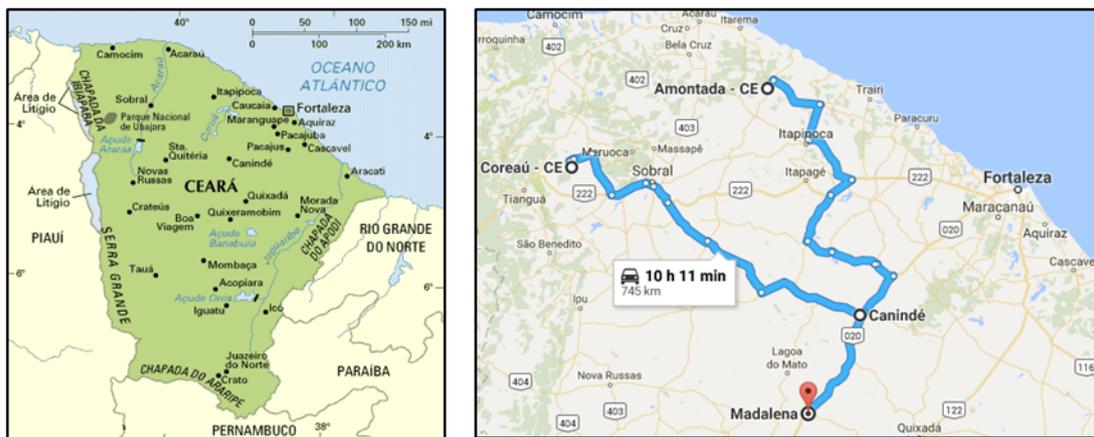


Figura 16 - Relação geográfica das famílias com mutações recorrentes em *BRCA2*. **A.** Mapa do Ceará. **B.** Origem geográfica das 4 famílias cearenses portadoras da mutação c.4808delA em *BRCA2*: Amontada-CE, Canindé –CE, Madalena-CE e Coreaú-CE.

Entre os 6 probandos com mutações germinativas em *BRCA2*, 5 foram acometidos de câncer de mama com idade mediana de 46 anos, variando entre 33 e 60 anos. Um probando teve diagnóstico de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal aos 60 anos.

A idade e o subtipo de câncer de mama foram achados preditores de mutações deletérias, sendo maior a prevalência de HBOC em pacientes mais jovens e com tumor triplo negativo (**Tabela 7**).

Foram encontradas 5 variantes de significado incerto (VSI) (**Tabela 10**), 2 em *BRCA1* (c.1724A>G e c.5580C>G) e 3 em *BRCA2* (c.1148T>A, c.7A>G e c.383A>G, sendo as duas últimas em uma única paciente).

Tabela 7 - Idade ao diagnóstico e subtipo de câncer de mama em pacientes com ou sem mutações patogênicas em *BRCA1/2*

Variável	Sem mutação	Mutação <i>BRCA1/2</i>	<i>P</i>
Idade ao diagnóstico	n %	n %	
Média +_ DP	47,4 +-10,17	41,5 +- 9,46	0.046
Mediana	48	40	
Variação	32-69	28-57	
<46a	17 - 40	11 - 69	
46-60	22 - 51	5 - 31	
>60	4 - 9	0	
Tumor de Mama (IHC4)			<i>P</i>
Luminal	30 - 70	6 - 38	
Her2	6 - 14	1 - 6	
Triplo Negativo	7 - 16	9 - 56	0.001

A taxa de detecção de mutação de acordo com os critérios do NCCN (2016) está descrita na **Tabela 11**. Em 46 probandos com diagnóstico clínico de HBOC, a análise molecular não demonstrou mutações patogênicas ou VSI em *BRCA1* ou *BRCA2*.

Os pacientes com diagnóstico confirmado de HBOC foram submetidas a aconselhamento genético pós-teste conforme as diretrizes do NCCN (2016) (**Figura 17**) e seguem em acompanhamento clínico regular. Alguns dos membros das famílias diagnosticadas já foram submetidos a teste genético; os que ainda não passaram em aconselhamento genético estão sendo recrutados.

Tabela 8 - Mutações patogênicas detectadas no gene *BRCA1*

Probando	Idade	Tumor primário	Gene	Variante	Efeito da mutação
Y0001T1	40	Mama	BRCA1	c.3544C>T	<i>Stop codon</i>
Y0002T1	49	Ovário	BRCA1	c.5074+2T>C	<i>Splice site</i>
Y0003T1	32	Mama	BRCA1	c.5074+2T>C	<i>Splice site</i>
Y0004T1	47	Ovário	BRCA1	c.3331_3334delCAAG	<i>Stop codon</i>
Y0005T1	29	Mama	BRCA1	c.3331_3334delCAAG	<i>Stop codon</i>
Y0005T3	-	-	BRCA1	c.5096G>A	<i>Missense</i>
Y0006T1	43	Mama	BRCA1	c.3331_3334delCAAG	<i>Stop codon</i>
Y0007T1	56	Mama	BRCA1	c.3331_3334delCAAG	<i>Stop codon</i>
Y0008T1	68 30	Mama Tireóide	BRCA1	c.5074+2T>C	<i>Splice site</i>
Y0009T1	45	Mama	BRCA1	c.5266dupC	<i>Frameshift</i>
Y0010T1	50	Mama	BRCA1	c.1340_1341insG	<i>Frameshift</i>
Y0011T1	48	Mama	BRCA1	c.3331_3334delCAAG	<i>Stop codon</i>
Y0017T1	33 44	Mama Mama	BRCA1	c.5074+2T>C	<i>Splice site</i>
Y0075T1	38	Mama	BRCA1	c.5096G>A	<i>Missense</i>

*Idade ao diagnóstico do tumor primário

Tabela 9 - Mutações patogênicas detectadas no gene *BRCA2*

Paciente	Idade*	Tumor primário	Gene	Variante	Efeito da mutação
Y0012T1	52	Mama	BRCA2	c.4808delA	<i>Frameshift</i>
Y0013T1	60	Estômago	BRCA2	c.3264dupT	<i>Frameshift</i>
Y0014T1	57 68	Mama Ovário	BRCA2	c.2163delA	<i>Frameshift</i>
Y0015T1	40	Mama	BRCA2	c.4804delA	<i>Frameshift</i>
Y0016T1	39 43	Mama Mama	BRCA2	c.4804delA	<i>Frameshift</i>
Y0018T1	33	Mama	BRCA2	c.4804delA	<i>Frameshift</i>

*Idade ao diagnóstico do tumor primário

Tabela 10 - Variantes de Significado Incerto detectadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Variante	Proteína	n	Gene	ClinVar	LOVD-IARC
c.1724A>G	p.E575G	1	<i>BRCA1</i>	Significado incerto	Não encontrada
c.5580C>G	p.H1860Q	1	<i>BRCA1</i>	Não encontrada	Não encontrada
c.1148T>A	p.I383N	1	<i>BRCA2</i>	Não encontrada	Não encontrada
c.7A>G	p.I3V	1	<i>BRCA2</i>	Significado incerto	Não encontrada
c.383A>G	p.D128G	1	<i>BRCA2</i>	Significado incerto	Não encontrada

Tabela 11 - Taxa de detecção de variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* de acordo com os principais critérios clínicos diagnósticos (NCCN v.2016).

Crítérios HBOC	Distribuição da coorte por critério	Número de probandos mutados	Taxa de detecção de mutação
1. CM ≤45 anos	24	9	37%
2. CM bilateral sendo o primeiro ≤50 anos	3	2	66%
3. CM ≤50 anos e história familiar limitada ou ≥1 parente com CM, próstata ou pâncreas	5	2	40%
4. CM triplo negativo ≤60 anos	0	0	0%
5. CM em qualquer idade com ≥1 parente com CM ≤50 anos, ≥2 parentes com CM em qualquer idade, ≥1 parente com câncer de ovário, ≥2 parentes com câncer de pâncreas e/ou próstata em qualquer idade, ≥1 parente do sexo masculino com CM, ascendência Ashkenazi	25	3	12%
6. Câncer de ovário (qualquer idade)	8	3	37%
7. CM em homem (qualquer idade)	1	0	0%
8. Outros	5	1	20%
Total de pacientes com critérios HBOC	71	20	28%

*CM: Câncer de mama



Figura 17 – Conduta redutora de risco em pacientes com diagnóstico confirmado de HBOC

4.3 OUTRAS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER NO CEARÁ

Em uma paciente deste coorte portadora de câncer de mama luminal B diagnosticado aos 43 anos, foram encontradas várias características clínicas de neurofibromatose tipo 1, como múltiplos neurofibromas cutâneos, manchas café-com-leite e displasia tibial. A paciente foi submetida a investigação molecular com achado de variante patogênica em heterozigose em *NF1* (c.2251G>C). Esta variante é rara e localizada em um sítio doador de *splicing*, alterando o processamento do RNA mensageiro. A irmã da paciente, que não tem sinais clínicos de neurofibromatose, teve diagnóstico de câncer de mama luminal B aos 33 anos. Nela, a alteração em *NF1* não foi encontrada. O painel de múltiplos genes para câncer de mama também não revelou variantes patogênicas.

Em 1 probando do sexo masculino de 31 anos, foi diagnosticado hiperparatireoidismo e tumor neuroendócrino de pâncreas. A história familiar

era rica de casos de gastrinomas, timomas, macroadenomas de hipófise e tumores neuroendócrinos pancreáticos. A investigação molecular confirmou o diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo-1 (NEM1) pela presença da mutação patogênica c.669+1G>T em *MEN1*.

Em um probando com carcinoma medular de tireóide familiar foi diagnosticada Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM2) por mutação patogênica no gene *RET*.

Em 3 casos deste coorte havia critérios clínicos para Síndrome de Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH), mas a investigação molecular foi negativa para mutações germinativas deletérias em *CDH1*.

Em 1 probando, foram encontrados critérios clínicos para Síndrome de von-Hippeu-Lindau (VHL). No entanto, o sequenciamento do gene *VHL* não evidenciou variantes patogênicas.

Neste coorte, apenas 2 pacientes foram encaminhados para avaliação oncogenética por critérios clínicos de Síndrome de Lynch, e ainda não foram submetidos a investigação molecular. Na análise retrospectiva de imuno-histoquímica para proteínas de reparo do DNA em pacientes com câncer de cólon ou endométrio pelos 2 principais laboratórios do Ceará, foram identificados 180 pacientes. As características desta população estão na **Tabela 12**. Em 22% dos casos de câncer colorretal (38/178) havia perda de expressão de uma das proteínas de reparo do DNA na peça tumoral (dMMR), mais frequentemente das proteínas MLH1 e PMS2. A frequência de dMMR foi claramente superior em tumores do cólon direito e transversal.

Tabela 12 - Características clínicas dos pacientes com câncer de cólon ou endométrio submetidos a imuno-histoquímica para proteínas de reparo do DNA em 2015-2016 no Ceará.

Características da população (n=180)	Idade mediana	n	pMMR n (%)	dMMR n (%)	dMMR (n)			
					MLH 1	MSH2	MLH 6	PMS 2
Sítio primário de câncer								
Colorretal	61	178*	138 (78)	38 (22)	27	9	12	28
Endométrio	41	2	1	1	0	1	1	0
Localização do tumor de cólon								
Cólon direito	61	63*	34 (54)	27 (43)	20	7	8	20
Cólon transverso	65	8	5 (62,5)	3 (37,5)	1	1	2	2
Cólon esquerdo / reto	59	81	76 (94)	5 (6)	3	0	2	3
Desconhecido	64	26	22 (85)	4 (15)	3	1	0	3
Estadiamento patológico								
Câncer colorretal								
II	61	64	50 (78)	14 (22)	8	5	7	8
III	59	32	22 (69)	9 (28)	7	2	2	7
Desconhecido	61	82*	66 (80)	14 (17)	11	3	4	13

*2 análises de imuno-histoquímica inconclusivas.

dMMR: mismatch repair deficiente, pMMR: mismatch repair proficient

Neste coorte de pacientes cearenses, 26 probandos foram submetidos a investigação molecular para LFS. Destes, 16 tinham superposição de fenótipos com outras síndromes, sendo que 10 realizaram a investigação através de painéis de múltiplos genes e 6 foram submetidos a sequenciamento do *TP53* após investigação negativa para mutações germinativas patogênicas em *BRCA1/2*. Outros 10 pacientes preenchem os critérios de Chompr ete foram diretamente para análise molecular do *TP53*.

No entanto, nenhum dos pacientes cearenses desta coorte teve confirmação molecular do diagnóstico de LFS. As características clínicas dos pacientes investigados para LFS estão na **Tabela 13**. O principal critério de Chompr etfoi a história familiar de câncer em parentes de 1^o. e 2^o. graus com probando portador de tumor do espectro LFS diagnosticado antes dos 46 anos. O tumor primário mais frequente dos probandos incluídos foi de mama (20/37), com uma menor parte de diagnósticos de sarcomas (6/37) e tumores adrenais (1/37) e nenhum diagnóstico de tumor cerebral.

Tabela 13 - Características clínicas dos pacientes submetidos a investigação molecular para LFS.

Características da população (n=26)	n	(%)
História pessoal de câncer		
Sim	24	92
Não	2	8
Idade ao diagnóstico de câncer		
Média	47	
Mediana	43	
Faixa	17-71	
≤45 anos	13	50
46-60 anos	11	42
>60 anos	2	8
Tumor primário (n=37)		
Sarcoma ósseo ou de partes moles	6	16
Mama	20	54
Sistema nervoso central	0	0
Leucemia	1	2,7
Linfoma	0	0
Carcinoma adrenocortical	1	2,7
Tumor de plexo coroide	0	0
Rabdomiossarcoma embrionário	0	0
Ovário	1	2,7
Cólon	1	2,7
Tireóide	1	2,7
Múltiplos primários	6	22
Câncer em parentes		
Sem história familiar de câncer	0	0
Câncer em parentes de 1º grau	19	73
Câncer em parentes de 1º ou 2º grau	24	92
História familiar limitada	3	11,5
Critérios clínicos diagnósticos		
Sem critérios clínicos**	6	23
Critérios Clássicos (LI et al. 1988).	0	0
Critérios de Chompr et(BOUGÉARD et al. 2015)*	20	77
Análise molecular do TP53		
Painel de múltiplos genes	10	38
Após teste negativo para mutações patogênicas em BRCA1/2	6	23
Análise isolada do TP53	10	38

*Até o início de 2016, o NCCN recomendava teste molecular para LFS (sequenciamento do gene *TP53*) em todas as pacientes com câncer de mama diagnosticado em idade ≤35 anos. Neste estudo, seguimos esta recomendação até a atualização desta diretriz, na versão 2016.2, que agora considera critério para teste genético o diagnóstico de câncer de mama em idade ≤31 anos (não mais ≤35 anos).

**Investigação de mutação em *TP53* por painéis de múltiplos genes.

4.4 MODIFICADORES DE PENETRÂNCIA NA LFS

Para a análise de modificadores de penetrância na LFS, foram incluídos 50 pacientes, todos portadores de LFS e acompanhados no AC Camargo Cancer Center. Nestes pacientes, foram aplicados os 3 (três) questionários desenvolvidos pelo NIH e adaptados para a cultura brasileira: Questionário de Informações Individuais, Questionário Kaiser De Atividade Física e Questionário de História Dietética. A análise dos dados será realizada em etapas. A primeira dessas etapas foi a análise dos aspectos psicossociais relacionados ao diagnóstico da LFS. As características gerais da população estudada estão na **Tabela 13**. Há um predomínio estatisticamente significativo do sexo feminino entre mutados e afetados, de pacientes casados entre aqueles afetados e de indivíduos com filhos entre mutados para *TP53*.

Tabela 14 - Características dos pacientes com LFS submetidos a análise de fatores psicossociais.

Variável	Global	TP53 sem mutação	TP53 mutado	P	Afetados	Não afetados	P
Idade média (intervalo)	47,9 (18-93)	48,7 (21-80)	41,3 (18-84)		50,7 (18-90)	44,9 (18-93)	
Sexo							
Feminino	308 (60%)	29 (57%)	131 (73%)	0,03	191 (70%)	116 (48%)	<0,01
Masculino	209 (40%)	22 (43%)	49 (27%)		81 (30%)	128 (52%)	
Raça							
Ameríndio	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0,67	1 (1%)	1 (0%)	0,99
Asiático	7 (1%)	0 (0%)	6 (3%)		4 (2%)	3 (1%)	
Negro	6 (3%)	1 (1%)	1 (1%)		3 (2%)	3 (1%)	
Branco	490 (96%)	50 (98%)			256 (148%)	233 (95%)	
>1 raça	7 (1%)	0 (0%)	167 (93%)		3 (2%)	4 (2%)	
Missing			5 (3%)		5 (3%)	0 (0%)	
Escolaridade							
<EM*	17 (3%)	1 (2%)	2 (1%)	0,53	14 (5%)	3 (2%)	0,06
EM/EF*	69 (14%)	7 (14%)	18 (9%)		39 (14%)	30 (15%)	
ESI*	99 (20%)	11 (22%)	30 (15%)		50 (18%)	49 (25%)	
ESC*	314 (63%)	32 (63%)	124 (62%)		156 (57%)	157 (79%)	
Missing			6 (3%)		13 (5%)	5 (3%)	
Estado civil							
Solteiro	61 (12%)	3 (6%)	33 (18%)	0,09	41 (15%)	20 (8%)	0,01
Divorciado	52 (10%)	6 (12%)	13 (7%)		27 (10%)	25 (10%)	
Casado	362 (70%)	41 (80%)	125 (69%)		169 (62%)	193 (79%)	
Missing	42 (8%)	1 (2%)	9 (5%)		35 (13%)	6 (2%)	
Filhos							
Não	149 (29%)	10 (20%)	71 (39%)	0,02	76 (28%)	73 (30%)	0,62
Sim	368 (71%)	41 (80%)	109 (61%)		196 (72%)	171 (70%)	

*: EM: Ensino médio, EF: Ensino fundamental, ESI: Ensino Superior Incompleto, ESC: Ensino Superior Completo.

O grau de estresse desta população foi medido com o escore de estresse de Cohen (*Sheldon Cohen Perceived Stress Scale*), o instrumento psicológico mais amplamente usado para medir ansiedade. Os resultados da população brasileira analisados em conjunto com os da população americana do *National Cancer Institute* (NCI) estão na **Tabela 14**. A maioria dos pacientes do NCI tem nível de estresse abaixo da média. A maioria dos

pacientes do A.C.Camargo Cancer Center tem nível médio de estresse. Na soma das duas populações, a maioria dos pacientes com LFS tem nível médio de estresse.

Tabela 15 - Escala de Estresse de Cohen

Categorias	NCI	A.C.Camargo Cancer Center (Brasil)	NCI + Brasil
Estresse abaixo da média	211 (41%)	1 (2%)	212 (37%)
Estresse médio	203 (39%)	43 (88%)	246 (43%)
Estresse elevado	25 (5%)	1 (2%)	26 (5%)
Missing	78 (15%)	4 (8%)	82. (14%)

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Este estudo inaugurou a produção de conhecimento em Oncogenética no estado do Ceará e promoveu, pela primeira vez, o atendimento sistemático de indivíduos de risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer na região.

Nos últimos 3 anos, 193 pacientes foram submetidos a aconselhamento genético no Ceará e 149 (77%) tinham história pessoal ou familiar compatível com síndromes de câncer hereditário. A identificação de pacientes de risco, que devem ser submetidos a teste genético, é o gatilho primordial na rotina da Oncogenética. Em geral, assim como neste estudo, os critérios clínicos diagnósticos adotados nos diversos serviços seguem aqueles incorporados nas diretrizes do NCCN. Esses critérios tem em comum um valor preditivo positivo pré-teste ³10%. O crescente benefício das condutas em pacientes mutados, seja por redução de mortalidade com medidas protetoras, seja pela predição de sensibilidade a novos tratamentos oncológicos, tem estimulado estudos acerca de um rastreamento mais generoso de síndromes hereditárias de câncer, especialmente da HBOC. Recentemente, por exemplo, um estudo analisou 692 pacientes com câncer de próstata metastático não selecionados por história familiar e encontrou mutações germinativas patogênicas em 82 pacientes (11,8%). Essas

mutações envolviam 16 genes de reparo do DNA, principalmente *BRCA2* (44% dos casos), *ATM* (13%), *CHEK2* (12%) e *BRCA1* (7%). Com base nesses dados, os autores sugeriram a realização de teste genético em todos os pacientes com câncer de próstata metastático (PRITCHARD et al. 2016). Um outro estudo realizado com judeus Ashkenazi sem história pessoal de câncer avaliou o desempenho do rastreamento populacional para mutações germinativas em *BRCA1/2*. Foram identificadas mutações patogênicas em 2,3% da amostra, e em 50% dos casos não havia critérios clínicos para teste. Mesmo sem história familiar, o risco vital de câncer foi semelhante ao encontrado em famílias com elevada incidência da doença. Desta forma, essas pacientes teriam o diagnóstico de HBOC apenas no diagnóstico de câncer, o que representaria uma falha de prevenção (GABAI-KAPARA et al. 2014). Com esses resultados, KING et al. (2014) sugeriu que todas as mulheres dos Estados Unidos com idade >30 anos deveriam ser submetidas a pesquisa de mutações germinativas em *BRCA1/2*. A estratégia de rastreamento populacional para *BRCA1/2*, no entanto, tem muitos pontos frágeis. Segundo YURGELUN et al. (2015), a prevalência de mutações patogênicas nesses genes é de 2,5%, 0,25% e 0,25% para as populações Ashkenazi, européia-americana e afro-americana, respectivamente, enquanto que a prevalência de VSI para estas populações é de 2,1%, 2,1% e 2,1%. Portanto, a frequência de VSI, para a qual a conduta é indefinida mas as consequências psicológicas para os pacientes são certas, superam em muito o achado de variantes patogênicas. Além disso, a realização de exames genéticos sem aconselhamento pré-teste gera um espaço

indesejado para interpretações inadequadas dos resultados. Assim, o rastreamento universal, pelo menos por ora, não foi incorporado na prática clínica.

Um outro aspecto da seleção de pacientes para teste que merece reflexão é que cada população tem um perfil próprio de mutações germinativas para cada síndrome. O protótipo disso é a mutação R337H da LFS brasileira. Esta mutação tem penetrância e expressão fenotípica diferentes das outras mutações do *TP53*. Desta forma, provavelmente os critérios diagnósticos utilizados para as outras mutações não são os mais acurados para identificar portadores da R337H. Uma caracterização mais precisa do genótipo e do fenótipo das diversas populações certamente aumentaria a sensibilidade e a acurácia da seleção de pacientes para investigação molecular.

Neste estudo, 95 (63%) dos 149 pacientes que preenchiam critérios do NCCN para predisposição hereditária realizaram teste genético para confirmação diagnóstica. Em 24 (25%) foram encontradas mutações germinativas patogênicas, incluindo 14 em *BRCA1* (58%), 6 em *BRCA2* (25%), 1 em *PALB2* (4%), 1 em *NEM1* (4%), 1 em *R ET*(4%) e 1 em *NF1* (4%).

O maior percentual de mutações germinativas patogênicas em *BRCA1/2* em relação a outros genes pode significar uma prevalência relativa maior destas alterações na população cearense, mas pode também ser simplesmente um viés da amostra estudada. Três meses antes do início deste estudo, em maio de 2013, a atriz Angelina Jolie, uma das maiores

celebridades do mundo, escreveu um artigo de opinião no jornal americano *New York Times* revelando que havia se submetido a uma mastectomia bilateral profilática por sua história familiar de câncer (sua avó materna teve câncer de ovário, sua mãe teve câncer de mama e ovário aos 40 anos e sua tia materna faleceu de câncer de mama) e por ser portadora de mutação no gene *BRCA1* (JOLIE 2013). O “efeito Jolie” teve um grande impacto mundial e a demanda por aconselhamento genético cresceu em diversos centros. No Reino Unido, houve um aumento de 2,5 vezes no número de encaminhamentos para aconselhamento genético (EVANS et al. 2014), assim como houve um aumento significativo do número de adenomastectomias redutoras de risco tanto em pacientes com mutações em *BRCA1/2* como naquelas sem mutação (EVANS et al. 2015). Um estudo canadense revelou um aumento persistente do número de mulheres encaminhadas para avaliação Oncogenética, 90% após 6 meses e 88% após 1 ano da publicação da atriz. Além disso, houve um aumento de 110% no número de casos identificados como portadores de mutação em *BRCA1/2* após 6 meses e 42% após 1 ano (RAPHAEL et al. 2016). Na Áustria, o “efeito Jolie” levou a uma mudança no perfil de pacientes que buscam aconselhamento, com um predomínio recente de mulheres jovens e com um nível de educação melhor em relação à população geral do país (STTAUDIGL et al. 2016). O “efeito Jolie” foi de grande importância no Ceará pois despertou uma população que não tinha qualquer acesso às possibilidades e aos benefícios de um diagnóstico genético para a busca de assistência médica especializada. Assim, certamente a amostra deste

estudo foi influenciada pelo “efeito Jolie”, o que justifica, pelo menos em parte, o predomínio de tumores primários de mama (52%) e em idade jovem (48% dos diagnósticos em idades menores que 45 anos).

As repercussões da atitude da atriz norte-americana tem sido intensas, mas as mensagens que o público leigo e os profissionais de saúde tiraram dessa declaração não são óbvias (RAPHAEL et al. 2016). Um estudo realizado nos Estados Unidos revelou que, embora 75% dos americanos soubessem da publicação da Angelina Jolie, menos de 10% tinham a informação necessária para interpretar acuradamente seu risco de ter câncer de mama ou ovário em relação à população geral (BORZEKOWSKI et al. 2013). No presente estudo, alguns indivíduos sem qualquer história pessoal ou familiar de câncer buscaram assistência Oncogenética, certamente representando a população que foi influenciada pelo artigo da atriz mas que ficou com o entendimento imperfeito dos conceitos de risco e hereditariedade.

A oportunidade gerada na mídia internacional para se esclarecer sobre as síndromes de câncer hereditário não foi plenamente explorada, especialmente para outras condições além da HBOC. Não há relatos na literatura de maior volume de atendimento ou de aumento nos diagnósticos de Síndrome de Lynch, NEM-1, NF-1 ou outras síndromes após o “efeito Jolie”. Por isso, este estudo incorporou um trabalho intenso de educação continuada para médicos e para a população geral por diversos meios, incentivando o reconhecimento e o encaminhamento de famílias com critérios de hereditariedade para avaliação.

Muito embora o “efeito Jolie” e a redução dos custos dos testes genéticos tenham aproximado significativamente os pacientes dos serviços de aconselhamento genético, muitos desafios permanecem. Neste estudo, 54 pacientes (37%) que tinham indicação de investigação molecular não foram submetidos a teste genético. Em muitos destes casos, as dificuldades de recursos para financiar os testes levaram os pacientes a abandonar a investigação. Apesar da cobertura obrigatória desde 2012, os planos privados de saúde, que atualmente respondem por cerca de 20-30% da população brasileira, permanecem impondo dificuldades na autorização dos testes genéticos no estado do Ceará. Além disso, a maior parte da população brasileira tem o seu financiamento dos cuidados de saúde através do sistema público, o Sistema Único de Saúde (SUS), que ainda tem políticas, estratégias e estrutura insatisfatórias para o cuidado da predisposição hereditária ao câncer. Na tentativa de avançar nesses aspectos, o Instituto Brasileiro Nacional do Câncer (INCA) criou a Rede Nacional de Câncer Familiar. Os esforços da Rede já se traduziram na criação de 10 centros de Oncogenética em hospitais públicos do Brasil, incluindo as cidades de Belém, Salvador, Vitória, Rio de Janeiro, São Paulo, Ribeirão Preto, Barretos e Porto Alegre (ASHTON-PROLLAe SEUANEZ2016). No entanto, o SUS segue sem cobertura financeira para testes genéticos ou para as condutas já estabelecidas para algumas síndromes, como por exemplo as cirurgias redutoras de risco. Assim, em países como o Brasil, o aconselhamento genético em seu significado mais

amplo (avaliação clínica, teste genético e manejo após diagnóstico) ainda é inacessível à maioria da população.

5.1.1 Painéis de Múltiplos Genes

Neste estudo, 10 pacientes se submeteram a investigação molecular através de painéis de múltiplos genes. Os achados envolveram variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em *PALB2* (2 casos) e *CHEK2* (1 caso), e variantes de significado incerto em *ATM* (1 caso), *BRCA2* (1 caso) e *MSH6* (1 caso). Esses achados estão em concordância com o que está descrito na literatura. Uma análise retrospectiva de 337 pacientes com critérios para HBOC, negativos para mutações em *BRCA1/2* e submetidos a testes de múltiplos genes, mostrou que as mutações mais comuns são em *PALB2* (23%), *CHEK2* (15%) e *ATM* (15%) (KAPOOR et al. 2015).

O gene *PALB2* (*partner and localizer of BRCA2*) produz a proteína PALB2 que é crucial para as funções de reparo do DNA por BRCA2, mas que também interage com BRCA1. Mutações germinativas com perda de função bialélica no gene *PALB2* causam a anemia de Fanconi, enquanto mutações com perda de função monoalélica estão associadas à predisposição ao câncer. Em uma metanálise, o risco relativo de câncer foi de 5,3 (IC 90% 3,0-9,4), o que o coloca na categoria de alto risco (risco maior que 4 vezes o da população geral), apesar do intervalo de confiança muito amplo para se ter certeza deste dado (EASTON et al. 2015). O risco de câncer relacionado a mutações em *PALB2* varia com a idade e com o número de parentes afetados com câncer de mama. Em um estudo, o risco

de câncer de mama para mulheres portadoras de mutações em *PALB2* em relação à população geral foi 8-9 vezes maior em idade <40 anos, 6-8 vezes maior entre 40 e 60 anos e 5 vezes maior em >60 anos (ANTONIOU et al. 2014). O risco absoluto de câncer de mama até os 70 anos em portadoras de mutação germinativa em *PALB2* também aumenta de 35% (IC 95% 25-44) para aquelas sem história familiar para 58% (IC 95% 50-66) para aquelas com 2 ou mais parentes de primeiro grau com câncer de mama antes dos 50 anos (ANTONIOU et al. 2014). Nos casos com variante patogênica/provavelmente patogênica em *PALB2* diagnosticados neste estudo, o aconselhamento genético pós teste seguiu as diretrizes do NCCN (2016), que incluem rastreamento periódico com RNM de mamas e colocam a mastectomia redutora de risco como uma medida a ser considerada. Alguns estudos sugerem um risco maior de câncer de ovário em portadoras de mutação em *PALB2* (NORQUIST et al. 2016), mas as evidências são insuficientes para a recomendação de SOB profilática. Nos 2 casos desta coorte, foi realizada adenomastectomia redutora de risco.

Outro gene de susceptibilidade ao câncer de mama é o *CHEK2*. Em um estudo de pacientes americanas com câncer de mama e teste negativo para mutações em *BRCA1/2*, 5% tinham mutações em *CHEK2* (WALSH et al. 2006). A maior parte dos dados para *CHEK2* são relacionados à variante c.1100delC, bastante frequente na população do norte da Europa. Com base em estudos de caso-controle, o risco relativo estimado para câncer de mama é de 3,0 (IC 95% 2,6-3,5) (EASTON et al. 2015). O risco vital varia de 28% a 37% e é maior em pacientes com história familiar de câncer de mama

(WEISCHER et al. 2008). Conforme as diretrizes do NCCN, a paciente deste estudo diagnosticada com mutação em *CHEK2* está sob rastreamento com RNM de mamas.

Mutações no gene *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*) também aumentam o risco de câncer de mama. Uma análise de 2570 mulheres com câncer de mama estimou que portadoras de mutações em *ATM* tem um risco vital de 60% (até os 80 anos) para câncer de mama (HR 6,88, IC 95% 2,33-20,3, $p < 0,001$) (GOLDGAR et al. 2011). Na metanálise dos 3 maiores estudos de coorte de parentes de pacientes com ataxia-telangiectasia, o risco estimado de câncer de mama foi 2,8 (IC 90% 2,2-3,7). O NCCN (2016) recomenda rastreamento com RNM de mamas em pacientes com mutação germinativa em *ATM*. Embora a paciente deste estudo tenha uma VSI e não uma variante comprovadamente patogênica, o rastreamento com RNM de mamas foi adotado por se tratar de uma medida não invasiva de baixo risco.

Os painéis de múltiplos genes tem sido adotados com uma frequência crescente em todo o mundo. O sequenciamento paralelo por NGS possibilitou a análise simultânea de um grande número de genes com um custo inferior ao do sequenciamento tradicional de um só gene. Além disso, propiciou uma maior rapidez de investigação, maior detecção de susceptibilidade hereditária em fenótipos atípicos e em estruturas familiares limitadas. No entanto, dois aspectos desta prática são particularmente preocupantes. Primeiro, em muitos dos painéis comercialmente disponíveis, são analisados, além dos genes de alta penetrância, genes com validade ou significância clínica ainda incerta (TUNG et al. 2016a). Felizmente, neste

estudo, as variantes patogênicas/provavelmente patogênicas encontradas envolveram essencialmente genes para os quais o conhecimento científico já desenvolveu algum grau de maturidade ao ponto de gerar recomendações específicas de manejo. Um segundo ponto preocupante é que os painéis de múltiplos genes amplificam o potencial de se encontrar VSI. A interpretação de VSI é um grande desafio na avaliação de pacientes com câncer hereditário e é especialmente problemática para populações em que poucos indivíduos com um fenótipo bem caracterizado foram testados (YURGELUN et al. 2015). Neste estudo, foram encontradas apenas 4 VSI, duas delas em um mesmo paciente. As VSI encontradas em *CASP8* (c.35A>G) e em *BRCA2* (c.3478A>G) não tem registro na plataforma ClinVar (banco de dados internacional de variantes genéticas). As VSI encontradas em *ATM*(c.4414T>G) e *MSH6* (c.1814C>G) foram atualizadas recentemente mas seguem sem re-classificação no ClinVar. A angústia gerada pelo resultado incerto do teste orbita em torno da insegurança de uma conduta diferente daquela adotada para pacientes com mutação patogênica comprovada para genes de alta penetrância. O aconselhamento pós teste dos probandos com VSI e seus familiares exige firmeza e apoio multidisciplinar, primordialmente psicológico, mas antes de tudo um claro aconselhamento pré-teste.

A adoção de painéis de múltiplos genes também reforça a necessidade de uma rede de discussão de casos clínicos, pois muitas vezes são delineadas situações clínicas pouco usuais. Em um dos casos de mutação patogênica em *PALB2* evidenciada por painel de múltiplos genes, a

irmã e a sobrinha do probando tiveram diagnóstico de mutação patogênica em *BRCA1*. É possível que os 2 genes participem da explicação genética dos casos de câncer da família, sendo por exemplo herdados um por lado paterno e outro por lado materno. É possível também que a família tenha HBOC por mutação em *BRCA1* e que a mutação em *PALB2* tenha acontecido *de novo* no probando analisado. De toda forma, a troca de experiências entre geneticistas, oncologistas, bioquímicos e técnicos enriquece a interpretação dos achados e facilita a condução dos casos mais controversos, a exemplo do que ocorre em qualquer outra área do conhecimento médico.

5.2 HBOC NO CEARÁ

A HBOC é responsável por cerca de 5% de todos os cânceres de mama e por 50% dos cânceres de mama hereditários (EVANS et al. 2005).

Entre os pacientes desta coorte com história clínica consistente com síndrome de câncer hereditário, 68% preenchem critérios do NCCN para HBOC. Em 20 dos 71 probandos investigados (28%) foram encontradas mutações germinativas em *BRCA1/2*. O percentual de pacientes mutadas encontrado é maior que o encontrado na maioria das publicações anteriores, nacionais ou internacionais. Uma análise realizada na Espanha em 256 probandos com critérios para HBOC, foram encontradas mutações germinativas patogênicas em 59 famílias (23%), 39 em *BRCA1* e 20 em *BRCA2* (BLAY et al. 2013). Um estudo recente realizado em São Paulo incluiu 120 mulheres brasileiras com critérios clínicos para HBOC e

encontrou 27 pacientes portadoras de mutações patogênicas em *BRCA1/2* (22,8%) (SILVA et al. 2014). Em um outro estudo brasileiro conduzido em 3 centros do Rio Grande do Sul, mutações em *BRCA1/2* foram encontradas em 25 das 127 (19,7%) mulheres incluídas com critérios clínicos para HBOC (ALEMAR et al. 2015). Na literatura disponível, a população geograficamente mais próxima do Ceará já estudada foi a de Salvador-BA. Neste estudo, 106 pacientes com critérios para HBOC foram submetidas ao sequenciamento completo do gene *BRCA1* e, ao mesmo tempo, à busca por mutações pontuais fundadoras nos genes *BRCA2*, *CHEK2* e *TP53*. Foram encontradas 9 mutações patogênicas (8,5%) em *BRCA1*; nenhuma em *BRCA2* (embora o sequenciamento completo do gene não tenha sido realizado). As razões para o elevado percentual de mutações em *BRCA1/2* entre pacientes cearenses com critérios de HBOC permanecem incertas. Uma possibilidade é que o estado do Ceará tenha um efeito fundador em *BRCA1/2*, o que é sugerido pelo padrão recorrente de mutações encontradas neste estudo.

No gene *BRCA1*, foram encontradas 6 mutações patogênicas diferentes: c.3331_3334delCAAG (5 probandos), c.5074+2T>C (4 probandos), c.5096G>A (2 probandos), c.3544C>T (1 probando), c.5266dupC (1 probando) e c.1340_1341insG (1 probando).

A mutação c.3331_3334delCAAG (3450del4) no gene *BRCA1* foi encontrada em 5 probandos (5/14) não relacionados, sendo a mais frequente deste estudo. Na mais abrangente análise de mutações de *BRCA1/2* realizada na população brasileira, que incluiu pacientes de São

Paulo, esta mutação não foi descrita entre as 20 encontradas no gene *BRCA1* (SILVA et al. 2014). No entanto, no estudo realizado em Salvador-BA, esta variante foi a segunda mais frequente, sendo identificada em 3,77% das pacientes com critérios para HBOC incluídas na análise. No presente estudo, 4 das famílias portadoras da mutação c.3331_3334delCAAG em *BRCA1* são naturais de cidades relativamente próximas no Ceará: Jaguaruana, Tauá, Crato e Campos Sales; a outra família tem origem em Floriano, estado do Piauí (que faz fronteira com o Ceará). O estudo de haplótipo dessas famílias talvez confirmasse um efeito fundador desta mutação na população cearense. Na verdade, TORRES et al. (2007) relataram a elevada frequência dessa mutação nas famílias com HBOC da Colômbia, e documentaram um efeito fundador naquela região. RODRIGUEZ et al. (2012) demonstraram que aproximadamente 11,5% dos casos de câncer de ovário em Bogotá são atribuídos unicamente a esta mutação. Nesta análise de pacientes cearenses, apenas 1 dos probandos teve diagnóstico de câncer de ovário, os outros tiveram de câncer de mama.

Em 4 probandos deste estudo (4/14), a mutação c.5074+2T>C em *BRCA1* foi identificada. Eles provêm de 3 áreas geográficas relativamente próximas no estado: Jaguaruana, Aracati e Passaré, mas desconhecem relação de parentesco. Esta mutação é considerada rara, tendo apenas 2 submissões no Clinvar. Embora já tenha sido descrita no Brasil em 1 probando (LOURENÇO et al. 2004), estudos mais recentes com pacientes brasileiros não encontraram essa variante (CARRARO et al. 2013; FELIX et al. 2014; SILVA et al. 2014).

A mutação c.5096G>A no gene *BRCA1* é também denominada c.5215G>A, ou p.Arg1699 no nível proteico. Em um estudo grande de coorte com 67 famílias, essa variante segregou casos de câncer de mama e ovário. O maior estudo desta variante foi realizado por SPURDLE et al. (2012), que conduziram análise genética em 111 indivíduos de 30 famílias portadoras desta mutação. Os autores concluíram, baseados em resultados funcionais intermediários e menor perfil de risco que o esperado para um variantes patogênica típica em *BRCA1*, que a c.5096G>A é um variante de baixa penetrância. Segundo o Invitae, o risco vital para câncer (até os 70 anos) é de 24%, comparado ao risco de 4,6% da população geral e 68% para portadores de outras mutações em *BRCA1*. No Clinvar, há 8 submissões desta variante, e um total de 20 pacientes, com resultados conflitantes de significado clínico. O Invitae, no entanto, a classifica como variante patogênica de baixa penetrância. Esta mutação não foi encontrada em aproximadamente 6500 indivíduos com ancestral europeu e americano-africano, indicando que não se trata de uma mutação comum nestas populações. Neste estudo, ela estava presente em 2 probandos com câncer de mama em idade precoce e pobre história familiar. Em uma das pacientes, o parente acometido era a irmã, com diagnóstico de câncer de mama aos 29 anos e também portadora de HBOC, mas por outra mutação patogênica (c.3331_3334delCAAG) em *BRCA1*. Probandos com a mutação c.5096G>A foram conduzidas neste estudo conforme as diretrizes do NCCN, que não estratificam a conduta conforme a penetrância das variantes identificadas em *BRCA1/2*.

A mutação c.3544C>T em *BRCA1* tem 3 submissões no Clinvar e foi documentada em apenas 4 indivíduos nos bancos de dados internacionais. Essa variante não foi encontrada nos estudos brasileiros (LOURENÇO et al. 2004; FELIX et al. 2014; SILVA et al. 2014). Não há descrição de sua origem geográfica. O probando deste estudo portador desta variante teve câncer de mama triplo negativo aos 40 anos e tem rica história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau.

A mutação c.5266dupC no gene *BRCA1* (5382insC) é uma das 2 mutações fundadoras reportadas no Brasil; a outra é no gene *BRCA2*. Esta é a segunda mutação mais frequente em *BRCA1* de acordo com o *Breast Cancer Information Core* (BIC), é característica de judeus Ashkenazi e tem elevada prevalência no leste europeu e na Europa Central. Diversos autores tem descrito a ocorrência desta mutação em pacientes brasileiras com câncer de mama (LOURENÇO et al. 2004; DUFLOTH et al. 2005; GOMES et al. 2007); inclusive, no estudo de SILVA et al. (2014), esta foi a mutação mais frequentemente encontrada. Não se sabe ao certo como e quando esta mutação chegou na população brasileira, mas talvez tenha frequência limitada na região Nordeste região do Brasil. No presente coorte, a mutação c.5266dupT foi identificada em apenas 1 probando. Em uma outra análise da população da região nordeste realizada em Salvador-BA, esta variante não foi encontrada (FELIX et al. 2014). De acordo com GOMES et al. (2007), a entrada desta variante no Brasil pode ter acontecido com a imigração de judeus convertidos da Península Ibérica, no século XVI. A caracterização do haplótipo de famílias brasileiras de diferentes grupos étnicos e portadoras

desta mutação identificou o mesmo haplótipo descrito em judeus Ashkenazi de outros países (COSTA et al. 2008). A paciente deste estudo com mutação c.5266dupC é da cidade de Brejo Santo, interior do Ceará, e nega ter ascendência judia ou ibérica. Também não tem história pessoal ou familiar de câncer de mama bilateral, fenótipo anteriormente descrito em famílias brasileiras portadoras desta mutação (EWALD et al. 2011).

A mutação c.1340_1341insG no gene *BRCA1* foi encontrada em 1 probando deste estudo com câncer de mama triplo negativo aos 41 anos.

Esta paciente tem pais provenientes do Paraná e avós da Alemanha e Itália. A variante encontrada tem etnia europeia (Leste Europeu) e apenas 1 submissão no Clinvar, com 2 indivíduos catalogados. Não há descrição desta variante em estudos brasileiros anteriores.

No gene *BRCA2*, foram encontradas 3 mutações deletérias diferentes: c.4808delA (4 probandos), c.2163delA (1 probando) e c.3264dupT (1 probando).

Embora recorrente neste estudo, a variante patogênica c.4808delA no gene *BRCA2* tem apenas 1 submissão no Clinvar, com referência de um estudo brasileiro (ESTEVEZ et al. 2009). Os 4 pacientes desta coorte com a mutação tem fenótipo semelhante, com diagnóstico de câncer de mama (2 triplo negativos e 2 luminal B) na pré-menopausa (idades entre 33 e 52 anos) e pobre história familiar da doença em parentes de primeiro grau. Entre os parentes de segundo grau, os tumores malignos envolveram a mama, próstata, pâncreas e pulmão. A origem desta mutação não está descrita na literatura. Os probandos aqui identificados não descreveram

ascendência judia ou estrangeira e não reconhecem relação de parentesco, mas suas gerações imediatamente anteriores tem origem geográfica próxima.

A variante c.2163delA não foi encontrada nos bancos de dados Clinvar ou LOVD-IARC. Nestes estudo, ela foi identificada em uma paciente do interior do Ceará (Crateús), sem antecedentes estrangeiros ou judeus, com câncer de mama luminal B aos 57 anos e câncer de ovário aos 68 anos e história familiar de câncer de mama e pâncreas.

A mutação c.3264dupT já foi reportada em cerca de 70 indivíduos catalogados no Clinvar, e é descrita entre caucasianos e na Europa Central/Leste, na América Latina, Caribe e México. Na população cearense, ela foi encontrada em uma família com história de câncer de mama, ovário, estômago, cólon e próstata.

Neste estudo, foram encontradas 3 mutações recorrentes entre as 9 identificadas, presentes em 13/20 probandos (65%). Mutações recorrentes tem sido descritas no Brasil. ESTEVES et al. (2009) analisaram 612 pacientes brasileiros com risco intermediário a alto para câncer de mama ou ovário. Foram identificadas 21/612 mutações (3,4%), 18 em *BRCA1* (2,9%) e 3 em *BRCA2* (0,5%). Das mutações encontradas em *BRCA1*, 4 foram recorrentes (ins6Kb, 5382insC, 326+delGinsCC e 185delAG). Não foi realizada análise de haplótipos, e portanto um efeito fundador não pode ser confirmado. Em 2014, FELIX et al. reportaram 2 outras mutações recorrentes em *BRCA1* em um estudo conduzido em 106 pacientes em

Salvador-BA: c.211A>G e c.3331_3334delCAAG, esta última também presente nesta coorte cearense.

Em uma publicação recente, OSSA e TORRES (2016) fizeram uma revisão da literatura acerca das mutações fundadoras e recorrentes de *BRCA1* e *BRCA2* na América Latina. Neste artigo, foram reconhecidas como mutações recorrentes no Brasil: 185delAG, ins6Kb, 3450del4, 2156delGinsCC e c.211A>G (*BRCA1*) e 6633del5 (*BRCA2*). No presente estudo, fica nítida a necessidade de uma investigação confirmatória da frequência elevada de HBOC e da recorrência de mutações na população cearense, bem como dos eventos migratórios que aconteceram na região e que possivelmente explicariam esses achados. É esperado que em coortes menores seja encontrada uma diversidade menor de variantes genéticas, não necessariamente por se tratar de uma população geneticamente menos diversificada, mas como consequência da amostra limitada (DUTIL et al. 2015). O que é provocativo neste coorte cearense é que as mutações recorrentes identificadas nos genes *BRCA1/2* não são as mesmas já descritas como recorrentes no Brasil, o que é coerente com um país de dimensões continentais e população diversificada, e nem coincidem com aquelas mais prevalentes no mundo. Caso se confirme em estudos posteriores que um pequeno número de variantes explica a maioria dos casos de câncer de mama hereditário no Ceará, um painel de mutações recorrentes pode ser desenvolvido para detectar com elevada sensibilidade e a um custo menor os casos de HBOC no estado. Isso é particularmente

importante no contexto econômico do estado, onde os recursos financeiros são escassos.

Entre as pacientes com critérios de HBOC desta coorte, a diferença na média de idade de mutadas *versus* não mutadas foi estatisticamente significativa (teste t de Student), sendo maior a frequência de mutações em pacientes mais jovens. Este achado está em concordância com a literatura. No estudo de SILVA et al. (2014), a taxa de mutação na população global do estudo foi de 26%, mas entre mulheres com idade ≤ 35 anos foi de 35%. Na publicação de TUNG et al. (2016a ou b), a idade precoce também foi preditora de mutações deletérias; a prevalência dessas variantes foi de 12,1% em pacientes ≤ 45 anos, 3,0% em pacientes entre 46 e 60 anos e 1,8% entre pacientes > 60 anos.

Em consonância com estudos anteriores (MAVADDAT et al. 2012; TUN et al. 2014; COUCH et al. 2015), entre as pacientes com câncer de mama e critérios clínicos para HBOC submetidas a teste genético, a frequência de mutações patogênicas em *BRCA1/2* foi estatisticamente superior naquelas com tumores triplo negativos em relação àquelas com tumores luminais ou Her2 positivo.

Entre os critérios do NCCN (2016) para teste genético, aqueles que tiveram maior poder de predição de variantes patogênicas neste estudo foram a idade ≥ 45 anos, câncer de mama bilateral sendo o primeiro ≥ 50 anos e câncer de mama ≥ 50 anos e pelo menos 1 parente de primeiro grau com câncer de mama, próstata ou pâncreas e câncer de ovário. Esses achados se assemelham aos descritos em uma análise realizada na população de

São Paulo por SILVA et al. (2014), exceto pelo critério de ancestral Ashkenazi, também preditor de mutação na população paulista mas não na coorte cearense. A concordância dos critérios para teste genético entre as populações de São Paulo e do Ceará indica que esses achados devem ser especialmente valorizados na indicação de testes genéticos para pacientes brasileiros.

Neste estudo, entre 71 pacientes submetidos a teste genético, foram encontradas apenas 5 VSI (7%). A frequência de VSI varia muito entre populações, com taxas usualmente intermediárias entre pacientes brasileiros (18,5%), maiores entre afro-americanos (38%) e menores entre caucasianos (10%) e coreanos (12%) (CARRARO et al. 2013). A maioria das VSI será eventualmente reclassificada como benigna, e algumas como patogênicas. O achado de VSI não foi utilizado para mudança de conduta nesta população.

As medidas redutoras de risco recomendadas pelo NCCN para pacientes com diagnóstico confirmado de HBOC, incluindo SOB, adenomastectomia contralateral ou bilateral, quimioprevenção e rastreamento de tumores, com seus riscos e benefícios, foram profundamente discutidas em aconselhamento pós-teste.

Apesar do impacto indiscutível em mortalidade, um percentual inferior ao desejável de pacientes foi submetidas a SOB (41%). Em muitos casos, a resistência ao procedimento aconteceu em pacientes mais jovens que, mesmo com prole constituída, não aceitavam antecipar a menopausa. As evidências para terapia de reposição hormonal no cenário da HBOC são

limitadas. Um coorte prospectivo envolvendo portadoras de mutação em *BRCA1/2* submetidas a SOB e sem história pessoal de câncer mostrou que a proteção para câncer de mama não foi invalidada pela reposição hormonal por curto período: HR 0,32 (IC 95% 0,09-1,59) em 62 pacientes com SOB e sem reposição hormonal e HR 0,37 (IC 95% 0,14-0,96) em 93 pacientes com SOB e terapia de reposição hormonal (REBBECK et al. 2005). As diretrizes incluem a opção de reposição hormonal após SOB até a idade esperada da menopausa natural, usualmente 50 anos (NCCN 2016). Entretanto, a segurança desta estratégia em pacientes mutadas que já tiveram câncer de mama (com ou sem adenomastectomia redutora de risco) não foi demonstrada.

O percentual de pacientes mutadas submetidas a adenomastectomia contralateral também foi inferior ao ideal (33%). A demora do encaminhamento para avaliação oncogenética e ainda a demora (6-8 semanas) do resultado do teste molecular contribuem para este achado. No Ceará, essas dificuldades foram respectivamente intensificadas pela introdução recente desse tipo de avaliação no cuidado do paciente oncológico e pela ausência de laboratórios de biologia molecular com rotinas de análises para risco hereditário de câncer no Ceará. As amostras colhidas foram todas enviadas para outros estados, como Pernambuco e São Paulo.

Caso a investigação genética já fosse realizada ao diagnóstico do câncer, o manejo da HBOC seria um componente do plano de abordagem do tumor primário, e pacientes com mutação em *BRCA1/2* resolveriam em um só tempo cirúrgico seus procedimentos terapêuticos e redutores de risco

sem atraso do tratamento oncológico. A necessidade de um segundo tempo cirúrgico dificulta a aderência das pacientes a essa medida de proteção.

Na contramão desta resistência, um número considerável de pacientes sem investigação molecular ou com investigação negativa para mutações em *BRCA1/2* tem se submetido a mastectomia bilateral com a intenção de reduzir o risco de câncer. Isso parece ser um fenômeno comum no cenário atual do mundo pós “efeito Jolie”. No *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, por exemplo, apenas 13% das mastectomias redutoras de risco são em pacientes portadoras de mutação germinativa em *BRCA1/2* (KING et al. 2011). Nesse contexto, mais importante que dissuadir da decisão de cirurgia redutora de risco das mamas é esclarecer que esse procedimento não será suficiente para proteção do risco oncológico nas portadoras de HBOC (ou outra síndrome de cancer de mama hereditário), e que o aconselhamento genético será sempre fundamental para a redução de risco de outros tumores do espectro da síndrome e para a abordagem da família.

Por ser uma medida não invasiva e com um perfil favorável de efeitos colaterais, a quimioprolaxia com tamoxifeno foi a estratégia de proteção mais facilmente aceita pelas pacientes, sendo adotada em 59% dos probandos mutados. No entanto, é também aquela que tem menos evidência de benefício em pacientes com HBOC, principalmente para casos de mutações em *BRCA1*, onde predominam tumores triplo negativos, e para o cenário pós SOB.

O tratamento oncológico dos pacientes desta coorte não foi modificado pelo diagnóstico genético. A incorporação das platinas no tratamento sistêmico do câncer de mama permanece controverso, aguardando dados mais definitivos, e os inibidores de PARP para o tratamento do câncer de ovário em portadoras de HBOC ainda não estão sendo comercializados no Brasil. Até pelo número restrito de pacientes mutados, não há estudos prospectivos randomizados que estabeleçam outras estratégias diferenciadas de tratamento para os tumores que acontecem no contexto de uma síndrome de câncer hereditário. Com o aumento recente do número de pacientes diagnosticados e dado que a carcinogênese desses tumores difere daquela que se dá para tumores esporádicos, espera-se que outros alvos terapêuticos sejam reconhecidos em um futuro próximo.

O rastreamento radiológico e com exame físico de tumores de mama na HBOC foi universalmente adotado neste estudo para pacientes não submetidas a cirurgia redutora de risco. Estas pacientes foram esclarecidas que não há redução de mortalidade com a realização periódica de RNM de mamas ou mamografia, e que há risco de desenvolverem tumores de intervalo.

A uniformidade da conduta adotada nos casos de HBOC desconsidera possíveis variações de penetrância entre as diferentes mutações encontradas. As diretrizes de tratamento assumem, portanto, que nesse grupo de pacientes os riscos de câncer são homogêneos para as diferentes mutações e que a magnitude do benefício das medidas de

proteção é a mesma para todos os portadores. Entretanto, essa abordagem merece uma reflexão. Diferentes mutações de *BRCA1/2*, algumas frequentemente notificadas, parecem ensejar um incremento menor no risco dos tumores do espectro da síndrome e, para estes casos, medidas radicais de redução de risco podem ser excessivas. Neste estudo, por exemplo, 2 pacientes tiveram confirmação molecular de HBOC pela mutação patogênica c.5096G>A no gene *BRCA1*. Esta é uma variante considerada de baixa penetrância em relação a outras variantes de *BRCA1*, o que se reflete na pobre história familiar encontrada em ambos os casos. No entanto, não há suporte na literatura para adaptar nessas pacientes as medidas protetoras indicadas nas diretrizes do NCCN. É possível que, em um futuro próximo, seja viável classificar as diferentes mutações patogênicas de HBOC em diferentes categorias de risco, personalizando as medidas clínicas a serem adotadas. A adaptação do aconselhamento pós-teste também não encontra respaldo na literatura para variantes raras, de penetrância desconhecida, que neste estudo corresponderam a 5/9 (55%) das mutações patogênicas de *BRCA1/2*. Essas pacientes foram aconselhadas a adenomastectomia contralateral e a SOB, e convivem com o impacto negativo destas cirurgias na qualidade de vida, mesmo sem a certeza que serão recompensadas com o aumento de sobrevida demonstrado para pacientes com mutações de alta penetrância.

O benefício do diagnóstico de uma síndrome de câncer hereditário não deve ser restrito ao probando. Os parentes devem ser testados e aqueles portadores da variante patogênica da família devem ser colocados

nas estratégias de redução de risco de incidência/morte por câncer. O recrutamento das famílias de probandos cearenses com HBOC foi lento e difícil, e ainda está incompleto na maioria das famílias. Entre as razões para este fato estão a dificuldade dos pacientes em transmitir as informações aos parentes, a heterogeneidade financeira das famílias (alguns probandos fizeram investigação por plano de saúde suplementar mas seus familiares tem apenas cobertura do SUS) e a perda de contato com parentes pela migração frequente para estados distantes.

5.3 OUTRAS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER NO CEARÁ

Em 1 probando deste estudo, foi diagnosticada NF1. Esta é uma das desordens hereditárias dominantes mais comuns e está relacionada a um risco aumentado de câncer, incluindo tumores estromais gastrointestinais, tumores vaso-proliferativos retiniais e câncer de mama (www.genereviews.org). MADANIKIA et al. (2012) realizaram uma análise do risco de câncer de mama em portadores de NF1 e encontraram uma taxa de incidência padronizada de 4,41 para mulheres <50 anos e 0,94 para mulheres maiores que 50 anos. A paciente diagnosticada com a síndrome neste estudo teve diagnóstico de câncer de mama aos 43 anos. Nela, foi encontrada a variante c.2251G>C em *NF1*. Esta variante não foi previamente relatada na literatura.

Uma família deste estudo teve diagnóstico de NEM1 confirmada por uma mutação patogênica rara no gene *NEM1*, com apenas 1 submissão no Clinvar. Outra família teve diagnóstico de NEM2.

Neste coorte de pacientes cearenses, não foram encontrados casos de CGDH, síndrome de VHL, síndrome de Lynch ou LFS. A ausência desses diagnósticos, especialmente de Síndrome de Lynch e LFS, não era esperada. Provavelmente trata-se de um reflexo da sub-representação de pacientes com critérios clínicos clássicos destas síndromes na amostra, e não de uma prevalência inferior destas condições no Ceará em relação ao restante do mundo.

A Síndrome de Lynch foi uma das primeiras síndromes de predisposição ao câncer descritas na literatura (WARTHIN et al. 1913) e é também uma das mais prevalentes. Trata-se de uma condição autossômica dominante causada por mutações germinativas em um de 4 genes-chave de reparo do DNA: *mutL homologue 1 (MLH1)*, *mutS homologue 2 (MSH2)*, *mutS homologue 6 (MSH6)* ou *postmeiotic segregation increased 2 (PMS2)*. Essas mutações resultam em perda de função da proteína correspondente, e consequentemente na deficiência no DNA *mismatch repair*, MMR, o sistema de reparo pós-replicativo que garante a integridade genômica (LYNCH et al. 2015). A síndrome de Lynch predispõe a um espectro de tumores, destacando-se os colorretais e de endométrio. Nos Estados Unidos, 2,2% dos cânceres de cólon e 2% a 4% dos cânceres de endométrio são relacionados à Síndrome de Lynch (LINDOR 2014). Os tumores tipicamente (em 90% dos casos) manifestam instabilidade de

microsatélites (MSI), um fenótipo molecular que reflete diretamente a deficiência de MMR e que comumente é acompanhado da perda de expressão da proteína MMR correspondente na análise imuno-histoquímica do tumor (STOFFEL et al. 2015).

Desta forma, a imuno-histoquímica sinaliza para o diagnóstico de síndrome de Lynch, estando estabelecido que deve ser realizada universalmente em tumores de cólon e endométrio, e ainda ajuda a identificar o gene de MMR que deve conter a mutação patogênica. Entretanto, o achado isolado de MSI (por IHQ ou por PCR) não é suficiente para o diagnóstico de Síndrome de Lynch, pois 10-15% dos tumores colorretais esporádicos exibem MSI. O diagnóstico de Síndrome de Lynch pode ser estabelecido com base na história familiar (critérios de Amsterdam) de probandos que tenham MSI ou com teste molecular evidenciando variante patogênica em um dos genes de MMR. No Ceará, segundo o INCA (2016), a estimativa é de cerca de 860 casos novos de câncer de cólon e reto e de 230 casos novos de câncer de endométrio por ano. De acordo com as recomendações de rastreamento universal, todos esses tumores deveriam ser submetidos a imuno-histoquímica para proteínas MMR. Entretanto, no levantamento de pacientes cearenses com diagnóstico de câncer de cólon e reto ou endométrio no último ano e submetidos a imuno-histoquímica nos principais laboratórios de patologia da cidade, foram encontrados apenas 180 casos.

Na maioria das vezes, o exame foi pedido no cenário de câncer de cólon estágio II, onde a presença de MSI interfere na decisão de terapia

adjuvante. Conclui-se que o rastreamento para a síndrome de Lynch no Ceará com imuno-histoquímica ainda não foi incorporado aos protocolos de manejo de câncer colorretal ou de endométrio. Apesar do acesso restrito aos dados clínicos dos pacientes e do tamanho restrito da amostra, as informações encontradas pelo levantamento de laudos histopatológicos estão em concordância com a literatura. A Síndrome de Lynch caracteriza-se clinicamente por câncer colorretal precoce acometendo preferencialmente o cólon direito, excesso de tumores sincrônicos ou metacrônicos, transição acelerada adenoma-carcinoma (2-3 anos) e manifestações extra-colônicas (câncer de endométrio, delgado, pelve renal e ureter). Mutações em *MLH1* e *MSH2* são as mais frequentes, contribuindo para 70-80% de todas as mutações germinativas encontradas na síndrome. Neste estudo, 22% dos tumores colorretais tinham MSI (dMMR), a maioria por perda de expressão de *MLH1/PMS2* e com predomínio deste achado naqueles localizados em cólon ascendente. Os pacientes diagnosticados no Ceará como portadores de câncer colorretal ou de endométrio com MSI não prosseguiram com a investigação genética. Isto aponta uma outra falha no manejo dos pacientes portadores destas neoplasias. O diagnóstico da Síndrome de Lynch é de grande importância, porque a conduta precoce e o rastreamento intensivo podem reduzir significativamente a incidência de tumores relacionados à síndrome e a taxa de mortalidade dos familiares (SERRANO et al. 2012).

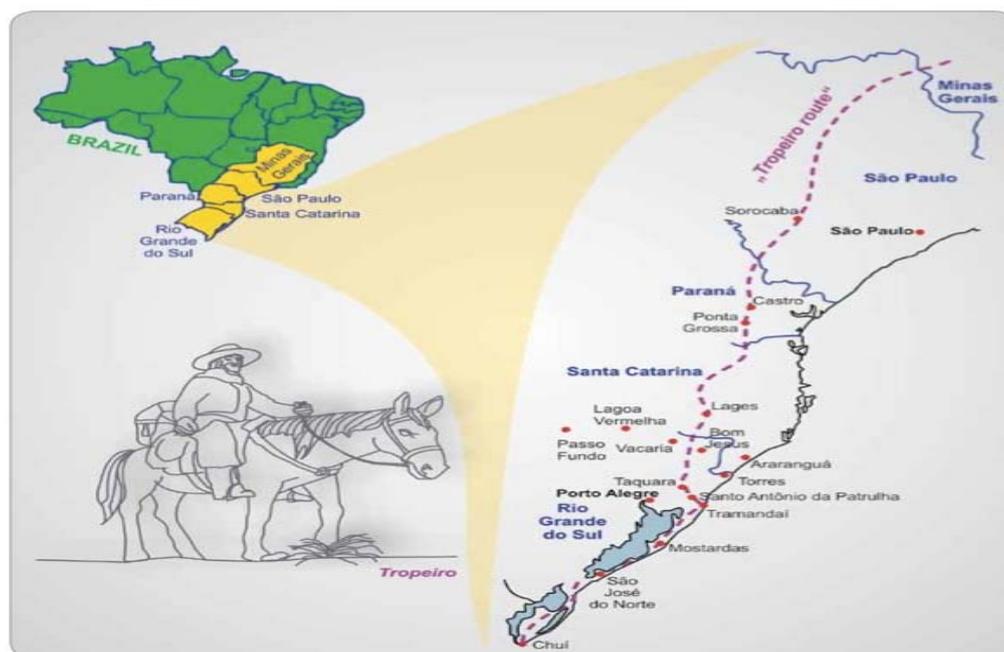
Neste coorte de pacientes do Ceará, não foram identificados pacientes portadores da LFS. Certamente isso deve-se, pelo menos em parte, às características da amostra estudada. Nenhum dos pacientes

incluídos apresentava critérios clássicos para o diagnóstico clínico da síndrome. A maior parte dos indivíduos submetidos a avaliação molecular do *TP53* preenchia os critérios de Chompret, que tem sensibilidade em torno de 90% e especificidade em torno de 50% (BOUGEARD et al. 2015). De acordo com o banco de dados IARC *TP53* (PETIJEAN et al. 2007), os principais tumores da LFS são o câncer de mama (27,81%), os sarcomas de partes moles (13,8%), os tumores cerebrais (12,93%) e os carcinomas adrenocorticais (10,91%) (www-p53.iarc.fr). Os tumores de mama foram os mais frequentemente analisados neste estudo. No entanto, não houve uma representação satisfatória dos outros tumores frequentemente descritos na síndrome.

Uma outra hipótese para a ausência de casos de LFS no Ceará é a sua localização geográfica distante das regiões Sul e Sudeste do Brasil. Nestas regiões, há uma concentração expressiva de casos de LFS associados a uma mutação no códon 337 do *TP53* (c.1010G>A;p.Arg337His, p.R337H). Esta variante é cerca de 300 vezes mais frequente que qualquer outra mutação em *TP53* associada à LFS (ACHATZ et al. 2009) e está presente em 0,3% da população destas regiões do país, sendo raramente descritas em pacientes de outras nacionalidades. No estudo de GARRITANO et al. (2010), através de uma análise detalhada de haplótipos do *TP53*, foi evidenciado que o mesmo haplótipo relativamente raro estava presente em todos os casos de LFS em pacientes brasileiros, e que este haplótipo continha a mutação p.R337H. Esses resultados demonstraram um efeito fundador desta mutação na população do Sul e

Sudeste do Brasil. Posteriormente, PASKULIN et al. (2015) realizou uma análise estendida de haplótipos e confirmou que todos os pacientes portadores da R337H compartilham um mesmo ancestral de origem caucasiana/portuguesa/ibérica distante cerca de 72-84 gerações (2000 anos, assumindo uma distância de 25 anos inter-gerações). De acordo com o projeto brasileiro EPIGEN (KEHDY et al. 2015), a contribuição do ancestral europeu é maior nas regiões Sudeste e Sul (70%) que na região Nordeste, onde predomina o ancestral africano (50%). Isso pode sugerir que o ancestral da R337H tenha realmente poupado o estado do Ceará, o que se justificaria uma prevalência inferior da LFS nesta população em relação àquela do Sudeste/Sul do país.

Além disso, as famílias R337H estão distribuídas no Brasil em uma área que corresponde aos estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Santa Catarina e região norte do Rio Grande do Sul (PASKULIN et al. 2015). Esta área corresponde a um eixo historicamente conhecido como a “rota dos tropeiros”. Tropeiros são comerciantes, a maioria de origem portuguesa, que viajavam nos séculos XVIII e XIX entre estes estados e que contribuíram significativamente para a colonização brasileira. A rota dos tropeiros, que não inclui o estado do Ceará, pode ter sido a porta de entrada da R337H no país.



Fonte: Adaptado de SMARDOVÁ e KOPTÍKOVÁ (2014).

Figura 18 - A rota dos tropeiros.

É provável que uma amostra maior e mais direcionada aos critérios clássicos da LFS possa identificar, na população cearense, uma prevalência de LFS pelo menos equivalente àquela descrita na população mundial, ainda que, pela ausência da R337H, não alcance a elevada prevalência das regiões Sul e Sudeste do Brasil.

5.4 MODIFICADORES DE PENETRÂNCIA NA LFS

Para a análise de modificadores de penetrância na LFS, foram incluídos 50 pacientes brasileiros, todos portadores de LFS e acompanhados no AC Camargo Cancer Center. Nestes pacientes, foram aplicados os 3 (três) questionários desenvolvidos pelo NIH e adaptados para a cultura brasileira: Questionário de Informações Individuais, Questionário

Kaiser De Atividade Física e Questionário de História Dietética. A análise global dos dados está em andamento. A avaliação de sobrecarga emocional, já realizada, foi surpreendente.

No início deste estudo, a expectativa era de encontrar pacientes sob elevado nível de estresse pelo múltiplos desafios físicos, emocionais e sociais relacionados ao diagnóstico de LFS. No entanto, a avaliação revelou o oposto: participantes americanos e brasileiros portadores de mutação em *TP53* e afetados pelo câncer apresentaram um nível de estresse mediano. Isso possivelmente se justifica pelo elevado suporte social e religioso dessas famílias, e por contarem com uma estrutura de aconselhamento genético de excelência. A análise do nível de estresse estratificada por fatores com potencial de alterá-lo, como idade ao diagnóstico da LFS, idade ao diagnóstico de câncer, número de tumores diagnosticados, acometimento ou não de descendentes pela síndrome e perdas de familiares próximos por motivos relacionados à LFS ainda será conduzida. De toda forma, tomando a LFS como um paradigma de predisposição hereditária ao câncer, parece razoável a extrapolação de que o diagnóstico de outras síndromes, especialmente se de menor penetrância, também não eleve de forma significativa o nível de estresse dos pacientes acometidos.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS

Este estudo tem algumas limitações principais. Primeiro, na coorte completa de 193 pacientes não foram incluídos pacientes do SUS. O motivo foi a impossibilidade de financiamento da investigação molecular nessa população. Não há cobertura de testes genéticos pelo sistema público de saúde brasileiro e o orçamento do estudo previu apenas a cobertura para sequenciamento do gene *TP53*, e não dos genes que mais foram indicados nesta população, *BRCA1/2*. Segundo, houve um predomínio desproporcional de pacientes com câncer de mama, em detrimento de probandos com tumores primários de outros sítios. Isso certamente não nos permitiu traçar o perfil de síndromes outras além da HBOC na população cearense. Terceiro, pelo pioneirismo no atendimento de oncogenética, fora de uma estrutura ideal, os pacientes diagnosticados como portadores de síndromes de câncer hereditário nesta coorte não puderam usufruir de um atendimento multidisciplinar, como por exemplo de apoio psicológico ou psiquiátrico. Nos próximos anos, essas fragilidades deverão ser corrigidas. Pretende-se disponibilizar a avaliação Oncogenética aos pacientes do sistema público de saúde através do financiamento de novos projetos de pesquisa (enquanto se aguarda a cobertura pelo SUS), ampliar a amostra de probandos incluindo aqueles com critérios para outras síndromes de predisposição hereditária ao câncer, e construir um serviço multiprofissional para atender a população cearense de uma forma mais próxima do ideal.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi desenvolvido um serviço de aconselhamento genético no Ceará com a caracterização das síndromes de predisposição hereditária ao câncer numa amostra relevante de pacientes do estado. A inclusão de 193 probandos no período de agosto de 2013 a agosto de 2016 permitiu identificar uma elevada prevalência da HBOC e um padrão recorrente de mutações germinativas nos genes *BRCA1/2* de explicação ainda incerta. Não foram diagnosticados casos de LFS no estado do Ceará, e outras síndromes de câncer hereditário de alta penetrância também foram sub-representadas nesta amostra.

Para a avaliação da relação genótipo-fenótipo e do papel de modificadores de penetrância em pacientes com LFS, como parte do projeto de colaboração internacional com o NIH/NCI norte-americano, após a validação da tradução para a língua portuguesa, foram aplicados questionários de informações individuais, atividade física e história dietética em 50 pacientes com a síndrome acompanhados no AC Camargo Cancer Center. A avaliação de aspectos psicológicos dos pacientes, que é parte da análise de informações individuais, já foi efetuada e revelou um nível de estresse médio em portadores da mutação e afetados por câncer. A análise completa das informações obtidas, a ser realizada em conjunto com o NIH/NCI, está em andamento e não pôde ainda ser apresentada neste manuscrito.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achatz MI, Olivier M, Le Calvez F., et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer Lett** 2007; 245:96-102.

Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? **Lancet Oncol** 2009; 10:920-5.

Aleamar B, Gregorio C, Artigalás O, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in patients fulfilling HBOC criteria in South Brazil. 2015 ASCO Annual Meeting. **J Clin Oncol** 2015; 33 (suppl;abstr e12529).

[AAP] American Academy of Pediatrics. Ethical issues with genetic testing in paediatrics. **Pediatrics** 2001; 107:1451-5.

Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen D, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. **N Eng J Med** 2014; 371:497-506.

Ashton-Prolla P, Seunanz HN. The Brazilian Hereditary Cancer Network: historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. **Gen etMol Biol** 2016; 39:163-5.

Berrigan D, Perkins SN, Haines DC, Hursting SD. Adult-onset caloric restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. **Carcinogenesis** 2002; 23:817- 22.

Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ., et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. **Cancer Res** 1994; 54:1298-304.

Blay P, Sanatamaría I, Pitiot AS, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast and ovarian cancer families from Asturias (Northern Spain). **BMC Cancer** 2013;13:243.

Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. **Cell** 2004; 119:591-602.

Borzekowski DL, Guan Y, Smith KC, Erby LH, Roter DL. The Angelina effect: immediate reach, grasp and impact of going public. **Gen etMed** 2013; 16:516-21.

Bouaoun L, Sonkin D, Ardin M et al. TP53 variation in human cancers: new lessons from the IARC TP53 database and genomics data. **Hum Mutat** 2016; 37(9):865-76.

Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome from TP53 mutation carriers. **J Clin Oncol** 2015; 33:2345-52.

Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. **JAMA** 1997; 277:997-1003.

Carraro DM, Folgueira MAAK, Lisboa BCG, et al. Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. **PLOS One** 2013; 8:e57581.

Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. **J Clin Oncol** 2013; 31:1748-57.

Chompr etA, Brugières L, Ronsin M, et al. p53 germline mutations in childhood cancers and cancer risks for carrier individuals. **Br J Cancer** 2000; 82:1932-37.

Clamp M, Fry B, Kamal M, et al. Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. **Proc Natl Acad Sci USA** 2007; 104:19428-33.

Clinvar NCBI. **O que foi usado do Clinvar???**. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>> [2016 Aug 01 16].

Colbert LH, Westerlind KC, Perkins SN, et al. Exercise effects on tumorigenesis in a p53-deficient mouse model of breast cancer. **Med Sci Sports Exerc** 2009; 41:1597-605.

Costa ECCB, Vargas FR, Moreira AS, et al. Founder effect of the BRCA1 5382insC mutation in Brazilian patients with hereditary breast ovarian cancer syndrome. **Cancer Gen etCytogen et**2008; 184:62-6.

Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. **J Clin Oncol** 2015; 33:304-11.

DiGiammarino EL, Lee AS, Cadwell C, et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant tetramer. **Nat Struct Biol** 2002; 9:12-6.

Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. **JAMA** 2010; 304:967-75.

Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian patients with positive family history. **São Paulo Med J** 2005; 123:192-7.

Dukes CE, Lockhart-Mummery HE. Familial intestinal polyposis. **Surg Clin North Am** 1955; 1277-81.

Dutil J, Golubeva VA, Pacheco-Torres AL, et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 alleles in Latin America and the Caribbean: a clinical perspective. **Breast Cancer Res Treat** 2015; 154:441-53.

Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. **N Eng J Med** 2015; 372:2243-57.

Esteves VF, Thuler LC, Amendola LC, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. **Braz J Med Biol Res** 2009; 42:453-7.

Evans DG, Barwell J, Eccles D, et al. Surgical decisions made by 158 women with hereditary breast cancer aged <50 years. **Eur J Surg Oncol** 2005; 31:1112-8.

Evans DG, Barwell J, Eccles DM, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. **Breast Cancer Res** 2014; 16:442.

Evans DG, Wisely J, Clancy T, et al. Longer term effects of the Angelina Jolie effect: increased risk-reducing mastectomy rates in BRCA carriers and other high-risk women. **Breast Cancer Res** 2015; 17:143.

Ewald IP, Izetti P, Vargas FR, et al. Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dup in Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. **Hered Cancer Clin Pract** 2011; 9:12.

Fang S, Krahe R, Lozano G, et al. Effects of MDM2, MDM4 and TP53 codon 72 polymorphisms on cancer risk in a cohort study of carriers of TP53 germline mutations. **PLoS One** 2010; 5:e10813.

Felix GES, Abe-Sandes C, Machado Lopes TMB, et al. Germline mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian Population. **Hum Genome Var** 2014; 1:14012.

Ferrarini A, Auteri-Kaczmarek A, Pica A, et al. Early occurrence of lung adenocarcinoma and breast cancer after radiotherapy of a chest wall sarcoma in a patient with a de novo germline mutation in TP53. **Fam Cancer** 2011; 10:187-92.

Friedberg EC. DNA damage and repair. **Nature** 2003; 421:436-40.

Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2014; 111:14205-10.

Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: Evidence for a founder effect. **Hum Mutat** 2010; 31:143-50.

Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, et al. Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. **Cancer** 2013; 119:4341-9.

Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. **Breast Cancer Res** 2011; 13:R73.

Gomes MC, Costa MM, Borojevic R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 103:349-53.

Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. **J Clin Oncol** 2009; 27:1250-6.

Green DR, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumor suppressor p53. **Nature** 2009; 458:1127-30.

Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. **Int J Cancer** 2006; 118:2281-4.

Hartmann L, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. **N Engl J Med** 2016; 374:454-68.

Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. **N Engl J Med** 1999; 340:77-84.

Hartmann LC, Sellers TA, Chaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA2 gene mutation carriers. **J Natl Cancer Inst** 2001; 93:1633-7.

Henry E, et al. Chest wall leiomyosarcoma after breast-conservative therapy for early-stage breast cancer in a young woman with Li-Fraumeni syndrome. **J Natl Compr Canc Netw** 2012; 10:939-42.

Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aafs CM, et al. Improved survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. **Int J Cancer** 2015; 136:668-77.

Heymann S, Delaloge S, Rahal A, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. **Radiat Oncol** 2010; 5:104.

Hursting SD, Perkins SN, Phang JM, Barrett JC. Di etand cancer prevention studies in p53-deficient mice. **J Nutr** 2001; 131(11 Suppl):3092S-4S.

Hwang S, Cheng LS, Lozano G, Amos CI, Gu X, Strong LC. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition , cigarette smoking, and cancer risk. **Hum Gen et**2003; 113:238-43.

Jolie A. My medical choice. **New York Times** 2013 May 14. Available from: <URL:<http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html>> [2016 agos 1].

Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types (TCGA). **Nature** 2013; 502:333-9.

Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, et al. Multigene panel testing detects equal rates of pathogenic BRCA1/2 mutations and has a higher diagnostic yield compared to limited BRCA1/2 analysis alone in patients at risk for hereditary breast cancer. **Ann Surg Oncol** 2015; 22:3282-8.

Kehdy FSG, Gouveia MH, Machado M et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the patterns of deleterious mutations. The Brazilian EPIGEN Project Consortium. **PNAS** 2015;112 (28):8696-701.

Kemp CL, Wheldon T, Balmain A. p53 deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis. **Nat Gen et**1994; 8:66-9.

King MC, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. **JAMA** 2001; 286:2251-6.

King MC, Levy-Lahad E, Lahad A. Population-based screening for BRCA1 and BRCA2. **JAMA** 2014; 312:1091-2.

King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. **J Clin Oncol** 2011; 29:2158-64.

Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1971; 68:820-3.

Laloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. **Lancet** 2003; 361:1101-02.

Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. **Nat Rev Cancer** 2009; 9:749-58.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. **J Natl Cancer Inst** 1969a; 43:1365-73.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? **Ann Intern Med** 1969b; 71:747-52.

Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. **Cancer Res** 1988; 48:5358- 62.

Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. **Int J Cancer** 2001; 96:238-42.

Lindor NM. **Lynch syndrome 101 (Years, that is)**. ASCO Educational Book 2014. Available from: <asco.org/edbook 2014;27-32>. [2014 dez 1].

Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition. **J Natl Cancer Inst Monogr** 2008; (38):1-93.

Lourenço JJ, Vargas FR, Bines J, et al. BRCA1 mutations in Brazilian patients. **Genet Mol Biol** 2004; 27:500-4.

Lutshbader ED, Williams WR, Bondy ML, et al. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. **Am J Hum Genet** 1992; 51:344-56.

Lynch HT, Shaw MW, Manguson CW, et al. Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds. **Arch Intern Med** 1966; 117:206-12.

Lynch HT, Krush AJ. Cancer family G revisited: 1895-1970. **Cancer** 1971; 27:1505-11.

Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome:1895-2015. **Nature Rev Cancer** 2015; 15:181-94.

Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. **Am J Med Gen et**2012; 158A:3056-60.

Mai PL, Malkin D, Garber JE, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. **Cancer Gen et**2012; 205:479-87.

Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, et al. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science** 1990; 250:1233-8.

Marcel V, Palmero EI, Falagan-Lotsch P, et al. TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in the Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. **J Med Gen et**2009; 46:766-72.

Masciari S, Van der Abbeele AD, Diller LR, et al. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. **JAMA** 2009; 299:1315-9.

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2012;21:134-7.

McBride KA, Ballinger ML, Killick E, et al. Li-Fraumeni Syndrome: cancer risk assessment and clinical management. **Nat Rev Clin Oncol** 2014; 11:260-71.

McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. **Lancet Oncol** 2007; 8:26-34.

Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **J Clin Oncol** 2004; 22:2328-35.

Metcalfe KM, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. **BMJ** 2014;348:g226.

Meijersa-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in woman with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **N Eng J Med** 2001; 345:159-64.

Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. **J Clin Oncol** 2004; 22:838-45.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Moorman PG, Havrilesky IJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk woman: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Oncol** 2013; 31:4188-98.

Moran A, O'Hara C, Khan S, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. **Fam Cancer** 2012; 11:235-42.

Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. **Cancer Res** 2002; 62:3789-93.

Nagy R, Swe etK, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. **Oncogene** 2004; 23:6445-70.

Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. **N Eng J Med** 1998; 339:424-8.

[NCI] National Cancer Institute. **SEER Cancer Statistics**. Available from: <URL:<http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>> [2016a jun 1].

[NCI] National Cancer Institute. **SEER Training Modules: cancer: a historic perspective**. Available from: <URL:<http://www.training.seer.cancer.gov/disease/history>> [2016b jun 1].

[NCCN] National Comprehensive Cancer network. **Guidelines Version 2016 genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian**. Available from: <URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#genetics_screening>[2016 Apr 05].

Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk assessment, genetic counseling and genetic testing for BRCA-related cancer in woman: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. **Ann Intern Med** 2014; 160:255-66.

Nichols KE, Malkin D. Genotype versus Phenotype: The Yin and Yang of Germline TP53 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. Editorial. **J Clin Oncol** 2015; 33:2331-3.

Nogueira STS, Lima ENP, Nobrega AF, et al. ¹⁸F-FDG PET-CT for surveillance of Brazilian patients with Li-Fraumeni syndrome. **Front Oncol** 2015; 5:38.

Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian cancer. **JAMA Oncol** 2016; 2:482-90.

Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? **Clin Orthop Relat Res** 2010; 468:3003-11.

Offit K, Garber JE. Time to check CHEK2 in families with breast cancer? **J Clin Oncol** 2008; 26:519-20.

Ossa CA, Torres D. Founder and recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Latin American countries: state of the art and literature review. **Oncologist** 2016; 21:832-9.

Paskulin DD, Giacomazzi J, Achatz MI, et al. Ancestry of the brazilian TP53 c.1010G>A (p.Arg337His, R337H) founder mutation: clues from haplotyping of short tandem repeats on chromosome 17p. **PLoS One** 2015; 10:e0143262.

Petijean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from the recent developments in the IARC TP53 database. **Hum Mutat** 2007; 28:622-9.

Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. **Oncogene** 2002; 21:7435.

Pinto C, Veiga I, Pinheiro M, et al. TP53 germline mutations in Portugal and genetic modifiers of age at cancer onset. **Fam Cancer** 2009; 8:383-90.

Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. **N Eng J Med** 2016; 375:443-53.

Raphael J, Verma S, Hewitt P, Eisen A. The impact of Angelina Jolie's story on genetic referral and testing at an academic cancer centre in Canada. **J Gen etCounsel** 2016; 25:1309-16.

Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. **J Clin Oncol** 2004; 22:1055-62.

Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Group. **J Clin Oncol** 2005; 23:7804-10.

Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. **J Natl Cancer Inst** 2009; 101:80-7.

Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. **JAMA** 2015; 313:1347-61.

Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American of Medical Genetics and Genomics and the Association for molecular pathology. **Gen etMed** 2015; 17:405-24.

Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2001; 98:9330-5.

5.

Riemenschneider MJ, Buschges R, Wolter M, et al. Amplification and overexpression of the MDM4 (MDMX) gene from 1q32 in a subset of malignant gliomas without TP53 mutation or MDM2 amplification. **Cancer Res** 1999; 59:6091-6.

Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic counselors. **J Gen etCouns** 2012; 21:151-61.

Robson M, Offit K. Predisposition to Cancer: Introduction and Overview. **Hematol Oncol Clin N Am** 2010;24:793-7.

Rodriguez AO, Llacuachaqui M, Pardo GG, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. **Gynecol Oncol** 2012;124:236-43.

Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. **Na Rev Cancer** 2012; 12:68-78.

Ruijs MW, Schmidt MK, Nevanlinna H, et al. The single-nucleotide polymorphism 309 in the MDM2 gene contributes to the Li-Fraumeni syndrome and related phenotypes. **Eur J Hum Gen et**2007; 15:110-4.

Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: Mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. **J Med Gen et**2010; 47:421-8.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of beta-hemoglobin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. **Science** 1985; 230:1350-4.

Serrano M, Lage P, Belga S, et al. Bethesda criteria for microsatellite instability testing: impact on the detection of new cases of Lynch syndrome. **Fam Cancer** 2012; 11:571-8.

Silva FC, Lisboa BCG, Figueiredo MCP, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. **BMC Med Gen et**2014; 15:55.

Smardová J, Koptíková J. Brazilian Story of the R337H p53 mutation. **Klin Onkol** 2014; 27:247-54.

Sparano JA. Defining a role and predicting benefit from platinum-based therapy in breast cancer: an evolving history. Editorial. **J Clin Oncol** 2015; 33:1-3.

Spurdle AB, Whiley PJ, Thompson B, et al. BRCA1R1699Q variant displaying ambiguous functional abrogation confers intermediate breast and ovarian cancer risk. **J Med Gen et**2012; 49:525-32

Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. **Nature** 1990; 348:747-9.

Sttaudigl C, Pfeiler G, Hrauda K, et al. Changes in socio-demographic data of clients seeking genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer due to the “Angelina Jolie effect”. **BMC Cancer** 2016;16:436.

Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology practice guideline endorsement for familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. **J Clin Oncol** 2015; 33:209-17.

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. **N Eng J Med** 1997; 336:1401-8.

Tan DSP, Kaye SB. Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated ovarian cancer: same or different? **Am Soc Clin Oncol Educ Book** 2015; 114-21.

Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **J Natl Cancer Inst** 2007; 99:1811-4.

Testa J, Malkin D, Schiffman JD. Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes. **Am Soc Clin Oncol Educ Book** 2013; 81-90.

Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. **J Natl Cancer Inst** 2002; 94:1358-65.

Torres D, Rashid MU, Gil F, et al. High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 103:225-32.

Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. **Clin Gen et**2014; 85:43-8.

Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer susceptibility mutations. **Nat Rev Clin Oncol** 2016a; 13:581-8.

Tung N, Li NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. **J Clin Oncol** 2016b; 34:1460-8.

Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. **Lanc etOncol** 2011; 12:559-67.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. **Science** 2013; 339:1546-58.

Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer. **JAMA** 2006; 295:1379-88.

Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. **Arch Int Med** 1913; 12:546-55.

Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. **Nature** 1953; 171:737-8.

Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26.000 patient cases and 27.000 controls. **J Clin Oncol** 2008; 26:542-8.

Wood ME, Vogel V, Ng A, et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. **J Clin Oncol** 2012; 30:3734-45.

Yurgelun MB, Hiller E, Garber JE. Population-wide screening for germline BRCA1 and BRCA2 mutations: too much of a good thing? **J Clin Oncol** 2015; 33:1-5.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 20 de abril de 2016.

A
Dra. Maria Isabel Achatz

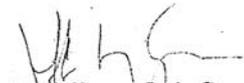
Aluna: Ana Carolina Leite Vieira Costa Gifoni

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1812/13C
“Caracterização de fatores epidemiológicos e genéticos como modificadores de penetrância na síndrome de Li-Fraumeni”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **19/04/2016**, **tomaram conhecimento e aprovaram** os seguintes documentos:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado: “Mitocôndrias, telômeros, estilo de vida e desfechos na síndrome de Li-Fraumeni”, registrado neste CEP sob nº 1812/13. O projeto afiliado em referência será Tese de Doutorado da aluna *Ana Carolina Leite Vieira Costa Gifoni*.
- Tese de Doutorado – datado de 2013.

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão de pacientes que farão o teste genético

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital A. C. Camargo – Fundação Antônio Prudente
Rua Prof. Antônio Prudente, 211 – Tel.2189-5181

Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará
Rua Papi Júnior, 1222 – Tel.3288-4000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos- Res CNS 196/96 e Res CNS 251/97
do Ministério da Saúde

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:.....TELEFONE: DD(.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **ANÁLISE DE FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E DA EFETIVIDADE DO RASTREAMENTO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Maria Isabel Alves de Souza Waddington Achatz.**
CARGO/FUNÇÃO: **Chefe e Médica Geneticista do Departamento de Oncogenética do Hospital A.C.Camargo**

PESQUISADOR ASSOCIADO: **Ana Carolina Leite Vieira Costa**
CARGO/FUNÇÃO: **Médica Oncologista Clínica do Hospital Haroldo Juaçaba e aluna de Doutorado da Hospital A.C. Camargo - Fundação Antônio Prudente / Hospital Haroldo Juaçaba**

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO
DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

III -INFORMAÇÕES AO PACIENTE

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo estimar a prevalência de mutações no gene *TP53* (alterações na sua sequência de DNA) em famílias brasileiras com mais de três indivíduos que desenvolveram câncer, sendo pelo

menos um deles abaixo dos 50 anos de idade e dois deles parentes de primeiro ou segundo grau. Este documento fornece informações sobre o estudo para o qual o senhor (a) está sendo convidado a participar.

IV - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

1. objetivos da pesquisa

O senhor (a) foi convidado(a) a participar deste estudo, pois a história de casos de câncer no senhor (a) ou em sua família indica que o senhor (a) pode ser portador (a) de uma síndrome hereditária chamada de Síndrome de Li-Fraumeni, que aumenta o risco para desenvolvimento de câncer.

O objetivo deste estudo é estimar a ocorrência e a prevalência de alterações genéticas no gene *TP53* que possam estar relacionadas com o diagnóstico da síndrome.

2. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Para obter maior conhecimento clínico e científico do câncer, médicos e pesquisadores desta instituição desenvolvem estudos de pesquisa. Pela pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos das doenças e oferecer novas possibilidades de diagnósticos e tratamentos.

A Síndrome de Li-Fraumeni é uma doença genética rara e hereditária, na qual o indivíduo apresenta alto risco para o desenvolvimento de câncer. Os tumores mais comuns nessa síndrome são sarcomas, tumores no cérebro (sistema nervoso central), tumores adrenocorticais e câncer de mama de início em idade jovem. Esses cânceres podem surgir devido a uma falha em um dos genes que controlam o crescimento das células, o gene *TP53*. Os genes contêm informações que determinam como as células do organismo devem funcionar. Quando ocorrem alterações (mutações) na sequência desses genes o risco para desenvolver tumores é maior.

3. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS

Após a assinatura deste termo, você será encaminhado ao laboratório para coletar uma amostra de seu sangue (4 mL), dividida em dois tubos identificados. O DNA extraído das células do sangue será enviado ao laboratório para análise genética a fim de verificar se o senhor (a) apresenta alguma alteração (mutação) no gene *TP53*. Quando o resultado estiver pronto (processo que pode demorar de dois a três anos, por se tratar de pesquisa), você receberá um contato por telefone para agendar uma consulta de retorno. Nesta consulta você saberá o resultado do teste genético e serão discutidas as implicações desse resultado para você e sua família. Contudo, você pode se recusar a receber o resultado. O teste não terá custo e você não receberá nenhum tipo de remuneração financeira pela participação neste estudo.

As amostras de sangue coletadas serão processadas e armazenadas pelo Banco de macromoléculas do Biobanco do Hospital A.C. Camargo, e o excedente não utilizado por este projeto de pesquisa poderá ser utilizado em outros projetos no futuro, após a aprovação dos mesmos pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição.

4. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

Os desconfortos envolvidos na coleta de sangue são mínimos e incluem dor local, sangramento e hematoma e inchaço local. O risco relacionado à realização de testes genéticos são principalmente psicológicos. Com o conhecimento do resultado do teste genético, alguns pacientes podem desenvolver sintomas como ansiedade, raiva e depressão. O aconselhamento genético e psicológico tem como objetivo ajudá-lo(a) a lidar com a informação recebida.

5. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

A realização do teste genético possibilitará a confirmação do diagnóstico clínico. O maior benefício obtido é a identificação da alteração genética responsável pela síndrome e a possibilidade de identificar outros portadores na família e orientá-los.

Independente da identificação da alteração genética responsável pela síndrome, os pacientes são orientados quanto a necessidade do acompanhamento periódico no Departamento de Oncogenética e da realização de rastreamento periódico de câncer, o qual permite o diagnóstico precoce de tumores.

6.CONFIDENCIALIDADE

Sua identidade será preservada e a confidencialidade de suas informações será mantida, sendo que somente os pesquisadores envolvidos nesse estudo e os membros da Comissão de Ética em Pesquisa terão acesso aos seus registros.

Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento nesta instituição ou outra.

7. DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante de sua avaliação ou seu tratamento será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que o senhor (a) tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

8.ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E INFORMAÇÃO SOBRE OS RESPONSÁVEIS

Os pesquisadores se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. Contatos dos pesquisadores **EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:**

Pesquisador responsável:

Dra. Maria Isabel Waddington Achatz CRM – 105322

Departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo - São Paulo.

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 – 1º subsolo/ Bloco A – São Paulo

Telefone: (11) 2189-5000 ramal 5181

Fax: (11) 2189-5000 ramal 5180

Pesquisador associado:

Dra. Ana Carolina Leite Vieira Costa CRM – 9509

Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer do Ceará

Endereço: Rua Papi Júnior, 1222 – Fortaleza – Ceará

Telefone: (85) 87300161

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo, SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas ou no Comitê de Ética do Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza, CE, pelo telefone: (85)3288.4653 de segunda-feira à sexta-feira das 9 horas às 16 horas.

V - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Declaro ter sido esclarecido sobre a garantia de receber, a qualquer tempo, resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento sobre procedimentos, riscos e benefícios ligados à avaliação ou ao tratamento e que serei informado quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

SIM

NÃO

2. Declaro estar ciente do meu direito de retirar meu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.

SIM

NÃO

3. Declaro ter sido esclarecido sobre a segurança de que minha identidade será preservada e que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais.

SIM NÃO

4. Declaro ter sido esclarecido sobre a disponibilidade de assistência no Hospital Haroldo Juaçaba (Hospital do Câncer do Ceará) ou no Hospital A.C. Camargo, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

SIM NÃO

5. Declaro ter sido esclarecido sobre a viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

SIM NÃO

6. Declaro ter sido esclarecido que não receberei nenhum tipo de remuneração financeira.

SIM NÃO

7. Declaro que autorizo o armazenamento de amostras de DNA no banco de macromoléculas do Hospital A.C. Camargo.

SIM NÃO

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

O (a) senhor(a) receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após ter compreendido os termos desse termo, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa, autorizando a coleta, o armazenamento, e a análise de amostras sanguíneas e de DNA.

Fortaleza, ____ de _____ de _____

assinatura do sujeito da pesquisa

assinatura do pesquisador associado ou responsável legal (carimbo ou nome legível)

assinatura do pesquisador responsável
(carimbo ou nome legível)

Anexo 3 - Carta de ciência e comprometimento de participação do Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center



DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E COMPROMETIMENTO

Declaro que o Biobanco do Hospital A C Camargo tem ciência da realização e se compromete a colaborar com o projeto intitulado **"ANÁLISE DE FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E DA EFETIVIDADE DO RASTREAMENTO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI"**, cujo pesquisador responsável será o(a) Dr(a). **Dra Maria Isabel Achatz.**

Declaro ainda que o Biobanco do Hospital A C Camargo encontra-se registrado na CONEP sobre o número B-001, de acordo com a Resolução CNS 441/11 e Portaria MS 2201/11.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Antônio Hugo José Fróes Marques Campos".

Dr(a). Antônio Hugo José Fróes Marques Campos

**Diretor do Biobanco do Hospital A C Camargo
Hospital A.C. Camargo
Data: 14/02/2013**

Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão de pacientes que responderão aos questionários

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital A. C. Camargo – Fundação Antônio Prudente
Rua Prof. Antônio Prudente, 211 – Tel.2189-5181

Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará
Rua Papi Júnior, 1222 – Tel.3288-4000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos- Res CNS 196/96 e Res CNS 251/97
do Ministério da Saúde

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

**II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA, TÍTULO DO PROTOCOLO DE
PESQUISA:ANÁLISE DE FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E DA EFETIVIDADE DO
RASTREAMENTO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Maria Isabel Alves de Souza Waddington Achatz.**
CARGO/FUNÇÃO: **Chefe e Médica Geneticista do Departamento de Oncogenética do
Hospital A.C. Camargo**

PESQUISADOR ASSOCIADO: **Ana Carolina Leite Vieira Costa**
CARGO/FUNÇÃO: **Médica Oncologista Clínica do Hospital Haroldo Juaçaba e aluna de Doutorado da Hospital A.C.Camargo - Fundação Antônio Prudente / Hospital Haroldo Juaçaba**

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO
DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

III -INFORMAÇÕES AO PACIENTE

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo estimar a prevalência de mutações no gene *TP53* (alterações na sua sequência de DNA) em famílias brasileiras com mais de três indivíduos que desenvolveram câncer, sendo pelo menos um deles abaixo dos 50 anos de idade e dois deles parentes de primeiro ou segundo grau. Este documento fornece informações sobre o estudo para o qual o senhor (a) está sendo convidado a participar.

IV - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

1. OBJETIVOS DA PESQUISA

O senhor (a) foi convidado(a) a participar deste estudo, pois a história de casos de câncer no senhor (a) ou em sua família indica que o senhor (a) pode ser portador (a) de uma síndrome hereditária chamada de Síndrome de Li-Fraumeni, que aumenta o risco para desenvolvimento de câncer.

O objetivo deste estudo é estimar a ocorrência e a prevalência de alterações genéticas no gene *TP53* que possam estar relacionadas com o diagnóstico da síndrome.

2. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Para obter maior conhecimento clínico e científico do câncer, médicos e pesquisadores desta instituição desenvolvem estudos de pesquisa. Pela pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos das doenças e oferecer novas possibilidades de diagnósticos e tratamentos.

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença genética rara e hereditária, na qual o indivíduo apresenta alto risco para o desenvolvimento de câncer. Os tumores mais comuns nessa síndrome são sarcomas, tumores no cérebro (sistema nervoso central), tumores adrenocorticais e câncer de mama de início em idade jovem. Esses cânceres podem surgir devido a uma falha em um dos genes que controlam o crescimento das células, o gene *TP53*. Os genes contêm informações que determinam como as células do organismo devem funcionar. Quando ocorrem alterações (mutações) na sequência desses genes o risco para desenvolver tumores é maior.

3. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS

Após a assinatura deste termo, você responderá a questionários que contem perguntas sobre sua saúde, como você percebe sua doença e sobre seus familiares. São três questionários que foram traduzidos da língua inglesa para o português. Estes questionários são: 1. Questionário de Informações Individuais, 2. Questionário Kaiser De Atividade Física e 3. Questionário De História Dietética. Os questionários são extensos e o tempo estimado para resposta dos três questionários é de 60 minutos. Você pode interromper a qualquer momento que desejar e você pode optar por não responder a qualquer pergunta que o incomode. Durante todo o tempo de em que você estiver respondendo o questionário você poderá fazer perguntas para o entrevistados referentes a duvidas nas questões.

4. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

Os desconfortos envolvidos na resposta aos questionários são principalmente psicológicos. Como são abordados assuntos referentes ao câncer a familiares próximos, alguns pacientes podem desenvolver sintomas como ansiedade, raiva e depressão. O aconselhamento genético tem como objetivo ajudá-lo (a) a lidar com a situação.

5. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

O benefício obtido é a possibilidade de melhor caracterizar a doença em você e em sua família. Com o presente estudo espera-se obter um maior conhecimento dos aspectos epidemiológicos da LFS.

6. CONFIDENCIALIDADE

Sua identidade será preservada e a confidencialidade de suas informações será mantida, sendo que somente os pesquisadores envolvidos nesse estudo e os membros da Comissão de Ética em Pesquisa terão acesso aos seus registros.

Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento nesta instituição ou outra.

7. DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante de sua avaliação ou seu tratamento será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que o senhor (a) tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

8. ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E INFORMAÇÃO SOBRE OS RESPONSÁVEIS

Os pesquisadores se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. Contatos dos pesquisadores **EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:**

Pesquisador responsável:

Dra. Maria Isabel Waddington Achatz CRM – 105322

Departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo - São Paulo.

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 – 1º subsolo/ Bloco A – São Paulo

Telefone: (11) 2189-5000 ramal 5181

Fax: (11) 2189-5000 ramal 5180

Pesquisador associado:

Dra. Ana Carolina Leite Vieira Costa CRM – 9509

Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer do Ceará

Endereço: Rua Papi Júnior, 1222 – Fortaleza – Ceará

Telefone: (85) 87300161

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo, SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas ou no Comitê de Ética do Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza, CE, pelo telefone: (85)3288.4653 de segunda-feira à sexta-feira das 9 horas às 16 horas.

V - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Declaro ter sido esclarecido sobre a garantia de receber, a qualquer tempo, resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento sobre procedimentos, riscos e benefícios ligados à avaliação ou ao tratamento e que serei informado quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

SIM

NÃO

2. Declaro estar ciente do meu direito de retirar meu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento.

SIM

NÃO

3. Declaro ter sido esclarecido sobre a segurança de que minha identidade será preservada e que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais.

SIM NÃO

4. Declaro ter sido esclarecido sobre a disponibilidade de assistência no Hospital Haroldo Juaçaba (Hospital do Câncer do Ceará) ou no Hospital A.C. Camargo, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

SIM NÃO

5. Declaro ter sido esclarecido sobre a viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

SIM NÃO

6. Declaro ter sido esclarecido que não receberei nenhum tipo de remuneração financeira.

SIM NÃO

7. Declaro que autorizo o armazenamento de amostras de DNA no banco de macromoléculas do Hospital A.C. Camargo.

SIM NÃO

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

O (a) senhor(a) receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após ter compreendido os termos desse termo, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa, autorizando a coleta, o armazenamento, e a análise de amostras sanguíneas e de DNA.

Fortaleza, de _____ de _____

São Paulo, de _____ de _____

assinatura do sujeito da pesquisa

assinatura do pesquisador associado ou responsável legal (carimbo ou nome legível)

assinatura do pesquisador responsável
(carimbo ou nome legível)

Anexo 5 - Questionário de informações individuais

A. SECÇÃO DE INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS

As seguintes perguntas são sobre o seu passado e situação pessoal.

A1. Você é:

MASCULINO () 1

FEMININO() 2

A2. Qual é a sua data de nascimento?

|__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__| |__|
DIA MÊS ANO

A3. Qual é o seu local de nascimento (cidade, estado ou província, país)?

CIDADE

ESTADO

PAÍS

A4. Você se considera latino?

SIM() 1

NÃO() 2

A5. Qual é a sua raça?(Marque todas que se aplicam.)

Indígena..... () 1

Asiática () 2

Preto ou Africano-Americano () 3

Nativo do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico () 4

Branco () 5

A6. Você tem ascendência judaica Ashkenazi (Leste Europeu)?

SIM() 1

NÃO() 2

A7. Qual é a sua origem e a de sua família (ancestralidade)? (marque até quatro)

Reino Unido () 1

Irlanda () 2

Alemanha () 3

França () 4

Itália () 5

Grécia () 6

Europa Oriental (por exemplo, Polônia, Rússia, Hungria, ex-Cecoslováquia). () 7

Escandinávia (por exemplo, Noruega, Suécia, Dinamarca, Finlândia) () 8

Espanha, Portugal () 9

Outros Países Europeus () 10

África () 11

Oriente Médio () 12

Índia, Paquistão	() 13
China	() 14
Japão	() 15
Outros países asiáticos ou ilhas do Pacífico	() 16
Nativo americano	() 17
Canadá	() 18
México	() 19
Puerto Rico	() 20
América Central	() 21
América do Sul	() 22
Outros (especifique)	() 23
Brasil... ..	() 24

A8. O grupo religioso você se identifica?

Católica	() 1
Protestante	() 2
Judaica	() 3
Ortodoxa oriental	() 4
Muçulmano	() 5
Hindu	() 6
Budista	() 7
Nenhum	() 8
Outros (especifique)	() 96
Não desejo responder.....	() 97

A9. Qual é o seu nível escolar?

Atualmente na escola	() 1a Série __ __
Ensino fundamental.....	() 2
Ensino médio	() 3
Profissional / escola técnica	() 4
Atualmente na faculdade	() 5
Graduado	() 6
Em pós-graduação	() 7
Título de Mestrado ou Doutorado.....	() 8
Analfabeto.....	() 9

A10. Qual categoria melhor representa a sua renda familiar total no último ano civil completo, de todas as fontes, antes de impostos?

Menos de R\$ 10.000	() 1
R\$ 10.000 para \$ 19.999	() 2
R\$ 20.000 para \$ 29.999	() 3
R\$ 30.000 a \$ 39.999	() 4
R\$ 40.000 a \$ 49.999	() 5
R\$ 50.000 para \$ 69.999	() 6
R\$ 70.000 para \$ 99.999	() 7
R\$ 100.000 ou mais	() 8
Não desejo responder.....	() 97
Não sei	() 98

A11. Quantas pessoas, incluindo você, são sustentadas com esse rendimento?

| ___ | ___ | NÚMERO

A12. Você já trabalhou por mais de um ano?

SIM() 1

NÃO() 2

A13. Qual é a sua ocupação (ou mais recente) atual?

A14. Há quantos anos isso tem sido (foi isso) a sua ocupação?

| ___ | ___ | NÚMERO

A15. Qual é seu atual estado civil?

Solteiro() 1

Casado() 2

Mora com um parceiro() 3

Com um parceiro de longo prazo, vivendo separado() 4

Viúvo() 5

Separado() 6

Divorciado() 7

Não desejo responder() 97

B. SEÇÃO DE ANTECEDENTES MÉDICOS E USO DE MEDICAMENTOS

B1. Você já tinha feito alguma biópsia?(A biópsia é um procedimento em que uma pequena quantidade de tecido é removido para exame)

- SIM() 1
 NÃO() 2 (IR PARA B6)
 NÃO SABE() 3 (IR PARA B6)

Começando com a mais recente, por favor, liste a biópsia (s) que você já fez. Se for o caso, especifique a lateralidade (por exemplo, mama direita ou mama esquerda).

B2. Em que órgão do seu corpo foi realizada a biópsia?	B3. Qual a data ou qual sua idade quando foi realizada a biópsia?	B4. Qual a razão ou sintoma que motivou a biópsia?	B5. Por favor, informe o hospital ou clínica onde a biópsia foi realizada.
A. _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
B. _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
C. _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
D. _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
E. _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____

B6. Você já teve diagnóstico de câncer?

SIM() 1

NÃO() 2 (IR PARA B12)

NÃO SABE() 3 (IR PARA B12)

Reporte apenas os tumores primários, que são os locais do corpo onde o câncer começa. Por favor, assinale todos os diagnósticos de câncer que você já teve e indique os tipos de tratamento que recebeu.

B7. Câncer	B8. Data ou idade ao diagnóstico	B9. Nome e endereço de onde foi feito o diagnóstico	B10. Tratamentos realizados	B11. Nome e endereço de onde foi feito o tratamento
A. Glândula adrenal () 1	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
B. Mama esquerda () 1	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
C. Mama direita () 1	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
D. Cérebro () 1	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
E. Tumor ósseo () 1 Osteossarcoma () 1 Condrossarcoma () 2 Sarcoma de Ewing () 3	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
F. Sarcoma de partes moles () 1 Rabdomiossarcoma () 1 Lipossarcoma. () 2 Fibrossarcoma () 3 Histiocitoma fibroso maligno.....() 4	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____

B7. Câncer	B8. Data ou idade ao diagnóstico	B9. Nome e endereço de onde foi feito o diagnóstico	B10. Tratamentos realizados	B11. Nome e endereço de onde foi feito o tratamento
G. Cólon ou reto	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei. () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
H. Pulmão ou brônquio esquerdos	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
I. Pulmão ou brônquio direitos	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
J. Leucemia LMA.....() 1 LLA.....() 2 LMC.....() 3 LLC.....() 4	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
K. Outro (especifique) _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
L. Outro (especifique) _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
M.Outro (especifique) _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
N. Outro (especifique) _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
O.Outro (especifique) _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____
P. Outro (especifique) _____ _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____ _____	Cirurgia () 1 Quimioterapia () 2 Radioterapia () 3 Nenhum () 4	_____ _____ _____ _____

Exemplos de outros: Rim, bexiga, colo uterino, plexo coróide, esôfago, cabeça e pescoço, garganta, Linfoma de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, fígado, ovário, pâncreas, próstata, pele (basalóide ou escamoso), melanoma, estômago, testículo, tireóide, endométrio.

B12. Você já fez alguma cirurgia além da realizada para tratamento do câncer?

(Por favor, não liste novamente as biópsias já reportadas na questão B1.)

SIM() 1

NÃO() 2 (IR PARA B17)

NÃO SABE() 3 (IR PARA B17)

Começando com a mais recente, por favor liste as cirurgias que já realizou:

B13. Que tipo de cirurgia você fez?	B14. Data ou idade quando fez a cirurgia	B15. Qual o motivo para a cirurgia?	B16. Nome e endereço de onde a cirurgia foi realizada
A. _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
B. _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
C. _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____
D. _____ _____	Mês _____ Ano _____ Ou Idade _____ Não sei..... () 98	_____ _____ _____	_____ _____ _____

B17. Você é portador de alguma das seguintes condições?

Condição médica	B18. Resposta	B19. Se sim, está em tratamento?
A. Pressão alta (hipertensão)	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
B. Doença Arterial Coronariana	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
C. Dor no peito (angina pectoris)	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
D. Ataque cardíaco (infarto)	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
E. Colesterol alto	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
F. Osteopenia	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
G. Osteoporose	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
H. Fratura óssea	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
I. AVC (derrame cerebral)	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
J. AIT (ataque isquêmico transitório)	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
K. Diabetes	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
L. Infecção crônica ou recorrente	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8
M. Prejuízo severo na memória ou demência	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8

B20. Você está em uso ou usou por mais de 6 meses alguma medicação?

SIM() 1

NÃO() 2 (IR PARA B25)

NÃO SABE() 8 (IR PARA B25)

B21. Qual o nome da medicação?	B22. Qual o motivo de tomar essa medicação?	B23. Quanto você usa/usou por dia?	B24. Por quanto tempo, ao todo (mesmo que intervalos maiores que 1 ano), você usa esta medicação?
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98
_____ Apresentação: _mg	_____ _____	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Anos: _____ Menos de 1 ano.....() 1 Não sei.....() 98

Outras:

Por favor, liste na tabela a seguir as medicações que usa por conta própria, ou medicamentos naturais e suplementos que atualmente usa ou já usou no passado.

B25. Qual o nome?	B26. Você usou nos últimos 12 meses?	B27. Quantos você usa/usou por semana?	B28. Há quanto tempo, ao todo (mesmo que intervalos maiores que 1 ano), você usa esta medicação?
A. Multivitamínicos _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
B. Outras vitaminas _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
C. Ácido fólico _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
D. Cálcio _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
E. Produtos naturais _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
F. Produtos naturais _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
G. Produtos naturais _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8
H.Outros (especifique) _____ Apresentação: __mg	Sim.....() 1 Não.....() 2	Número: _____ Pílulas/cápsulas..() 1 Colheres.....() 2 Não sei.....() 8	Número: _____ Meses.....() 1 Anos.....() 2 Não sei.....() 8

B29. A tabela a seguir pede que você complete informações sobre seu uso de algumas práticas de saúde.

Prática	B30. Você já utilizou esta prática?	B31. Se sim, você utilizou nos últimos 12 meses?
A. Acupuntura	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
B. Meditação	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
C. Técnicas de relaxamento	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
D. Yoga	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
E. Tai Chi ou Qi Gong	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
F. Massagem relaxante	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
G. Terapias alternativas	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
H. Cura espiritual ou reza	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
I. Homeopatia ou Naturopatia	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
J. Cura energética	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
K. Biofeedback	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
L. Hipnose	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
M. Quiropraxia	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
N. Aconselhamento ou psicoterapia	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2
O. Outros (especifique) _____	Sim.....() 1 Não.....() 2	Sim.....() 1 Não.....() 2

SEÇÃO C. RASTREAMENTO

Por favor indique se já realizou os testes de rastreamento listados abaixo.

Exame	C1. Você já realizou este exame?	C2. Quantos ao total você já fez?	C3. Quantos sua idade quando fez o primeiro?	C4. Quando você fez o último (aproximadamente)?
A. Mamografia	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este..() 0 Não sei....() 8
B. Ressonância das mamas	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este..() 0 Não sei....() 8
C. Ultrassom das glândulas adrenais	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este..() 0 Não sei....() 8
D. Colonoscopia	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8
E. Ressonância do cérebro para pesquisar tumor	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este..() 0 Não sei....() 8
F. Tomografia do cérebro para pesquisar tumor	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este..() 0 Não sei....() 8
G. Ressonância de corpo inteiro	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8
H. Outros testes não mencionados _____	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8
I. Outros testes não mencionados _____	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês_____ Ano_____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8

Cont/ Seção C

Exame	C1. Você já realizou este exame?	C2. Quantos ao total você já fez?	C3. Quantos sua idade quando fez o primeiro?	C4. Quando você fez o último (aproximadamente)?
J. Outros testes não mencionados _____	Sim.....() 1 Não.....() 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês____ Ano____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8
K. Outros testes não mencionados _____	Sim.....() 1 Não.....() 2 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês____ Ano____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8
L. Outros testes não mencionados _____	Sim.....() 1 Não.....() 2 2 Não sei.....() 8	Número_____ Não sei....() 98	Idade_____ Não sei....() 98	Mês____ Ano____ Ou idade_____ Fez somente este.() 0 Não sei....() 8

D. TABAGISMO

D1. Você já fumou cigarros regularmente (pelo menos 1 cigarro por dia por pelo menos 3 meses)?

Sim.....() 1
 Não.....() 2 (ir para D6)
 Não sei.....() 98 (ir para D6)

D2. Com que idade você começou a fumar regularmente (pelo menos 1 cigarro por dia por pelo menos 3 meses)?

Idade: _____
 Não sei.....() 98

D3. Durante o tempo que você fumou regularmente, em média quantos cigarros fumava por dia?

Número: _____
 Não sei.....() 98

D4. Você ainda fuma cigarros regularmente (pelo menos 1 cigarro por dia por pelo menos 3 meses)?

Sim.....() 1
 Não.....() 2 (ir para D6)

D5. Com que idade você reduziu pelo menos 1 cigarro por dia?

Idade: _____
 Não sei.....() 98

D6. Você já fumou charutos regularmente (pelo menos 1 cigarro por dia por pelo menos 3 meses)?

Sim.....() 1 Quanto tempo? _____ (meses) ou _____ (anos)

Não.....() 2 (ir para D6)

Não sei.....() 98 (ir para D6)

D7. Você já fumou cachimbo regularmente (pelo menos 1 cigarro por dia por pelo menos 3 meses)?

Sim.....() 1 Quanto tempo? _____ (meses) ou _____ (anos)

Não.....() 2 (ir para D6)

Não sei.....() 98 (ir para D6)

D8. Você já cheirou tabaco regularmente (pelo menos 1 porção de tabaco por dia por pelo menos 3 meses)?

Sim.....() 1 Quanto tempo? _____ (meses) ou _____ (anos)

Não.....() 2 (ir para D6)

Não sei.....() 98 (ir para D6)

D9. Você já cheirou rapé regularmente (pelo menos 1 vez por dia por pelo menos 3 meses)?

Sim.....() 1 Quanto tempo? _____ (meses) ou _____ (anos)

Não.....() 2 (ir para D6)

Não sei.....() 98 (ir para D6)

E. ETILISMO

Para responder este questionário, considere que um (1) drinque de álcool é equivalente a:

Cerveja: 354mL ou uma lata

Vinho: 1 taça

Liquor, aperitivo ou destilados: 1 dose

E1. Nos últimos 12 meses, qual a frequência da sua ingestão de bebidas alcoólicas?

Nunca.....() 1 (ir para E3)

Menos que 4 vezes ao mês.....() 2

Uma vez por semana.....() 3

2-3 vezes por semana.....() 4

4-7 vezes por semana.....() 5

Não sei.....() 98

E2. Nos últimos 12 meses, nos dias que você bebeu, quantas doses em média você tomou?

Número _____

Não sei.....() 98

E3. Você chegou a tomar pelo menos 1 drink por semana por 6 meses ou mais?

Sim.....() 1

Não.....() 2 (ir para seção F)

Não sei.....() 8 (ir para seção F)

E4. Com que idade você chegou a tomar pelo menos 1 drink por semana por 6 meses ou mais?

Idade _____

Não sei.....() 98

E5. Você atualmente bebe pelo menos 1 vez por semana?

Sim.....() 1

Não.....() 2 (ir para questão E8)

E6. Em média, com que frequência você bebe pelo menos uma dose desde que você começou a beber?

Cerca de 1 vez por semana.....() 1

2-3 vezes por semana.....() 2

4-7 vezes por semana.....() 3

Não sei.....() 98

E7. Nos dias em que você bebe, quantas doses ingere, em média?

Número _____

Não sei.....() 98

E8. Com que idade você reduziu a ingestão de pelo menos 1 dose por semana?

Idade _____

Não sei.....() 98

G. HISTÓRIA REPRODUTIVA FEMININA

SE VOCÊ É HOMEM, DIRIJA-SE À SEÇÃO H.

G1. Com quantos anos você menstruou pela primeira vez?

Idade _____

Nunca menstruei.....() 00 (vá para G5)

Não sei.....() 98

G2. Quando foi sua última menstruação? (por favor, não inclua sangramento ocasional)

Dentro dos últimos 6 meses.....() 1 (vá para G5)

Entre 6 meses e 1 ano atrás.....() 2

Há mais de 1 ano.....() 3

Não sei.....() 8 (vá para G5)

G3. Qual a razão de você não ter menstruado nos últimos 6 ou mais meses? (por favor, assinale todos os que se aplicarem)

Menopausa natural.....() 1

Cirurgia para remover o útero ou ovários.....() 2

Pílulas anticoncepcionais.....() 3

Gestação.....() 4

Amamentação.....() 5

Outro (especifique) _____ () 6

Não sei.....() 8

G4. Se você não mesntruou nos últimos 6 ou mais meses, quando foi seu último período menstrual?

Mês _____ Ano _____ ou Idade _____

Não sei.....() 98

G5. Você já engravidou?

Sim.....() 1

Não.....() 2 (vá para G12)

Não sei.....() 8 (vá para G12)

G6. Quantas vezes você engravidou? (incluindo abortos, filhos que nasceram sem vida, gravidez tubária ou ectópica, e filhos que nasceram com vida)

Número _____

Não sei.....() 98

G7. Quantos anos você tinha quando engravidou pela primeira vez?

Idade _____

Não sei.....() 98

G8. Quantos filhos nasceram vivos?

Número _____

Nenhum.....() 00 (vá para G12)

G9. Em que ano você teve seu primeiro filho que nasceu vivo?

Ano _____

G10. Você amamentou alguma vez?

Sim.....() 1

Não.....() 2 (vá para G12)

G11. Por quantos meses, no total, para todos os filhos somados, você amamentou?

Meses _____

G12. Você já tentou alguma vez por 1 anos ou mais e não teve sucesso em engravidar ou em manter a gravidez até o nascimento?

Sim.....() 1

Não.....() 2

G13. Você já consultou um médico por problemas de fertilidade?

Sim.....() 1

Não.....() 2

Não sei.....() 8

G14. Quantos anos você tinha quando consultou um médico pela primeira vez por problemas de fertilidade?

Idade _____

Não sei.....() 98

G15. Qual foi o diagnóstico do seu problema?

Infertilidade do seu companheiro.....() 1

Bloqueio das trompas de falópio.....() 2

Anovulação.....() 3

Problema hormonal.....() 4

Nunca determinado ao certo.....() 5

Outro (especifique) _____() 6

G16. Você já tomou alguma vez anticoncepcionais para não engravidar ou para qualquer outra razão (por exemplo, regular os ciclos menstruais)?

Sim.....() 1

Não.....() 2 (vá para G20)

Não sei.....() 8 (vá para G20)

G17. Atualmente você usa anticoncepcional?

Sim.....() 1

Não.....() 2

G18. Quantos anos você tinha quando começou a tomar anticoncepcionais?

Idade _____

Não sei.....() 98

G19. No total, durante quanto tempo você tomou anticoncepcionais?

Meses _____ ou

Anos _____ ou

Menos de 1 mês.....() 00

Não sei.....() 98

G20. Você já fez ligadura tubária?

Sim.....() 1

Não.....() 2

Não sei.....() 8

G21. Quantos anos você tinha quando fez a ligadura tubária?

Idade _____

Não sei.....() 98

G22. Você já fez histerectomia (retirada do útero)?

Sim.....() 1

Não.....() 2

Não sei.....() 8

G23. Quantos anos você tinha quando fez a histerectomia?

Idade _____

Não sei.....() 98

G24. Você já retirou 1 ou seus 2 ovários ou as tubas de falópio?

Sim.....() 1

Não.....() 2

Não sei.....() 8 (vá para 28)

G25. Indique o lado	G26. Qual foi a data ou qual a sua idade quando retirou o(s) ovário (s) ou a(s) trompa (s)?	G27. Por favor, informe o nome e endereço do hospital onde o procedimento foi realizado
A. Ovários Esquerdo... () 1 Direito.....() 2 Ambos.....() 3	Mês _____/Ano _____ Ou Idade _____ Não sei.....() 98	_____ _____ _____ _____
B. Ovários Esquerdo...() 1 Direito.....() 2 Ambos.....() 3	Mês _____/Ano _____ Ou Idade _____ Não sei.....() 98	_____ _____ _____ _____
C. Trompas Esquerdo..() 1 Direito.....() 2 Ambos.....() 3	Mês _____/Ano _____ Ou Idade _____ Não sei.....() 98	_____ _____ _____ _____
D. Trompas Esquerdo....() 1 Direito.....() 2 Ambos.....() 3	Mês _____/Ano _____ Ou Idade _____ Não sei.....() 98	_____ _____ _____ _____

G28. Você já removeu 1 ou ambas as mamas para reduzir o risco de câncer de mama? (por favor, não inclua a cirurgia para tratamento do câncer de mama)

- Sim.....() 1
Não.....() 2
Não sei.....() 8 (vá para 28)

G29. Indique o lado	G30. Qual foi a data ou qual a sua idade quando retirou a mama?	G31. Por favor, informe o nome e endereço do hospital onde o procedimento foi realizado
A. Mama Esquerdo.....() 1 Direito.....() 2 Ambos.....() 3	Mês _____ /Ano _____ Ou Idade _____ Não sei.....() 98	_____ _____ _____ _____
B. Mama Esquerdo.....() 1 Direito.....() 2 Ambos.....() 3	Mês _____ /Ano _____ Ou Idade _____ Não sei.....() 98	_____ _____ _____ _____

G32. Algumas vezes são prescritos hormônios como estrógeno e progesterona no período próximo à menopausa. Você já tomou esses hormônios por esta razão?

- Sim.....() 1
 Não.....() 2 (vá para seção H)
 Não sei.....() 8 (vá para seção H)

G33. Medicação	G34. Dose	G35. Data de início	G36. Data da suspensão	G37. Número total de anos
A. Estrógeno isolado .() 1	_____ Não sei..() 8	Mês_____ Ano_____	Mês_____ Ano_____	Anos_____
B. Progesterona isolada.()1	_____ Não sei..() 8	Mês_____ Ano_____	Mês_____ Ano_____	Anos_____
C. Estrógeno com progesterona..() 1	_____ Não sei..() 8	Mês_____ Ano_____	Mês_____ Ano_____	Anos_____
D. Adesivo de hormônio.() 1	_____ Não sei..() 8	Mês_____ Ano_____	Mês_____ Ano_____	Anos_____
E. Creme vaginal, gel, supositório hormonal.()1	_____ Não sei..() 8	Mês_____ Ano_____	Mês_____ Ano_____	Anos_____
F. Anel hormonal vaginal.() 1	_____ Não sei..() 8	Mês_____ Ano_____	Mês_____ Ano_____	Anos_____

H Questões psicossociais e comportamentais

Inicialmente faremos algumas perguntas sobre o a sua visão do seu risco de câncer

H1. Na sua opinião, comparado com outras pessoas da sua idade, quais é a sua chance de ter câncer (ou outro câncer) durante a sua vida?

- Bem menor.....() 1
Um pouco menor.....() 2
A mesma.....() 3
Um pouco maior.....() 4
Bem maior.....() 5

H2 Por favor, marque a sua chance ter câncer (ou outro câncer) durante a sua vida circulando o número na escala (0 indica nenhuma chance; 5 indica chance equivalente de ter ou não ter e 10 indica que definitivamente você terá câncer)

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

H3 Durante o último mês, quantas vezes você pensa nas suas próprias chances de ter câncer (ou outro câncer)?

Raramente ou nunca.....() 1

Semanalmente.....() 2

Diariamente.....() 3

Várias vezes no dia.....() 4

H4 Durante o último mês, quantas vezes você pensou nas suas chances de ter câncer afetaram seu humor?

Raramente ou nunca.....() 1

Semanalmente.....() 2

Diariamente.....() 3

Várias vezes no dia.....() 4

H5 Durante o último mês, com que frequência seus pensamentos sobre ter câncer afetaram suas atividades diárias?

Raramente ou nunca.....() 1

Semanalmente.....() 2

Diariamente.....() 3

Várias vezes no dia.....() 4

H6 Abaixo tem uma lista de problemas que pessoas às vezes apresentam. Leia cuidadosamente e circule o número que melhor descreve o quanto esse problema afetou e incomodou você nos últimos 7 dias, incluindo hoje.

Nos últimos 7 dias, quanto você se incomodou com:	Nada	Pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
Fadiga ou tontura	1	2	3	4	5
Falta de interesse pelas coisas	1	2	3	4	5
Nervosismo, tremor	1	2	3	4	5
Dor no peito ou no coração	1	2	3	4	5
Solidão	1	2	3	4	5
Tensão	1	2	3	4	5
Náusea ou desconforto gástrico	1	2	3	4	5
Sentimento de palidez	1	2	3	4	5
Medo inexplicável e súbito	1	2	3	4	5
Problemas para respirar	1	2	3	4	5
Sentimento de não ter valor	1	2	3	4	5
Períodos de terror ou pânico	1	2	3	4	5
Dormência no corpo	1	2	3	4	5
Falta de esperança no futuro	1	2	3	4	5
Sensação de cansaço extremo	1	2	3	4	5
Fraqueza no corpo	1	2	3	4	5
Pensamentos sobre acabar com a vida	1	2	3	4	5
Medo	1	2	3	4	5

H7 As próximas questões são sobre seus pensamentos e sentimentos no último mês. Em cada caso, por favor circule a opção que melhor descreve a frequência que você pensou ou se sentiu.

Durante o último mês...	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
Com que frequência você se chateou com algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
Com que frequência se sentiu incapaz de controlar coisas importantes da sua vida?	0	1	2	3	4
Com que frequência se sentiu nervoso e estressado?	0	1	2	3	4
Com que frequência se sentiu confiante em lidar com seus problemas pessoais?	0	1	2	3	4
Com que frequência sentiu que as coisas estão andando no caminho certo?	0	1	2	3	4
Com que frequência achou que não podia dar conta de tudo que tinha que fazer?	0	1	2	3	4
Com que frequência tem sido capaz de controlar a irritação?	0	1	2	3	4
Com que frequência se sentiu prioridade?	0	1	2	3	4
Com que frequência teve raiva porque as coisas não estavam no seu controle?	0	1	2	3	4
Com que frequência sentiu tanta pressão que acreditou que não ia suportar?	0	1	2	3	4

H8 As próximas questões são sobre os meios que você vem lidando com o estresse na sua vida desde descobriu que você ou outro familiar teve ou está sob um risco maior de ter câncer. Há inúmeras formas de tentar conviver com esses problemas. Nós queremos saber com que intensidade você tem feito o que cada item indica. Não responda com base em estar ou não funcionando – apenas se você está ou não fazendo cada uma das coisas. Por favor assinale a resposta que melhor descreve seu comportamento.

	Não tenho feito isso	Tenho feito isso, mas pouco	Tenho feito isso às vezes	Tenho feito muito isso
Tenho trabalhado em outras atividades para distrair minha cabeça	1	2	3	4
Tenho concentrado meus esforços para resolver a minha situação	1	2	3	4
Tenho dito a mim mesmo: “Não é real.	1	2	3	4
Tenho usado álcool ou outras drogas para me sentir melhor	1	2	3	4
Tenho precisado de suporte emocional de outras pessoas	1	2	3	4
Tenho desistido de lidar com a situação	1	2	3	4
Tenho agido para melhorar a situação	1	2	3	4
Tenho me recusado a acreditar que está acontecendo	1	2	3	4
Tenho dito coisas para extravasar meus sentimentos ruins	1	2	3	4
Tenho pedido apoio e conselhos a outras pessoas	1	2	3	4
Tenho usado álcool e outras drogas para conseguir passar por isso	1	2	3	4

Tenho tentado ver sob outro ângulo para tornar a situação mais positiva	1	2	3	4
Tenho criticado a mim mesmo	1	2	3	4
Tenho tentado criar uma estratégia sobre o que fazer	1	2	3	4
Tenho recebido conforto e compreensão de alguém	1	2	3	4
Tenho desistido de tentar resolver	1	2	3	4
Tenho olhado para algo de bom que vem acontecendo	1	2	3	4
Tenho feito piadas com a situação	1	2	3	4
Tenho feito coisas pra pensar menos na situação, como ir ao cinema, assistir TV, ler, dormir durante o dia, fazer compras	1	2	3	4
Tenho aceitado a realidade das coisas que tem acontecido	1	2	3	4
Tenho expressado meus sentimentos negativos	1	2	3	4
Tenho buscado conforto na religião ou em crenças espirituais	1	2	3	4
Tenho pedido ajuda e conselhos sobre o que fazer	1	2	3	4
Tenho pensado seriamente sobre o os duros passos que preciso dar	1	2	3	4
Tenho me culpado por coisas que aconteceram	1	2	3	4
Tenho rezado ou meditado	1	2	3	4
Tenho ironizado a situação	1	2	3	4

H10. As próximas questões são sobre quem que lhe dá suporte emocional. Por favor leia a lista e assinale o quanto cada pessoa (ou grupo de pessoas) tem lhe ajudado nesse momento da sua vida. Por favor circule o número da resposta que melhor descreve o apoio dessa pessoa ou grupo.

Para responder essa pergunta, considere que uma pessoa que suporta é aquela que lhe ouve, que lhe levanta quando você está com problemas ou que lhe ajuda (por exemplo, lembra você de marcar uma consulta ou fica com seus filhos para você ir ver seu médico).

	Suporte oferecido			Não tenho tal pessoa
	Nenhum	Algum	Bastante	
Membros da família	1	2	3	() 0
Meu marido/esposa ou companheiro	1	2	3	() 0
Meus filhos	1	2	3	() 0
Meus netos	1	2	3	() 0
Meus pais	1	2	3	() 0
Meus avós	1	2	3	() 0
Minha (s) irmã (s)	1	2	3	() 0
Meu (s) irmão (s)	1	2	3	() 0
Outros parentes de sangue	1	2	3	() 0
Outros parente afins (cunhada, ex-esposa...)	1	2	3	() 0
Pessoas fora da família	1	2	3	() 0
Amigo de infância	1	2	3	() 0
Outros amigos	1	2	3	() 0
Colega de trabalho	1	2	3	() 0
Conselheiro espiritual	1	2	3	() 0
Comunidade religiosa	1	2	3	() 0
Vizinho	1	2	3	() 0
Um sobrevivente do câncer	1	2	3	() 0
Alguém que também está em tratamento para câncer	1	2	3	() 0
Meu médico	1	2	3	() 0
Meu terapeuta	1	2	3	() 0
Outro: _____	1	2	3	() 0

Por favor indique a data que você completou este questionário.

São Paulo, _____ de _____
de _____
Ou Fortaleza, _____ de _____ de _____

Por favor coloque seu nome por extenso e em seguida assine abaixo, afirmando que você nos consentiu a usar as informações deste questionário para o nosso estudo. Muito obrigado.

Nome

Assinatura

Anexo 6 - Questionário kaiser de atividade física

SEÇÃO 1. Atividades Domésticas e de Cuidado com a Família

Inicialmente, queremos saber sobre suas atividades rotineiras em casa, não incluindo o que você pode fazer em sua casa ou na casa de outras pessoas de forma remunerada.

Durante o último ano (últimos 12 meses), quanto tempo você passou:

1. Cuidando de criança (s) menor (es) que 2 anos de idade
 - Nenhum ou menos que 1 hora por semana.....1
 - Mais que 1 hora mas menos que 20 horas/semana.....3
 - Igual ou mais que 20 horas por semana.....5
2. Cuidando de criança (s) maior (es) que 2 anos de idade
 - Nenhum ou menos que 1 hora por semana.....1
 - Mais que 1 hora mas menos que 20 horas/semana.....3
 - Igual ou mais que 20 horas por semana.....5
3. Cuidando de criança (s) incapaz ou de idoso (conte apenas o tempo gasto em alimentar, vestir, mover, etc)
 - Nenhum ou menos que 1 hora por semana.....1
 - Mais que 1 hora mas menos que 20 horas/semana.....3
 - Igual ou mais que 20 horas por semana.....5
4. Preparando refeições ou limpando após refeições em dias de semana?
 - Nenhum ou menos que meia hora por dia.....1
 - Mais que meia hora mas menos que 1 hora por dia.....2
 - Igual ou mais que 1 hora mas menos que 1 hora e meia por dia.....3
 - Igual ou mais que 1 hora e meia mas menos que 2 horas por dia.....4
 - Mais que 2 horas por dia.....5
5. Preparando refeições ou limpando após refeições em dias final de semana?
 - Nenhum ou menos que meia hora por dia.....1
 - Mais que meia hora mas menos que 1 hora por dia.....2
 - Igual ou mais que 1 hora mas menos que 1 hora e meia por dia.....3
 - Igual ou mais que 1 hora e meia mas menos que 2 horas por dia.....4
 - Mais que 2 horas por dia.....5
6. Fazendo faxina mais pesada, como lavagem de carpetes ou pisos, de paredes ou janelas?
 - Nenhum ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5

7. Fazendo faxina de rotina, como espanar, lavar roupa, aspirar, trocar roupas de cama?
- Nenhum ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5
8. Fazendo feira e empurrando carrinho em supermercado?
- Nenhum ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5
9. Cuidando do seu jardim, como cortando grama e recolhendo folhas?
- Nenhum ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5
10. Fazendo trabalho pesado como cortando lenha, cultivando a terra, juntando neve com pá?
- Nenhum ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5
11. Fazendo trabalhos de reparo maiores em casa, como pintura, construção, encanamento?
- Nenhum ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5

Índice de atividades domésticas e cuidados com a família:

$\sum(q4-q11, \text{sub-índice de cuidados})/9;$

sub-índice de cuidados = 1 se q1,q2 e q3 = 1, 3 se q1, q2 ou q3 = 3; 5 se q1, q2 ou q3 = 5)

SEÇÃO 2. Atividades Ocupacionais

Agora, algumas questões sobre o seu trabalho.

12. Qual a sua ocupação? (se mais de um trabalho, descreva a ocupação na qual você dedica mais horas por semana)

13. Qual o nome da sua empresa, companhia ou empregador?

14. Qual é o tipo de negócio ou indústria em que você trabalha? (por exemplo, hospital, gráfica de jornal, manufatura, etc)

15. Quais suas tarefas ou atividades específicas mais importantes?

1. _____

2. _____

3. _____

16. O que melhor descreve sua ocupação atual?

Funcionário de companhia privada, de negócios ou individual para salários ou comissões.....1

Funcionário público municipal, estadual ou federal.....2

Trabalha em negócio próprio, profissional autônomo.....3

Trabalho não remunerado em casa, negócio de família ou fazenda..4

17. Em relação com outra mulher da sua idade, você acha que seu trabalho é fisicamente:

Bem mais leve.....1

Mais leve.....2

Semelhante.....3

Mais pesado.....4

Bem mais pesado.....5

18. Depois do trabalho, você está fisicamente cansado:

Nunca.....1

Raramente.....2

Algumas vezes.....3

Frequentemente.....4

Sempre.....5

19. Enquanto você está trabalhando na sua ocupação atual, com que frequência você: (Responda para cada atividade)

a) Senta b) Levanta c) Caminha d) Carrega objetos pesados e) Sua por exercícios

Nunca.....1

Raramente.....2

Algumas vezes.....3

Frequentemente.....4

Sempre.....5

Índice ocupacional:

$\Sigma(q17, q18, q19a, \text{código de intensidade de ocupação})/8;$

Código de intensidade de ocupação vem das questões 12-16 de acordo com o Departamento de códigos ocupacionais; intensidade 1 = baixa, 3 = média, 5 = elevada)

SEÇÃO 3. Hábitos de vida

A próxima seção aborda seu nível de atividade física da rotina diária, no último ano.

20. Quantos minutos por dia você caminha ou pedala de bicicleta na ida ou volta do trabalho, escola ou redondezas?

- <5 minutos.....1
- ≥5 mas <15 minutos.....2
- ≥15 mas <30 minutos.....3
- ≥30 mas <45 minutos.....4
- ≥45 minutos.....5

21. Você assiste televisão:

- <1 hora por semana.....1
- ≥1 hora por semana, mas <1 hora por dia.....2
- ≥1 hora por dia, mas <2 horas por dia.....3
- ≥2 horas por dia, mas <4 horas por dia.....4
- ≥4 horas por dia.....5

22. Você caminha, por pelo menos 15 minutos por dia:

- Nunca ou menos que 1 vez por mês.....1
- Uma vez por mês.....2
- 2-3 vezes por mês.....3
- Uma vez por semana.....4
- Mais que 1 vez por semana.....5

23. Você pedala, por pelo menos 15 minutos por dia:

- Nunca ou menos que 1 vez por mês.....1
- Uma vez por mês.....2
- 2-3 vezes por mês.....3
- Uma vez por semana.....4
- Mais que 1 vez por semana.....5

Índice de atividade diária: $\Sigma(q20, q2, q23, (6-q21))/4$

SEÇÃO 4. Participação em Esportes e Exercícios

Finalmente, queremos saber sobre sua participação em esportes e exercícios no último ano.

24. Em comparação a uma mulher da sua idade, você considera sua atividade física:
- Bem mais leve.....1
 - Mais leve.....2
 - Semelhante.....3
 - Mais intensa.....4
 - Bem mais intensa.....5
25. Você pratica esportes ou se exercita:
- Nunca ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5
26. Você sua durante atividade física:
- Nunca ou menos que 1 vez por mês.....1
 - Uma vez por mês.....2
 - 2-3 vezes por mês.....3
 - Uma vez por semana.....4
 - Mais que 1 vez por semana.....5
27. Consideramos que os esportes mais populares no Brasil são corrida, futebol, basquete, vôlei e tênis. Você participou de alguma atividade relevante não incluída na lista?:
- Sim.....()
 - Não.....()
28. Que esporte ou atividade você praticou com mais frequência? (especifique uma)

Intensidade	
<4METs.....	0,76
4-6METs.....	1,26
>6METs.....	1,76

29. Por quantos meses no último ano você praticou essa atividade?

Proporção

() <1.....	0,04
() 1-3.....	0,17
() 4-6.....	0,42
() 7-9.....	0,67
() >9.....	0,92

30. Por quantas horas por semana você praticou essa atividade?

Tempo

- () <1.....0,5
- () ≥1 mas <2.....1,5
- () ≥2 mas <3.....2,5
- () ≥3 mas <4.....3,5
- () ≥4.....4,5

31. Você praticou alguma outra atividade ou esporte no último ano?

Sim.....()

Não.....()

Se sim, responda as próximas questões.

32. Qual o segundo esporte ou atividade que você praticou com mais frequência? (especifique um)

Intensidade

<4METs.....0,76

4-6METs.....1,26

>6METs.....1,76

33. Por quantos meses no último ano você praticou essa atividade?

Proporção

() <1.....0,04

() 1-3.....0,17

() 4-6.....0,42

() 7-9.....0,67

() >9.....0,92

34. Por quantas horas por semana você praticou essa atividade?

Tempo

() <1.....0,5

() ≥1 mas <2.....1,5

() ≥2 mas <3.....2,5

() ≥3 mas <4.....3,5

() ≥4.....4,5

35. Você praticou alguma outra atividade ou esporte no último ano?

Sim.....()

Não.....()

Se sim, responda as próximas questões.

36. Qual o terceiro esporte ou atividade que você praticou com mais frequência? (especifique um)

Intensidade

<4METs.....0,76
4-6METs.....1,26
>6METs.....1,76

37. Por quantos meses no último ano você praticou essa atividade?

Proporção

() <1.....0,04
() 1-3.....0,17
() 4-6.....0,42
() 7-9.....0,67
() >9.....0,92

38. Por quantas horas por semana você praticou essa atividade?

Tempo

() <1.....0,5
() ≥1 mas <2.....1,5
() ≥2 mas <3.....2,5
() ≥3 mas <4.....3,5
() ≥4.....4,5

Índice de esportes e exercícios: $\sum(q_{24-26}, \text{escore simples de esporte})/4$

Escore simples de esporte é calculado multiplicando a intensidade pela proporção e pelo tempo para cada atividade específica e somando todas as atividades. Se nenhuma atividade for especificada, a soma será 0.

(O escore será 1-2-3-4-5 correspondendo a 0/0,01-<4/4-<8/8-12/≥12).

Anexo 7 - Questionário de história dietética

QUESTIONÁRIO DE HISTÓRIA DIETÉTICA

INSTRUÇÕES GERAIS

- Responda cada pergunta da melhor forma que puder. Estime uma resposta se não tiver certeza. Uma resposta aproximada é melhor que deixar sem resposta.**
- Use apenas caneta preta.**
- Coloque um X no quadrado que corresponde à sua resposta.**
- Se você mudar de resposta, risque a incorreta e marque com um X a resposta adequada.**
- Se você marcar NUNCA, NÃO ou NÃO SEI para uma questão, siga as orientações que lhe direcionam para a sua próxima questão.**

Data de hoje: _____ de _____ de _____

Em que mês você nasceu? _____

Em que ano você nasceu? _____

Qual seu sexo?

Feminino.....()

Masculino.....()

1. Nos últimos 12 meses, com que frequência você bebeu suco de tomate ou vegetais?

- Nunca (vá para a questão 2)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

1a. Cada vez que você tomou suco de tomate ou de vegetais, o quanto você usualmente bebeu?

- Menos que $\frac{3}{4}$ de copo
- $\frac{3}{4}$ a $1 \frac{1}{4}$ de copo
- Mais que $1 \frac{1}{4}$ de copo

2. Nos últimos 12 meses, com que frequência você bebeu suco de laranja ou uva?

- Nunca (vá para a questão 3)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

2a. Cada vez que você tomou suco de laranja ou de uva, o quanto você usualmente bebeu?

- Menos que $\frac{3}{4}$ de copo
- $\frac{3}{4}$ a $1 \frac{1}{4}$ de copo
- Mais que $1 \frac{1}{4}$ de copo

3. Nos últimos 12 meses, com que frequência você bebeu sucos ou vitaminas de sucos naturais (maçã, abacaxi, banana, etc)?

- Nunca (vá para a questão 4)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

3a. Cada vez que você tomou sucos ou vitaminas de sucos naturais, o quanto você usualmente bebeu?

- Menos que $\frac{3}{4}$ de copo
- $\frac{3}{4}$ a $1 \frac{1}{4}$ de copo
- Mais que $1 \frac{1}{4}$ de copo

4. Nos últimos 12 meses, com que frequência você bebeu outras bebidas de frutas (H2O, Aquafresh, Tampico)?

- Nunca (vá para a questão 5)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

4a. Cada vez que você tomou suco de tomate ou de vegetais, o quanto você usualmente bebeu?

- Menos que 1 copo
- 1-2 copos
- Mais que 2 copos

5. Nos últimos 12 meses, com que frequência você bebeu leite (sem café, sem cereal)? (Por favor, inclua chocolate quente, leite com chocolate)

- Nunca (vá para a questão 6)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

5a. Cada vez que você tomou leite, o quanto você usualmente bebeu?

- Menos que 1 copo
- 1-2 copos
- Mais que 2 copos

5b. Que tipo de leite você usualmente bebe?

- Integral
- Semidesnatado, com 2% de gordura
- Semidesnatado, com 1% de gordura
- Desnatado
- Leite de soja
- Leite de arroz
- Outro

6. Nos últimos 12 meses, com que frequência você bebeu energéticos substitutos de dieta ou bebidas com alto teor proteico (Di et Shake, Ensure, Sustacal ou outros)?

- Nunca (vá para a questão 7)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana

- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

6a. Cada vez que você tomou leite, o quanto você usualmente bebeu?

- Menos que 1 copo
- 1-2 copos
- Mais que 2 copos

7. Nos últimos 12 meses, você tomou refrigerantes?

- Não (vá para a questão 8)
- Sim

7a. Com que frequência você tomou refrigerantes no verão?

- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

7b. Com que frequência você tomou refrigerantes no resto do ano?

- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

7c. A cada vez que você tomou refrigerantes, quanto normalmente você bebeu?

- Menos que 1 lata ou garrafa (<350mL)
- 1 lata ou garrafa (350mL)
- Mais que 1 lata ou garrafa (>350mL)

7d. Com que frequência você esses refrigerantes foram diet, zero ou sem açúcar?

- Quase nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de metade das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

7e. Com que frequência você esses refrigerantes forma sem cafeína?

- Quase nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de metade das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

8. Nos últimos 12 meses, você tomou cerveja?

- Não (vá para a questão 9)
- Sim

8a. Com que frequência você tomou cerveja no verão?

- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

8b. Com que frequência você tomou cerveja no resto do ano?

- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

8c. A cada vez que você tomou cerveja, quanto normalmente você bebeu?

- Menos que 1 lata ou garrafa (<350mL)
- 1 lata ou garrafa (350mL)
- Mais que 1 lata ou garrafa (>350mL)

9. Nos últimos 12 meses, com que frequência você tomou vinho?

- Nunca (vá para a questão 10)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

9a. A cada vez que você tomou vinho, quanto normalmente você bebeu?

- Menos que 1 taça
- 1-2 taças
- Mais que 2 taças

10. Nos últimos 12 meses, com que frequência você tomou licor ou coquetel?

- Nunca (vá para a questão 11)
- 1 vez por mês ou menos
- 2-3 vezes por mês
- 1-2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2-3 vezes por dia
- 4-5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

10a. A cada vez que você tomou licor ou coquetel, quanto normalmente você bebeu?

- Menos que 1 dose
- 1-3 doses
- Mais que 3 doses

11. Nos últimos 12 meses, você comeu aveia, granola ou cereais?

- Não (vá para a questão 12)
- Sim

11a. Com que frequência você comeu aveia, granola ou cereais no inverno?

- Nunca
- 1-6 vezes no inverno
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 ou mais vezes ao dia

11b. Com que frequência você comeu aveia, granola ou cereais no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

11c. A cada vez que você comeu aveia, granola ou cereais, o quanto você geralmente comeu?

- Menos de $\frac{3}{4}$ de xícara
- $\frac{3}{4}$ a $1\frac{1}{4}$ de xícara
- Mais que $1\frac{1}{4}$ de xícara

12. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu cereais frios?

- Nunca (vá para questão 13)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

12a. A cada vez que você comeu cereal frio, o quanto você geralmente comeu?

- Menos de 1 de xícara
- 1 a $2\frac{1}{2}$ de xícara
- Mais que $2\frac{1}{2}$ de xícara

12b. Com que frequência você esse cereal foi All Bran, Fiber One?

- Quase nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de metade das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

12c. Com que frequência você esse cereal foi granola?

- Quase nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de metade das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

12d. Com que frequência você esse cereal foi Corn Flakes, Crunch?

- Quase nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de metade das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

12e. Você acrescentava leite ao seu cereal?

- Não (vá para questão 13)
- Sim

12f. Que tipo de leite você usualmente acrescentava?

- Integral
- Semidesnatado, com 2% de gordura
- Semidesnatado, com 1% de gordura
- Desnatado
- Leite de soja
- Leite de arroz
- Outro

12g. A cada vez que você adicionava leite, quanto geralmente você colocava?

- Menos de ½ copo
- ½ a 1 copo
- Mais de 1 copo

13. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu molho de maçã?

- Nunca (vá para questão 14)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

13a. A cada vez que você ingeriu molho de maçã, quanto você usualmente comeu?

- Menos de ½ copo
- ½ a 1 copo
- Mais de 1 copo

14. Com que frequência você comeu maçã?

- Nunca (vá para questão 14)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

14a. A cada vez que você comeu maçãs, o quanto você comeu?

- Menos de 1 maçã
- 1 maçã
- Mais de 1 maçã

15. Com que frequência você comeu maçã?

- Nunca (vá para questão 16)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

15a. A cada vez que você comeu pera, o quanto você comeu?

- Menos de 1 pera
- 1 pera
- Mais de 1 pera

16. Com que frequência você comeu bananas?

- Nunca (vá para questão 17)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

16a. A cada vez que você comeu bananas, o quanto você comeu?

- Menos de 1 banana
- 1 banana
- Mais de 1 banana

17. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu frutas secas?

- Nunca (vá para questão 18)
- 1-6 vezes no ano

- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

17a. A cada vez que você comeu frutas secas, o quanto você comeu?

- Menos de 2 colheres
- 2-5 colheres
- Mais de 5 colheres

18. Nos últimos 12 meses, você comeu pêssegos, ameixas ou nectarinas?

- Nunca (vá para questão 19)
- Sim

18a. Quantas vezes você comeu pêssegos, ameixas ou nectarinas na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

18b. Quantas vezes você comeu pêssegos, ameixas ou nectarinas durante o resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana

- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

18c. A cada vez que você comeu pêssegos, ameixas ou nectarinas, quanto você usualmente comeu?

- Menos de 1 fruta
- 1 a 2 frutas
- Mais de 2 frutas

19. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu uvas?

- Nunca (vá para questão 20)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

19a. A cada vez que você comeu uvas, o quanto você comeu?

- Menos de 10 uvas
- 10-30 uvas
- Mais de 30 uvas

20. Nos últimos 12 meses, você comeu melão?

- Nunca (vá para questão 21)
- Sim

20a. Quantas vezes você comeu melão na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

20b. Quantas vezes durante você comeu melão fresco ou congelado no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

20c. A cada vez que você comeu melão, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{4}$ de melão
- De $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ melão
- Mais de $\frac{1}{2}$ melão

21. Nos últimos 12 meses, você comeu melancia?

- Nunca (vá para questão 22)
- Sim

21a. Quantas vezes você comeu melancia na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

21b. Quantas vezes durante você comeu melancia no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

21c. A cada vez que você comeu melancia, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{2}$ xícara (porção pequena)
- De $\frac{1}{2}$ a 2 xícaras (porção média)
- Mais de 3 xícaras (porção grande)

22. Nos últimos 12 meses, você comeu morango?

- Nunca (vá para questão 23)
- Sim

22a. Quantas vezes você comeu morango na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

22b. Quantas vezes durante você comeu morango fresco ou congelado no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

22c. A cada vez que você comeu morangos, o quanto você comeu?

- Menos de 3 morangos
- 3-8 morangos
- Mais de 8 morangos

23. Nos últimos 12 meses, você comeu laranjas ou tangerinas?

- Nunca (vá para questão 24)
- Sim

23a. Com que frequência você comeu laranjas ou tangerinas na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

24a. Com que frequência você comeu toranja na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

23b. Com que frequência você comeu laranjas ou tangerinas no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

24b. Com que frequência você comeu toranja no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

23c. A cada vez que você comeu laranjas ou tangerinas, o quanto você comeu?

- Menos de 1 fruta
- 1 fruta
- Mais de 1 fruta

24c. A cada vez que você comeu abacaxi, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{2}$ fruta
- $\frac{1}{2}$ fruta
- Mais de $\frac{1}{2}$ fruta

24. Nos últimos 12 meses, você comeu toranja?

- Nunca (vá para questão 25)
- Sim

25. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu outras frutas?

- Nunca (vá para questão 26)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

25a. A cada vez que você comeu outras frutas, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{4}$ xícara
- $\frac{1}{4}$ a $\frac{3}{4}$ de xícara
- Mais de $\frac{3}{4}$ de xícara

26. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu verduras cozidas (mostarda, nabo, espinafre, acelga, couve)?

- Nunca (vá para questão 27)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

26a. A cada vez que você comeu verduras cozidas, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{2}$ xícara
- $\frac{1}{2}$ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

27. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu verduras cruas (mostarda, nabo, espinafre, acelga, couve)?

- Nunca (vá para questão 28)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

27a. A cada vez que você comeu verduras cruas, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{2}$ xícara
- $\frac{1}{2}$ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

28. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu repolho?

- Nunca (vá para questão 29)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

28a. A cada vez que você comeu repolho, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{2}$ xícara
- $\frac{1}{2}$ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

29. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu chucrute ou couve-flor?

- Nunca (vá para questão 30)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

29a. A cada vez que você comeu chucrute ou couve-flor, o quanto você comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

30. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu cenouras (cruas, cozidas ou em conserva)?

- Nunca (vá para questão 31)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

30a. A cada vez que você comeu cenoura, o quanto você comeu?

- Menos de ½ xícara ou menos de 2 baby
- ½ a 1 xícara ou 2-5 baby-cenouras
- Mais de 1 xícara ou mais de 5 baby

31. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu vagem ou feijão verde?

- Nunca (vá para questão 32)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

31a. A cada vez que você comeu vagem ou feijão verde, o quanto você comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

32. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu ervilha?

- Nunca (vá para questão 32)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

32a. A cada vez que você comeu ervilha, o quanto você comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

33. Nos últimos 12 meses, você comeu milho?

- Nunca (vá para questão 34)
 Sim

33a. Com que frequência você comeu milho na estação?

- Nunca
 1-6 vezes no ano
 7-11 vezes por ano
 1 vez por mês
 2-3 vezes por mês
 1 vez por semana
 2 vezes por semana
 3-4 vezes por semana
 5-6 vezes por semana
 1 vez ao dia
 2 ou mais vezes ao dia

33b. Com que frequência você comeu milho no resto do ano?

- Nunca
 1-6 vezes no ano
 7-11 vezes por ano
 1 vez por mês
 2-3 vezes por mês
 1 vez por semana
 2 vezes por semana
 3-4 vezes por semana
 5-6 vezes por semana
 1 vez ao dia
 2 ou mais vezes ao dia

33c. A cada vez que você comeu milho, o quanto você comeu?

- Menos de 1 milho ou menos de $\frac{1}{2}$ xícara
 1 milho ou $\frac{1}{2}$ a 1 xícara
 Mais de 1 milho ou mais de 1 xícara

34. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu brócolis?

- Nunca (vá para questão 35)
 1-6 vezes no ano
 7-11 vezes por ano
 1 vez por mês
 2-3 vezes por mês
 1 vez por semana
 2 vezes por semana
 3-4 vezes por semana
 5-6 vezes por semana
 1 vez ao dia
 2 ou mais vezes ao dia

34a. A cada vez que você comeu brócolis, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{4}$ de xícara
 $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ de xícara
 Mais de $\frac{1}{2}$ de xícara

35. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu couve-flor ou couve-de-bruxelas?

- Nunca (vá para questão 36)
 1-6 vezes no ano
 7-11 vezes por ano
 1 vez por mês
 2-3 vezes por mês
 1 vez por semana
 2 vezes por semana
 3-4 vezes por semana
 5-6 vezes por semana
 1 vez ao dia
 2 ou mais vezes ao dia

35a. A cada vez que você comeu couve-flor ou couve-de-bruxelas, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{4}$ de xícara
 $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ de xícara
 Mais de $\frac{1}{2}$ de xícara

36. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu salada de vegetais?

- Nunca (vá para questão 37)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

36a. A cada vez que você comeu salada de vegetais, o quanto você comeu?

- Menos de $\frac{1}{4}$ de xícara
- $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ de xícara
- Mais de $\frac{1}{2}$ de xícara

37. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu cebola?

- Nunca (vá para questão 38)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

37a. A cada vez que você comeu cebola, o quanto você comeu?

- Menos de 1 rodela ou menos de 1 colher
- 1 rodela ou 1-4 colheres
- Mais de 1 rodela ou mais de 4 colheres

38. Agora pense em todos os vegetais cozidos que você comeu nos últimos 12 meses e em como eles foram preparados. Com que frequência seus vegetais foram cozidos com algum tipo de gordura, como manteiga ou azeite?

- Nunca (vá para questão 39)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

38a. Com que tipo de gordura seus vegetais foram geralmente cozidos? (marque todos os que se aplicarem)

- Margarina
- Manteiga
- Gordura do bacon
- Azeite de oliva
- Óleo de milho
- Canola
- Spray de óleo
- Nenhum dos acima

39. Agora pense novamente em todos os vegetais cozidos que você comeu nos últimos 12 meses e em como eles foram preparados. Com que frequência seus vegetais algum tipo de gordura ou molho foi adicionado após o cozimento?

- Nunca (vá para questão 39)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana

- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

39a. Com que tipo de gordura ou molhos você usualmente adiciona? (marque todos os que se aplicarem)

- Margarina
- Manteiga
- Gordura do bacon
- Molho para saladas
- Molho de queijo
- Molho branco
- Outros

39b. Se margarina ou bacon foram acrescentados aos seus vegetais cozidos, quanto usualmente você coloca?

- Nada
- Menos de 1 colher de sopa
- 1-3 colheres de sopa
- Mais de 3 colheres de sopa

40. Nos últimos 12 meses, com que frequência você ingeriu pimentas doses (verde, vermelha ou amarela)??

- Nunca (vá para questão 41)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

40a. A cada vez que você comeu pimenta, o quanto você comeu?

- Menos de 1/8 de pimenta
- De 1/8 a 1/4 de pimenta
- Mais de 1/4 de pimenta

41. Nos últimos 12 meses, você comeu tomates frescos?

- Nunca (vá para questão 42)
- Sim

41a. Com que frequência você comeu tomates frescos na estação?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

41b. Com que frequência você comeu tomates frescos no resto do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

41c. A cada vez que você comeu tomates, o quanto você comeu?

- Menos de 1/4 de tomate
- 1/4 a 1/2 tomate
- Mais de 1/2 tomate

42. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu salada de alface (com ou sem outros vegetais)?

- Nunca (vá para questão 43)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

42a. A cada vez que você comeu alface, o quanto você comeu?

- Menos de ¼ de xícara
- ¼ a 1 ¼ de xícara
- Mais de 1 ¼ de xícara

43. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu molhos para saladas?

- Nunca (vá para questão 44)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

43a. A cada vez que você comeu molho para salada, o quanto você comeu?

- Menos de 2 colheres
- 2 a 4 colheres
- Mais de 4 colheres

44. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu batata doce ou macaxeira?

- Nunca (vá para questão 45)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

44a. A cada vez que você comeu batata doce ou macaxeira, o quanto você comeu?

- 1 batata pequena (menos de ¼ de xícara)
- 1 batata média (1/4 a ¾ de xícara)
- 1 batata grande (mais de ¾ de xícara)

45. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu batata frita?

- Nunca (vá para questão 46)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

45a. A cada vez que você comeu batata frita, o quanto você comeu?

- 10 ou menos batatas
- 10 a 25 batatas
- Mais de 25 batatas

46. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu salada de batatas?

- Nunca (vá para questão 47)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

46a. A cada vez que você comeu salada de batatas, o quanto você comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

47. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu batatas cozidas ou purê de batatas?

- Nunca (vá para questão 47)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

47a. A cada vez que você comeu batatas cozidas ou purê de batatas, o quanto você comeu?

- 1 batata pequena (menos de ¼ de xícara)
- 1 batata média (1/4 a ¾ de xícara)
- 1 batata grande (mais de ¾ de xícara)

47b. Com que frequência você acrescentou molho de maionese à batata?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 47d)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

47c. Nas vezes em que você acrescentou molho à sua batata cozida, o quanto você colocou?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-3 colheres de sopa
- Mais de 3 colheres de sopa

47d. Com que frequência você acrescentou margarina à batata, para cozinhar ou depois de cozida?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 47d)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

47e. Com que frequência você acrescentou manteiga à batata, para cozinhar ou depois de cozida?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 47d)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

47f. Nas vezes em que você acrescentou margarina ou manteiga à sua batata cozida, o quanto você colocou?

- Nada
- Menos de 1 colher de chá
- 1-3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

47g. Com que frequência você acrescentou queijo ou molho de queijo à batata, no cozimento ou depois de cozida?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 48)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

47h. Nas vezes em que você acrescentou queijo à sua batata cozida, o quanto você colocou?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-3 colheres de sopa
- Mais de 3 colheres de sopa

48. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu salsa?

- Nunca (vá para questão 49)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

48a. Nas vezes em que você comeu salsa, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-6 colheres de sopa
- Mais de 6 colheres de sopa

49. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu extrato de tomate ou Ketchup?

- Nunca (vá para questão 50)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

49a. Nas vezes em que você comeu extrato de tomate ou Ketchup, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-6 colheres de sopa
- Mais de 6 colheres de sopa

50. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu coberturas, recheios e bolos?

- Nunca (vá para questão 51)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

50a. Nas vezes em que você comeu bolos, recheios e coberturas, o quanto geralmente comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

51. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu chili?

- Nunca (vá para questão 51)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

51a. Nas vezes em que você comeu chili, o quanto geralmente comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 ¾ xícara
- Mais de 1 ¾ de xícara

52. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu comida mexicana? (tacos, burritos, quesadillas e outros)

- Nunca (vá para questão 53)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

52a. Nas vezes em que você comeu comida mexicana, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 taco, burrito, etc
- 1 a 2 taco, burrito, etc.
- Mais de 2 tacos, burritos, etc.

53. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu grãos cozidos (soja, lentilha, etc.)?

- Nunca (vá para questão 54)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

53a. Nas vezes em que você comeu esses grãos, o quanto geralmente comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

53b. Com que frequência você comeu esses grãos fritos em óleo ou misturados com carne?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

54. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu outros tipos de vegetais?

- Nunca (vá para questão 55)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

54a. Nas vezes em que você esses vegetais, o quanto geralmente comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

55. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu arroz?

- Nunca (vá para questão 56)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

55a. Nas vezes em que você arroz, o quanto geralmente comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

55b. Com que frequência manteiga, margarina ou óleo foram acrescentados ao seu arroz?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

56. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu panquecas, waffles ou torradas?

- Nunca (vá para questão 57)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

56a. Nas vezes em que você comeu panquecas, waffles ou torradas, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 pedaço médio
- 1-3 pedaços médios
- Mais de 3 pedaços médios

56b. Com que frequência margarina foi acrescentada à panqueca, waffle ou torrada após o cozimento ou na mesa?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

56c. Com que frequência manteiga foi acrescentada à panqueca, waffle ou torrada após o cozimento ou na mesa?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

56d. Nas vezes em que você acrescentou manteiga ou margarina na panqueca, torrada ou waffle, o quanto geralmente você colocou?

- Nunca acrescentei
- Menos de 1 colher de sopa
- 1-6 colheres de sopa
- Mais de 6 colheres de sopa

56e. Com que frequência mel (syrup) foi acrescentado à panqueca, waffle ou torrada?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 57)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

56f. Nas vezes em que você acrescentou mel à panqueca, torrada ou waffle, o quanto geralmente você colocou?

- Nunca acrescentei
- Menos de 1 colher de sopa
- 1-6 colheres de sopa
- Mais de 6 colheres de sopa

57. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu lasanha, ravioli, tortellini ou manicotti? (por favor, não inclua outras massas)

- Nunca (vá para questão 56)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

57a. Nas vezes em que você comeu lasanha, ravioli, tortellini ou manicotti, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 xícara
- 1 a 2 xícaras
- Mais de 2 xícaras

58. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu macarrão com queijo?

- Nunca (vá para questão 59)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

58a. Nas vezes em que você comeu macarrão com queijo, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 xícara
- 1 a 2 xícaras
- Mais de 2 xícaras

59. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu massa de salada ou macarrão com salada?

- Nunca (vá para questão 60)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

59a. Nas vezes em que você comeu massa ou macarrão de salada, o quanto geralmente comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

60. Nos últimos 12 meses, além das massas listadas nos itens anteriores, com que frequência você comeu spaguetti, ou outras massas?

- Nunca (vá para questão 61)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

60a. Nas vezes em que você comeu spaguetti ou outras massas, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 porção
- De 1 a 3 porções
- Mais de 3 porções

60b. Com que frequência você acrescentou molho de tomate ou de spaguetti COM carne à massa?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

60c. Com que frequência você acrescentou molho de tomate ou de spaguetti SEM carne à massa?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

60d. Com que frequência você acrescentou margarina, manteiga, óleo ou molho cremoso à sua massa?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

61. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu bagels ou muffins?

- Nunca (vá para questão 62)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana

- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

61a. Nas vezes em que você comeu bagel ou muffin, o quanto geralmente comeu?

- Menos de 1 unidade
- 1 unidade
- Mais de 1 unidade

61b. Com que frequência você acrescentou margarina ao bagel?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

61c. Com que frequência você acrescentou manteiga ao bagel?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

61d. Nas vezes em que você acrescentou manteiga ou margarina no bagel, o quanto geralmente você colocou?

- Nunca acrescentei
- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

61e. Com que frequência você acrescentou cream cheese ao bagel?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 62)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

61f. Nas vezes em que você acrescentou cream cheese no bagel, o quanto geralmente você colocou?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

Nas próximas questões, perguntaremos sobre os pães que você comeu além dos bagel ou muffins. Primeiro, perguntaremos sobre os pães que comeu como sanduíches. Depois, perguntaremos sobre os outros pães.

62. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu pão como parte de sanduíches (incluindo hambúrguer e cachorro quente)?

- Nunca (vá para questão 63)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

62a. Nas vezes em que você comeu pão como parte de sanduíches, o quanto usualmente você comeu?

- 1 fatia
- 2 fatias
- Mais de 2 fatias

62b. Com que frequência o pão que você comeu nos sanduíches era pão branco?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

62c. Com que frequência foi acrescentado maionese (inclusive com baixa gordura, light) aos seus sanduíches?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

62d. Nas vezes em que você acrescentou maionese ao seu sanduíche, quanto usualmente você acrescentou?

- Menos de 1 colher de chá
- De 1 a 3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

62e. Com que frequência foi acrescentado margarina (inclusive com baixa gordura, light) aos seus sanduíches?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

62f. Com que frequência foi acrescentado manteiga (inclusive com baixa gordura, light) aos seus sanduíches?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

62g. Nas vezes em que você acrescentou margarina ou manteiga, o quanto geralmente você usou?

- Nunca adicionei
- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

63. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu pão SEM ser parte de sanduíches?

- Nunca (vá para questão 64)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

63a. Nas vezes em que você comeu pão SER ser sanduíche, o quanto usualmente você comeu?

- 1 fatia
- 2 fatias
- Mais de 2 fatias

63b. Com que frequência o pão que você comeu era pão branco?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

63c. Com que frequência foi acrescentado margarina (inclusive com baixa gordura, light) ao seu pão?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

63d. Com que frequência foi acrescentado manteiga (inclusive com baixa gordura, light) ao seu pão?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

63e. Nas vezes em que você acrescentou margarina ou manteiga, o quanto geralmente você usou?

- Nunca adicionei
- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

63f. Com que frequência você acrescentou cream cheese ao pão?

- Quase nunca ou nunca (vá para questão 64)
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

63g. Nas vezes em que você acrescentou cream cheese no pão, o quanto geralmente você colocou?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

64. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu geléia, mel ou gelatina com pão, bolacha ou bagel?

- Nunca (vá para questão 65)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana

- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

64a. Nas vezes em que você acrescentou geléia, mel ou gelatina, o quanto geralmente você colocou?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

65. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu pasta de amendoim?

- Nunca (vá para questão 66)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

65a. Nas vezes em que você comeu pasta de amendoim, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 colher de sopa
- 1-2 colheres de sopa
- Mais de 2 colheres de sopa

66. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu roastbife ou carne NO SANDUÍCHE?

- Nunca (vá para questão 67)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana

- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

66a. Nas vezes em que você colocou roastbife ou carne NO SANDUÍCHE, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia
- 1-2 fatias
- Mais de 2 fatias

67. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu carnes de frango ou peru em cortes gelados (como presuntos, salames, pastrami)?

- Nunca (vá para questão 68)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

67a. Nas vezes em que você comeu esses cortes frios de frango ou peru, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia
- 1-3 fatias
- Mais de 3 fatias

68. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu presunto de porco?

- Nunca (vá para questão 69)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana

- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

68a. Nas vezes em que você comeu presunto de porco, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia
- 1-3 fatias
- Mais de 3 fatias

68b. Com que frequência você acrescentou o presunto que você comeu era light, com redução ou livre de gorduras?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

69. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu salames, peperoni ou pastramis?(não inclua os de frango ou peru, nem presunto de porco)

- Nunca (vá para questão 70)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

69a. Nas vezes em que você comeu esses frios, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia
- 1-3 fatias
- Mais de 3 fatias

69b. Com que frequência você esses frios eram light, com redução ou livres de gorduras?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

70. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu atum de lata?

- Nunca (vá para questão 71)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

70a. Nas vezes em que você comeu atum, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de ¼ de xícara
- De ¼ a ½ xícara
- Mais de ½ xícara

70b. Com que frequência você esses atum era em conserva de água?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

70c. Com que frequência você comeu atum preparado em maionese ou outros molhos?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

71. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu carne processada de frango ou peru (nós perguntaremos sobre outros tipos de carne de frango e peru depois)

- Nunca (vá para questão 70)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

71a. Nas vezes em que você comeu carne processada de frango ou peru, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 100 gramas
- De 100 a 200 gramas
- Mais de 200 gramas

72. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu hambúrguer ou cheeseburger de carne?

- Nunca (vá para questão 70)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana

- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

72a. Nas vezes em que você comeu hambúrguer ou cheeseburger, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia
- 1 fatia
- Mais de 1 fatia

72b. Com que frequência você esses hamburguer eram de carne processada?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

73. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu carne processada em outras misturas (bolinhas de carne, chili, etc.)?

- Nunca (vá para questão 74)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

73a. Nas vezes em que você comeu carne processada nestas misturas, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de ½ de xícara
- De ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

74. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu cachorro-quente ou salsicha alemã (de cachorro-quente)? (por favor, não inclua outras salsichas nem cachorro quente vegetariano).

- Nunca (vá para questão 75)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

74a. Nas vezes em que você comeu cachorro-quente ou salsicha de cachorro-quente, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 cachorro-quente
- De 1 a 2 cachorro-quente
- Mais de 2 cachorro-quente

74b. Com que frequência você essas salsichas de cachorro-quente eram light ou com redução de gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

75. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu bife cozido, bife de panela, com vegetais ou com macarrão?

- Nunca (vá para questão 76)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana

- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

75a. Nas vezes em que você comeu bife cozido, bife de panela, com vegetais ou com macarrão, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 xícara
- De 1 a 2 xícaras
- Mais de 2 xícaras

76. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu rosbife ou carne assada?

- Nunca (vá para questão 77)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

76a. Nas vezes em que você comeu carne assada ou rosbife, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 2 porções
- De 2 a 5 porções
- Mais de 5 porções

77. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu carne de gado? (por favor, não inclua a carne de sanduíches)

- Nunca (vá para questão 78)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana

- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

77a. Nas vezes em que você comeu carne, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 3 porções
- De 3 a 7 porções
- Mais de 7 porções

77b. Com que frequência a carne que você comeu era magra?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

78. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu costela de porco defumada?

- Nunca (vá para questão 79)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

78a. Nas vezes em que você comeu costelinha de porco, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 4 costelas
- De 4 a 12 costelas
- Mais de 12 costelas

79. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu peito de peru, pernil de peru ou nuggets de peru?

- Nunca (vá para questão 80)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

79a. Nas vezes em que você comeu peito de peru, pernil de peru ou nuggets de peru, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 100 gramas
- De 100 a 250 gramas
- Mais de 250 gramas

80. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu frango como parte de saladas, sanduíches ou outras misturas?

- Nunca (vá para questão 81)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

80a. Nas vezes em que você comeu frango como parte de saladas, sanduíches ou outras misturas, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de ½ xícara
- De ½ a 1½ xícara
- Mais de 1 ½ xícara

81. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu frango cozido, assado, grelhado ou frito? (incluindo nuggets)

- Nunca (vá para questão 82)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

81a. Nas vezes em que você comeu frango cozido, assado, grelhado ou frito, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 2 coxas ou asas, menos de 1 peito ou menos de 4 nuggets
- 2 coxas ou asas, 1 peito ou de 4 a 8 nuggets
- Mais de 2 coxas ou asas, 1 peito ou mais de 8 nuggets

81b. Com que frequência o frango que você comeu era frito ou em forma de nuggets?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

81c. Com que frequência o frango que você comeu era carne branca?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

81d. Com que frequência o frango que você comeu era com pele?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

82. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu presunto cozido ou presunto de carne?

- Nunca (vá para questão 83)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

82a. Nas vezes em que você comeu presunto cozido ou de carne, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 50 gramas
- De 50 a 150 gramas
- Mais de 150 gramas

83. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu carne de porco?

- Nunca (vá para questão 84)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

83a. Nas vezes em que você comeu carne de porco, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 100 gramas
- De 100 a 250 gramas
- Mais de 250 gramas

84. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu molho de carne na carne, frango, batatas ou arroz?

- Nunca (vá para questão 84)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

84a. Nas vezes em que você comeu molho de carne na carne, frango, batatas ou arroz, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1/8 xícara
- De 1/8 a 1/2 xícara
- Mais de 1/2 xícara

85. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu fígado?

- Nunca (vá para questão 86)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

85a. Nas vezes em que você comeu fígado, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 50 gramas
- De 50 a 200 gramas
- Mais de 200 gramas

86. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu bacon?

- Nunca (vá para questão 87)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

86a. Nas vezes em que você comeu bacon, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 2 fatias
- De 2 a 3 fatias
- Mais de 3 fatias

86b. Com que frequência o bacon que você comeu era light, com pouca gordura ou magro?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

87. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu linguiça?

- Nunca (vá para questão 88)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

87a. Nas vezes em que você comeu linguiça, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 linguiça
- De 1 a 3 linguiças
- Mais de 3 linguiças

87b. Com que frequência a linguiça que você comeu era light, com pouca gordura ou magro?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

88. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu petiscos de peixe ou peixe frito?

- Nunca (vá para questão 89)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

88a. Nas vezes em que você comeu petiscos de peixe ou peixe frito, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 100 gramas ou menos de 1 filé
- De 100 a 350 gramas ou 1 filé
- Mais de 350 gramas ou mais de 1 filé

89. Nos últimos 12 meses, com que frequência você comeu peixes ou frutos do mar SEM SER fritos?

- Nunca (vá para questão 90)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

89a. Nas vezes em que você comeu petiscos de peixe ou peixe frito, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 100 gramas ou menos de 1 filé
- De 100 a 250 gramas ou 1 filé
- Mais de 250 gramas ou mais de 1 filé

Agora pense em todas as vezes, nos últimos 12 meses, que você comeu carnes, aves ou peixes e em como eles foram preparados.

90. Com que frequência foram usados óleo, margarina, manteiga ou outro tipo de gordura para fritar, marinar ou assar suas carnes, aves ou peixes?

- Nunca (vá para questão 91)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

90a. Que tipo de gordura foi regularmente usada para preparar suas carnes, aves ou peixes? (marque todos os que se aplicarem)

- Margarina
- Manteiga
- Gordura do bacon
- Azeite de oliva
- Óleo de milho
- Canola
- Outros tipos de óleo
- Nenhum dos acima

91. Com que frequência você comeu tofu, burger de soja ou outros preparados de soja em substituição à carne?

- Nunca (vá para questão 92)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

91a. Nas vezes em que você comeu tofu, burger de soja ou outros preparados de soja em substituição à carne, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 100 gramas
- De 100 a 200 gramas
- Mais de 200 gramas

92. Nos últimos 12 meses, você tomou sopas?

- Não (vá para a questão 93)
- Sim

92a. Com que frequência você tomou sopa no inverno?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

92b. Com que frequência você tomou sopa no restante do ano?

- Nunca
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

92c. Nas vezes em que você tomou sopa, o quanto geralmente você tomou?

- Menos de 1 xícara
- De 1 a 2 xícaras
- Mais de 2 xícaras

92d. Com que frequência a sopa que você tomou era de feijão?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

92e. Com que frequência a sopa que você tomou era um creme (incluindo de peixe)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

92f. Com que frequência a sopa que você tomou era um de tomates ou vegetais?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

92g. Com que frequência a sopa que você tomou era um caldo (incluindo de frango) com ou sem macarrão ou arroz?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

93. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu pizza?

- Nunca (vá para questão 94)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

93a. Nas vezes em que você comeu pizza, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia ou menos que 1 mini-pizza
- De 1 a 3 fatias ou 1 mini-pizza
- Mais de 3 fatias ou mais de 1 mini-pizza

93b. Com que frequência você comeu pizza com peperoni, linguiça, ou outra carne?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

94. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu bolachas?

- Nunca (vá para questão 95)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

94a. Nas vezes em que você comeu bolachas, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 4 bolachas
- De 4 a 10 bolachas
- Mais de 10 bolachas

95. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu pão de milho ou bolo de milho?

- Nunca (vá para questão 96)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

95a. Nas vezes em que você comeu pão ou bolo de milho, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 pedaço
- De 1 a 2 pedaços
- Mais de 2 pedaços

96. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu biscoitos?

- Nunca (vá para questão 97)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

96a. Nas vezes em que você comeu pão ou bolo de milho, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 biscoito
- De 1 a 2 biscoitos
- Mais de 2 biscoitos

97. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu chips de batatas, de tortillas ou de milho (Ruffles, Pringles, Doritos, etc.)?

- Nunca (vá para questão 98)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

97a. Nas vezes em que você comeu chips de batatas, de tortillas ou de milho, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 10 chips
- De 10 a 25 chips
- Mais de 25 chips

97b. Com que frequência esses chips eram feitos com substitutos de gordura (Olean ou Olestra)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

97c. Com que frequência esses chips eram feitos com pouca gordura (light) ou sem gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

98. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu pipoca?

- Nunca (vá para questão 99)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

98a. Nas vezes em que você comeu pipoca, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 2 xícaras
- De 2 a 5 xícaras
- Mais de 5 xícaras

99. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu pretzels?

- Nunca (vá para questão 100)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

99a. Nas vezes em que você comeu pipoca, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 5 unidades
- De 5 a 20 unidades
- Mais de 20 unidades

100. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu amendoim, nozes, amêndoas ou outras sementes?

- Nunca (vá para questão 101)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

100a. Nas vezes em que você comeu sementes, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de $\frac{1}{4}$ de xícara
- De $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ xícara
- Mais de $\frac{1}{2}$ xícara

101. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu barras de proteínas com alto valor energético (Power Bars, Balance, etc.)?

- Nunca (vá para questão 102)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

100a. Nas vezes em que você comeu barrinhas, o quanto geralmente você comeu?

- Menos 1 barra
- 1 barra
- Mais de 1 barra

102. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você tomou iogurtes (não incluindo sorvete de iogurte)?

- Nunca (vá para questão 103)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

102a. Nas vezes em que você tomou iogurtes, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de ½ xícara
- ½ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

103. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu queijo cottage (incluindo com pouca gordura)?

- Nunca (vá para questão 104)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

103a. Nas vezes em que você comeu queijo cottage, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de ¼ de xícara
- ¼ a 1 xícara
- Mais de 1 xícara

104. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu queijo (incluindo com pouca gordura, incluindo em sanduíches)?

- Nunca (vá para questão 105)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

104a. Nas vezes em que você comeu queijo, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 fatia (25 gramas)
- 1 fatia (de 50 a 75 gramas)
- Mais de 1 fatia (acima de 75 gramas)

104c. Com que frequência esses queijos eram light ou com pouca gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

104c. Com que frequência esses queijos eram sem gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

105. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você tomou sorvetes de iogurte, light ou sem gordura?

- Nunca (vá para questão 106)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

105a. Nas vezes em que você tomou sorvete de iogurte, o quanto geralmente você tomou?

- Menos de 1 bola
- De 1 a 2 bolas
- Mais de 2 bolas

106. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você tomou picolés ou sorvetes (incluindo light ou sem gordura)?

- Nunca (vá para questão 107)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

106a. Nas vezes em que você tomou picolés ou sorvetes, o quanto geralmente você tomou?

- Menos de 1 bola
- De 1 a 2 bolas
- Mais de 2 bolas

106b. Com que frequência esses sorvetes eram light ou com pouca gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

107. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu bolos (incluindo light ou sem gordura)?

- Nunca (vá para questão 108)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês

- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

107a. Em cada vez que você comeu bolo, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 pedaço médio
- 1 pedaço médio
- Mais de 1 pedaço médio

107b. Com que frequência esse bolo era light ou com pouca gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

108. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu cookies ou brownies (incluindo light ou sem gordura)?

- Nunca (vá para questão 109)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

108a. Em cada vez que você comeu cookies ou brownies, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 2 cookies ou 1 brownie pequeno
- 2 a 4 cookies ou 1 brownie médio
- Mais de 4 cookies ou 1 brownie grande

108b. Com que frequência esses cookies ou brownies eram light ou com pouca gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

109. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu rocamboles ou donuts?

- Nunca (vá para questão 110)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

109a. Em cada vez que você comeu rocamboles ou donuts, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 pedaço
- De 1 a 2 pedaços
- Mais de 2 pedaços

110. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu muffins ou pães doces?

- Nunca (vá para questão 111)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

110a. Em cada vez que você comeu muffins ou pães doces, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 pedaço médio
- 1 pedaço médio
- Mais de 1 pedaço médio

110b. Com que frequência esses doces eram light ou com pouca gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

111. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu frutas, torta de frutas ou strudel?

- Nunca (vá para questão 112)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia

2 ou mais vezes ao dia

111a. Em cada vez que você comeu frutas, torta de frutas ou strudel, o quanto geralmente você comeu?

Menos de ½ xícara

½ a 1 xícara

Mais de 1 xícara

112. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu tortas doces?

Nunca (vá para questão 113)

1-6 vezes no ano

7-11 vezes por ano

1 vez por mês

2-3 vezes por mês

1 vez por semana

2 vezes por semana

3-4 vezes por semana

5-6 vezes por semana

1 vez ao dia

2 ou mais vezes ao dia

112a. Em cada vez que você comeu tortas doces, o quanto geralmente você comeu?

Menos de 1/8 da torta

Cerca de 1/8 da torta

Mais de 1/8 da torta

As próximas questões são sobre o tipo de torta que você comeu. Por favor, leia as 4 questões antes de responder.

112b. Com que frequência essas tortas eram com frutas (como maçã, blueberry ou outros)?

Quase nunca ou nunca

Cerca de 25% das vezes

Cerca de 50% das vezes

Cerca de 75% das vezes

Quase sempre ou sempre

112c. Com que frequência essas tortas eram pudim, creme de ovos ou tortas de suspiro?

Quase nunca ou nunca

Cerca de 25% das vezes

Cerca de 50% das vezes

Cerca de 75% das vezes

Quase sempre ou sempre

112d. Com que frequência essas tortas eram de batata doce ou abóbora?

Quase nunca ou nunca

Cerca de 25% das vezes

Cerca de 50% das vezes

Cerca de 75% das vezes

Quase sempre ou sempre

112e. Com que frequência essas tortas eram de nozes?

Quase nunca ou nunca

Cerca de 25% das vezes

Cerca de 50% das vezes

Cerca de 75% das vezes

Quase sempre ou sempre

113. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu chocolates?

Nunca (vá para questão 114)

1-6 vezes no ano

7-11 vezes por ano

1 vez por mês

2-3 vezes por mês

1 vez por semana

2 vezes por semana

3-4 vezes por semana

5-6 vezes por semana

1 vez ao dia

2 ou mais vezes ao dia

113a. Em cada vez que você comeu chocolates, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 1 barra ou menos de 50 gramas
- 1 barra (50 a 100 gramas)
- Mais de 1 barra ou mais de 100 gramas

114. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu outros doces?

- Nunca (vá para questão 115)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

114a. Em cada vez que você comeu doces, o quanto geralmente você comeu?

- Menos de 2 pedaços
- De 2 a 9 pedaços
- Mais de 9 pedaços

115. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você comeu ovos (incluindo os de quiches, omeletes, saladas)?

- Nunca (vá para questão 116)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

115a. Em cada vez que você comeu ovos, o quanto geralmente você comeu?

- 1 ovo
- 2 ovos
- 3 ou mais ovos

115b. Com que frequência esses ovos eram creme de ovos?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

115c. Com que frequência você comeu somente as claras dos ovos?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

115d. Com que frequência você comeu os ovos inteiros?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

115e. Com que frequência você os ovos foram feitos com manteiga, margarina ou óleo?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

115f. Com que frequência você comeu os ovos na salada?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

116. Quantas xícaras de café, com ou sem cafeína, você bebeu nos últimos 12 meses?

- Nunca (vá para questão 117)
- Menos de 1 xícara por mês
- De 1 a 3 xícaras por mês
- 1 xícara por semana
- 2 a 4 xícaras por semana
- 5 a 6 xícaras por semana
- 1 xícara por dia
- 2 a 3 xícaras por dia
- 4 a 5 xícaras por dia
- 6 ou mais xícaras por dia

116a. Com que frequência você o café que você bebeu era descafeinado?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

117. Quantos copos de chá GELADO, com ou sem cafeína, você bebeu nos últimos 12 meses?

- Nunca (vá para questão 117)
- Menos de 1 xícara por mês
- De 1 a 3 xícaras por mês
- 1 xícara por semana
- 2 a 4 xícaras por semana
- 5 a 6 xícaras por semana
- 1 xícara por dia
- 2 a 3 xícaras por dia
- 4 a 5 xícaras por dia
- 6 ou mais xícaras por dia

117a. Com que frequência você o chá GELADO que você bebeu era descafeinado ou de ervas?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

118. Quantos copos de chá QUENTE, com ou sem cafeína, você bebeu nos últimos 12 meses?

- Nunca (vá para questão 117)
- Menos de 1 xícara por mês
- De 1 a 3 xícaras por mês
- 1 xícara por semana
- 2 a 4 xícaras por semana
- 5 a 6 xícaras por semana
- 1 xícara por dia
- 2 a 3 xícaras por dia
- 4 a 5 xícaras por dia
- 6 ou mais xícaras por dia

118a. Com que frequência você o chá QUENTE que você bebeu era descafeinado ou de ervas?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

119. Com que frequência você adoçou seu chá com açúcar ou mel?

- Nunca (vá para questão 120)
- Menos de 1 vez por mês
- De 1 a 3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 a 3 vezes por dia

- 4 a 5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

119a. Nas vezes em que adoçou seu chá com açúcar ou mel, quanto você usualmente adicionou?

- Menos de 1 colher de chá
- De 1 a 3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

120. Com que frequência você adoçou seu chá com adoçante artificial?

- Nunca (vá para questão 121)
- Menos de 1 vez por mês
- De 1 a 3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 a 3 vezes por dia
- 4 a 5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

120a. Nas vezes em que adoçou seu chá com adoçante artificial, qual tipo você usualmente adicionou?

- Aspartame
- Sacarina

121. Com que frequência você acrescentou creme SEM leite ao seu café ou chá?

- Nunca (vá para questão 122)
- Menos de 1 vez por mês
- De 1 a 3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 a 3 vezes por dia
- 4 a 5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

121a. Nas vezes em que colocou creme SEM leite no chá ou no café, quanto você usualmente adicionou?

- Menos de 1 colher de chá
- De 1 a 3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

121b. Nas vezes em que colocou creme SEM leite no chá ou café, qual tipo você usualmente adicionou?

- Regular em pó
- Pó com redução de gordura ou sem gordura
- Regular em líquido
- Líquido com redução ou sem gordura

122. Com que frequência você acrescentou creme COM leite ao seu café ou chá?

- Nunca (vá para questão 123)
- Menos de 1 vez por mês
- De 1 a 3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 a 3 vezes por dia
- 4 a 5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

122a. Nas vezes em que colocou creme COM leite no chá ou no café, quanto você usualmente adicionou?

- Menos de 1 colher de chá
- De 1 a 3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

123. Com que frequência você acrescentou leite ao seu café ou chá?

- Nunca (vá para questão 123)
- Menos de 1 vez por mês
- De 1 a 3 vezes por mês
- 1 vez por semana

- 2 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 a 3 vezes por dia
- 4 a 5 vezes por dia
- 6 ou mais vezes por dia

123a. Nas vezes em que colocou leite no chá ou no café, quanto você usualmente adicionou?

- Menos de 1 colher de chá
- De 1 a 3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

123a. Que tipo de leite você colocou no chá ou no café?

- Integral
- Semidesnatado 2%
- Semidesnatado 1%
- Desnatado
- Leite Condensado
- Leite de soja
- Leite de arroz
- Outro

124. Com que frequência, nos últimos 12 meses, você acrescentou açúcar ou mel nas suas outras comidas? (Por favor não inclua chá, café, outras bebidas ou tortas)

- Nunca (vá para questão 124)
- 1-6 vezes no ano
- 7-11 vezes por ano
- 1 vez por mês
- 2-3 vezes por mês
- 1 vez por semana
- 2 vezes por semana
- 3-4 vezes por semana
- 5-6 vezes por semana
- 1 vez ao dia
- 2 ou mais vezes ao dia

124a. Nas vezes em que colocou açúcar ou mel em suas bebidas, quanto você usualmente adicionou?

- Menos de 1 colher de chá
- De 1 a 3 colheres de chá
- Mais de 3 colheres de chá

As próximas questões são sobre os tipos de margarina, maionese, cremes, cream cheese e molhos de salada.

125. Nos últimos 12 meses, você comeu margarina?

- Não (vá para questão 126)
- Sim

125a. Com que frequência a margarina que você comeu foi normal (sem redução de gordura)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

125b. Com que frequência a margarina que você comeu foi light ou com redução de gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

125c. Com que frequência a margarina que você comeu foi sem gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

126. Nos últimos 12 meses, você comeu manteiga?

- Não (vá para questão 127)
- Sim

126a. Com que frequência a manteiga que você comeu foi light (com redução de gordura)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

127. Nos últimos 12 meses, você comeu maionese?

- Não (vá para questão 128)
- Sim

127a. Com que frequência a maionese que você comeu foi normal (sem redução de gordura)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

127b. Com que frequência a margarina que você comeu foi light ou com redução de gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

127c. Com que frequência a margarina que você comeu foi sem gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes

- Quase sempre ou sempre

128. Nos últimos 12 meses, você comeu nata?

- Não (vá para questão 129)
- Sim

128a. Com que frequência a nata que você comeu foi normal (sem redução de gordura)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

128b. Com que frequência a nata que você comeu foi light ou com redução de gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

129. Nos últimos 12 meses, você comeu cream cheese?

- Não (vá para questão 130)
- Sim

129a. Com que frequência o cream cheese que você comeu foi normal (sem redução de gordura)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

129b. Com que frequência o cream cheese que você comeu foi light ou com redução de gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

130. Nos últimos 12 meses, você comeu molho de salada?

- Não (vá para questão 131)
- Sim

130a. Com que frequência o molho que você comeu foi normal (incluindo óleo ou vinagre)?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

130b. Com que frequência a margarina que você comeu foi light ou com redução de gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

130c. Com que frequência o molho de salada que você comeu foi sem gordura?

- Quase nunca ou nunca
- Cerca de 25% das vezes
- Cerca de 50% das vezes
- Cerca de 75% das vezes
- Quase sempre ou sempre

As próximas perguntas pedem que você sumarie sua ingestã usual de frutas e vegetais. Por favor, não inclua saladas, batatas ou sucos.

131. Nos últimos 12 meses, quantas porções de vegetais (não incluindo saladas ou batatas) você comeu por semana ou por dia?

- Menos de 1 por semana
- 1 a 2 vezes por semana
- 3 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 vezes por dia
- 3 vezes por dia
- 4 vezes por dia
- 5 ou mais vezes por dia

132. Nos últimos 12 meses, quantas porções de frutas (não incluindo sucos) você comeu por semana ou por dia?

- Menos de 1 por semana
- 1 a 2 vezes por semana
- 3 a 4 vezes por semana
- 5 a 6 vezes por semana
- 1 vez por dia
- 2 vezes por dia
- 3 vezes por dia
- 4 vezes por dia
- 5 ou mais vezes por dia

133. No último MÊS, quais dos seguintes alimentos você comeu PELO MENOS 3 VEZES? (Marque todos que se aplicam)

- Abacate, guacamole
- Cheesecake
- Chocolates, mel, coberturas
- Macarrão
- Croissant
- Damasco
- Ovos
- Barras de granola
- Pimentas
- Geleia, gelatina
- Milkshakes
- Azeitonas
- Ostras

- Picles
- Banana
- Porco (pescoço, cabeça e pé)
- Cremes ou pudins
- Vitela, carne de veado ou carneiro
- Chantilly
- Equivalentes a chantilly (creme, marshmallow)
- Nenhum

134. Nos últimos 12 meses, você seguiu algum tipo de dieta vegetariana?

- Não (vá para questão 135)
- Sim

134a. Quais dos alimentos você excluiu completamente da sua dieta? (marque todos que se aplicam)

- Carnes (boi, porco, carneiro, etc.)
- Aves (frango, peru, pato)
- Peixes e frutos do mar
- Ovos
- Leite e seus produtos derivados (queijo, etc.)

As próximas questões são sobre o uso de suplementos de fibras e pílulas de vitaminas.

135. Nos últimos 12 meses, você ingeriu qualquer dos seguintes tipos de fibras ou suplementos de fibras de forma regular? (mais que uma vez por semana por pelo menos 6 semanas)

- Não (vá para questão 136)
- Sim, produtos de psyllium
- Sim, produtos de celulose ou metilcelulose
- Sim, fibercon
- Sim, farelos (aveia, trigo, etc.)

136. Nos últimos 12 meses, você tomou algum polivitamínico, como centrum, theragran?

- Não (vá para questão 138)
- Sim

137. Com que frequência você tomou os polivitamínicos?

- Menos de 1 dia por mês
- De 1 a 3 dias por mês
- De 1 a 3 dias por semana
- De 4 a 6 dias por semana
- Diariamente

137a. Seus polivitamínicos contém minerais (como ferro, zinco, etc.) ?

- Não
- Sim
- Não sei

137b. Por quantos anos você tem tomado polivitamínicos ?

- Menos de 1 ano
- 1 a 4 anos
- 5 a 9 anos
- 10 ou mais anos

137c. Nos últimos 12 meses você tomou algum suplemento de vitamina, mineral ou ervas além do polivitamínico?

- Não (muito obrigado por completar este questionário)
- Sim

Essas últimas questões são sobre os suplementos de vitaminas, minerais ou ervas que você toma além do seu polivitamínico.

138. Com que frequência você toma beta-caroteno?

- Nunca (vá para a questão 139)
- De 1 a 3 dias por mês
- De 1 a 3 dias por semana
- De 4 a 6 dias por semana
- Diariamente

138a. Quando você toma beta-caroteno, que dose diária você costuma ingerir?

- Menos de 10.000 UI
- 10.000 – 14.999 UI
- 15.000 – 19.999 UI
- 20.000 – 24.999 UI
- 25.000 UI ou mais
- Não sei

138b. Por quantos anos você tem tomado beta-caroteno ?

- Menos de 1 ano
- 1 a 4 anos
- 5 a 9 anos
- 10 ou mais anos

139. Com que frequência você toma vitamina A?

- Nunca (vá para a questão 140)
- De 1 a 3 dias por mês
- De 1 a 3 dias por semana
- De 4 a 6 dias por semana
- Diariamente

139a. Quando você toma vitamina A, que dose diária você costuma ingerir?

- Menos de 8.000 UI
- 8.000 – 9.999 UI
- 10.000 – 14.999 UI
- 15.000 – 24.999 UI
- 25.000 UI ou mais
- Não sei

139b. Por quantos anos você tem tomado vitamina A?

- Menos de 1 ano
- 1 a 4 anos
- 5 a 9 anos
- 10 ou mais anos

140. Com que frequência você toma vitamina C?

- Nunca (vá para a questão 141)
- De 1 a 3 dias por mês
- De 1 a 3 dias por semana
- De 4 a 6 dias por semana
- Diariamente

140a. Quando você toma vitamina C, que dose diária você costuma ingerir?

- Menos de 500mg
- 500 – 999mg
- 1.000 – 1.499mg
- 1.500 – 1.999mg
- 2.000mg ou mais
- Não sei

140b. Por quantos anos você tem tomado vitamina C?

- Menos de 1 ano
- 1 a 4 anos
- 5 a 9 anos
- 10 ou mais anos

141. Com que frequência você toma vitamina E?

- Nunca (vá para a questão 142)
- De 1 a 3 dias por mês
- De 1 a 3 dias por semana
- De 4 a 6 dias por semana
- Diariamente

141a. Quando você toma vitamina E, que dose diária você costuma ingerir?

- Menos de 400 UI
- 400 – 799 UI
- 800 – 999 UI
- 1.000 UI ou mais
- Não sei

141b. Por quantos anos você tem tomado vitamina E?

- Menos de 1 ano
- 1 a 4 anos
- 5 a 9 anos
- 10 ou mais anos

142. Com que frequência você toma cálcio?

- Nunca (vá para a questão 143)
- De 1 a 3 dias por mês
- De 1 a 3 dias por semana
- De 4 a 6 dias por semana
- Diariamente

142a. Quando você toma cálcio, que dose diária você costuma ingerir?

- Menos de 500mg
- 500 – 599mg
- 600 – 999mg
- 1.000mg ou mais
- Não sei

142b. Por quantos anos você tem tomado cálcio?

- Menos de 1 ano
- 1 a 4 anos
- 5 a 9 anos
- 10 ou mais anos

As próximas 2 questões serão sobre outros suplementos que você usou mais que 1 vez por semana.

143. Por favor, assinale dos suplementos a seguir os que você ingeriu mais de 1 vez por semana.

- B-6
- Complexo B
- Leveduras de cerveja
- Óleo de fígado de bacalhau
- Coenzima Q
- Óleo de peixe (ácidos graxos ômega 3)
- Ácido fólico
- Glucosamina
- Hidroxitriptofano
- Ferro
- Niacina
- Selênio
- Zinco

144. Por favor, assinale dos suplementos naturais a seguir os que você ingeriu mais de 1 vez por semana.

- Aloe vera
- Astrágalo
- Arando
- Cáscara sagrada
- Unha de gato
- Pimenta de caiena
- Oxicoco (cranberry)
- Dong kuai
- Echinacea
- Óleo de primola
- Matricária
- Alho
- Gengibre
- Ginkgo biloba
- Ginseng
- Goldenseal
- Extrato de semente de uva
- Kava
- Leite de cardo
- Palmito
- Gingseng siberiano
- Erva de São João

() Valeriana

() Outros

Muito obrigado por completá-lo reserve um tempo para
revisar cada página e certificar-

- Não pulou nenhuma página
- Riscou o item incorreta e assinalou o correto
nos casos em que alterou a resposta.

Anexo 8 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão de indivíduos saudáveis que responderão aos questionários para validar a adaptação transcultural

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital A. C. Camargo – Fundação Antônio Prudente
Rua Prof. Antônio Prudente, 211 – Tel.2189-5181

Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará
Rua Papi Júnior, 1222 – Tel.3288-4000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos- Res CNS 196/96 e Res CNS 251/97
do Ministério da Saúde

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇONº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**ANÁLISE DE FATORES EPIDEMIOLÓGICOS E DA EFETIVIDADE DO RASTREAMENTO NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Maria Isabel Alves de Souza Waddington Achatz.**

CARGO/FUNÇÃO: **Chefe e Médica Geneticista do Departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo**

PESQUISADOR ASSOCIADO: **Ana Carolina Leite Vieira Costa**

CARGO/FUNÇÃO: **Médica Oncologista Clínica do Hospital Haroldo Juaçaba e aluna de Doutorado da Hospital A.C. Camargo - Fundação Antônio Prudente / Hospital Haroldo Juaçaba**

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO

DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

III - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que tem como objetivo estimar a prevalência de mutações no gene *TP53* (alterações na sua sequência de DNA) em famílias brasileiras com mais de três indivíduos que desenvolveram câncer, sendo pelo menos um deles abaixo dos 50 anos de idade e dois deles parentes de primeiro ou segundo grau. Este documento fornece informações sobre o estudo para o qual o senhor (a) está sendo convidado a participar.

IV - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

1. OBJETIVOS DA PESQUISA

A Síndrome de Li-Fraumeni é uma doença hereditária que aumenta o risco para desenvolvimento de câncer.

O objetivo deste estudo é estimar a ocorrência e a prevalência de alterações genéticas no gene *TP53* e a influência de exposições a fatores como radiação, tabagismo, dieta, atividade física na apresentação clínica desta síndrome.

2. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Para obter maior conhecimento clínico e científico do câncer, médicos e pesquisadores desta instituição desenvolvem estudos de pesquisa. Pela pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos das doenças e oferecer novas possibilidades de diagnósticos e tratamentos.

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença genética rara e hereditária, na qual o indivíduo apresenta alto risco para o desenvolvimento de câncer. Os tumores mais comuns nessa síndrome são sarcomas, tumores no cérebro (sistema nervoso central), tumores adrenocorticais e câncer de mama de início em idade jovem. Esses cânceres podem surgir devido a uma falha em um dos genes que controlam o crescimento das células, o gene *TP53*. Os genes contêm informações que determinam como as células do organismo devem funcionar. Quando ocorrem alterações (mutações) na sequência desses genes o risco para desenvolver tumores é maior.

3. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS

Após a assinatura deste termo, você responderá a questionários que contêm perguntas sobre sua saúde, como você percebe sua doença e sobre seus familiares. São três questionários que foram traduzidos da língua inglesa para o português. Estes questionários

são: 1. Questionário de Informações Individuais, 2. Questionário Kaiser De Atividade Física e 3. Questionário De História Dietética. Os questionários são extensos e o tempo estimado para resposta dos três questionários é de 60 minutos. Você pode interromper a qualquer momento que desejar e você pode optar por não responder a qualquer pergunta que o incomode. Durante todo o tempo de em que você estiver respondendo o questionário você poderá fazer perguntas para o entrevistados referentes a duvidas nas questões.

Estes questionários foram elaborados pelo National Institutes of Health (NIH), nos Estados Unidos. Para possibilitar a aplicação na população do Brasil, eles foram traduzidos e adaptados para aspectos culturais brasileiros.

Você está sendo convidado a responder estes questionários, mesmo sem ser portador da LFS, para que estas adaptações transculturais possam ser validadas na população brasileira.

4. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

Os desconfortos envolvidos na resposta aos questionários são principalmente psicológicos. Como são abordados assuntos referentes ao câncer, alguns indivíduos podem desenvolver sintomas como ansiedade, raiva e medo de reconhecer critérios de risco para câncer em seu comportamento ou história de vida. O aconselhamento médico pode ajudá-lo (a) a lidar com a situação.

5. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

O benefício obtido é a possibilidade de conhecer uma rara síndrome de predisposição hereditária ao câncer e de contribuir cientificamente para a evolução no conhecimento desta síndrome.

6. CONFIDENCIALIDADE

Sua identidade será preservada e a confidencialidade de suas informações será mantida, sendo que somente os pesquisadores envolvidos nesse estudo e os membros da Comissão de Ética em Pesquisa terão acesso aos seus registros.

Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento nesta instituição ou outra.

7. DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante de sua avaliação ou seu tratamento será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que o senhor (a) tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

8. ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E INFORMAÇÃO SOBRE OS RESPONSÁVEIS

Os pesquisadores se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. Contatos dos pesquisadores **EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:**

Pesquisador responsável:

Dra. Maria Isabel Waddington Achatz CRM – 105322

Departamento de Oncogenética do Hospital A.C. Camargo - São Paulo.

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 – 1º subsolo/ Bloco A – São Paulo

Telefone: (11) 2189-5000 ramal 5181

Fax: (11) 2189-5000 ramal 5180

Pesquisador associado:

Dra. Ana Carolina Leite Vieira Costa CRM – 9509

Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer do Ceará

Endereço: Rua Papi Júnior, 1222 – Fortaleza – Ceará

Telefone: (85) 87300161

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo, SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas ou no Comitê de Ética do Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza, CE, pelo telefone: (85)3288.4653 de segunda-feira à sexta-feira das 9 horas às 16 horas.

V - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Declaro ter sido esclarecido sobre a garantia de receber, a qualquer tempo, resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento sobre procedimentos, riscos e benefícios ligados à avaliação ou ao tratamento e que serei informado quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

SIM

NÃO

Anexo 9 - II Encontro Li-Fraumeni

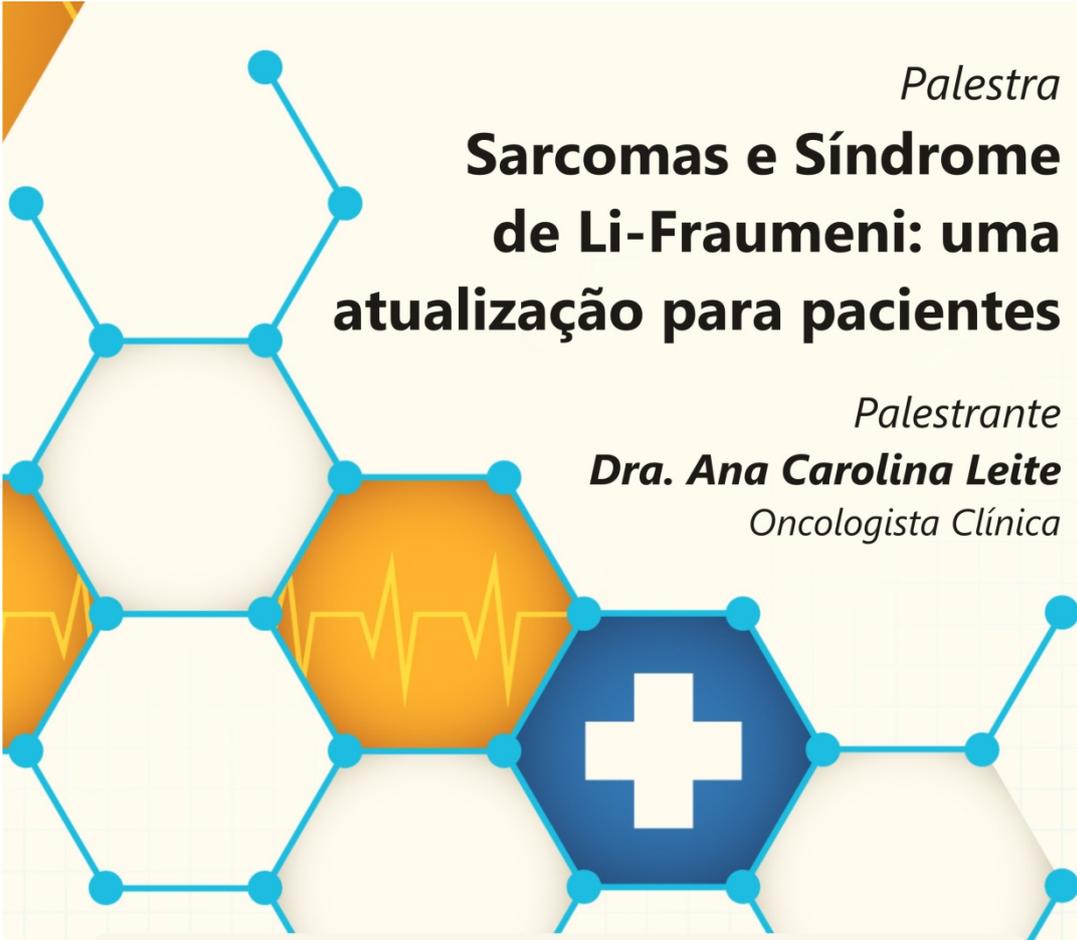
(São Paulo, 16 de outubro de 2014)



Anexo 10 - I Encontro de Sarcomas e Síndrome de Li-Fraumeni



(Fortaleza, 26 de março de 2015)



Palestra
**Sarcomas e Síndrome
de Li-Fraumeni: uma
atualização para pacientes**

Palestrante
Dra. Ana Carolina Leite
Oncologista Clínica

Data: **26 de março de 2015**

Horário: **08h30**

Local: **Auditório 3 - 6º andar/Anexo**

Público Alvo: **Pacientes portadores de
SARCOMA tratados no
Hospital Haroldo Juaçaba**



Anexo 11 - III Encontro Li-Fraumeni

(São Paulo, 16 de outubro de 2014)

