



Mapa
Genoma Brasil

Coleta e Registro de Dados em Medicina Genômica

Subprojeto I - Oncologia

Livro 2



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo



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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

Projeto Mapa Genoma Brasil

BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Gerente Executivo PROADI SUS:

Dante Dianezi Gambardella

Coordenadora Projeto Mapa Genoma Brasil

Mariana Beraldo da Costa Saad

Coordenador Projeto Qualificação e Treinamento

José Pereira de Souza

Assessoria Técnica

Erika Maria Monteiro Santos

Natalia Campacci

Autora

Silvana Soares dos Santos

Equipe Qualificação e Treinamento

Cristiane da Fonseca Amancio

Fernando Alves Alencar de Moura

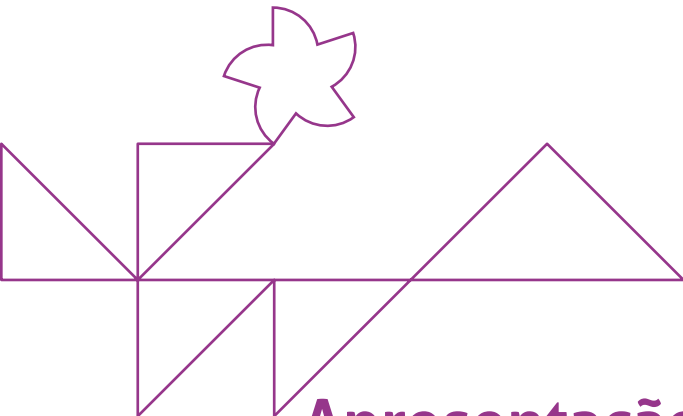
Giovanna Tiemi Goto Forniellles

Luanda Guimarães da Silva

Lucas Campacci

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.





Apresentação

Olá Prezado(a) Colega,

Eu convido você a estudar o conteúdo do curso.

Ele foi concebido para fornecer informações que possibilitem o seu ingresso no projeto PROADI "Saúde de Precisão: Correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares".

Nesta apostila vamos apresentar o Projeto Genomas Brasil e os objetivos do Projeto Mapa Genoma Brasil.

Agradeço a oportunidade de compartilhar esses conceitos com vocês.

Silvana Soares dos Santos

Bons estudos!

Su má rio



Dicas

- O índice é interativo, permitindo que você seja direcionado para o tópico desejado com um clique.
- Além disso, ao clicar no logo do Mapa Genoma Brasil no topo, você retornará ao índice.

1 Como incluir participantes para o projeto 05

2 Aspectos éticos na condução de pesquisas em seres humanos 14

3 Procedimentos de coleta e registro de dados 18

4 Coleta, armazenamento e envio de amostras 33

5 Registro dos dados familiares e confecção dos heredogramas 37

Referências 44

1. Como incluir participantes para o projeto

Subprojeto 1 – Oncologia

Este projeto considerou três tumores para a abordagem: tumores de mama, próstata e colorretal.

A escolha se deve ao impacto destes tumores na incidência e mortalidade na população brasileira; à perspectiva de identificação de indivíduos de risco, com o estabelecimento de estratégias prevenção primária e secundária; e à existência de agregações familiares, sem a identificação de genes de alta ou moderada penetrância com a estratégia de sequenciamento de genes por nova geração (NGS), o que aponta para a necessidade da caracterização genômica com estratégias de sequenciamento completo do genoma

(WGS), o que aumentará a compreensão a respeito dos mecanismos moleculares desses tumores, com a perspectiva de tratamentos personalizados.

O câncer de mama é o tumor mais frequente na mulher no Brasil e no Mundo. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (Figura 1) indicam o diagnóstico de 66.280 casos novos de câncer de mama, correspondendo a 29,7% dos tumores. Já nos homens, o tumor mais frequente é o câncer de próstata, com previsão de 65.840 casos novos em 2020, equivalendo a 29,2% dos tumores diagnosticados. O câncer de cólon e reto é o segundo tumor mais frequente nos homens, com 20.470 casos, e nas mulheres com 20.520 casos (INCA, 2020).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,2%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

* Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: <https://www.inca.gov.br/estimativa>

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pelo não melanoma. (INCA, 2020).

Além da morbidade, esses tumores causam mortalidade substancial. O tumor de mama é o primeiro em número de mortes nas mulheres totalizando 18.068 casos em 2019. Foram observadas 15.983 mortes por câncer de próstata, o que representa o segundo tumor em mortalidade entre os homens. Já o tumor de cólon e reto é o terceiro em maior número de mortes entre homens e mulheres, com 10.191 e 10.385 óbitos em 2019, respectivamente (INCA, 2021).

Ao observar morbidade e mortalidade significativas desses três tumores na população brasileira, estratégias para a redução do risco e diagnóstico precoce podem contribuir para o controle da doença, reduzindo assim o impacto físico, emocional e social dessas doenças para o indivíduo com câncer e sua família, assim como o impacto econômico para a sociedade.

No estabelecimento de estratégias de prevenção primária e diagnóstico precoce, podem ser utilizadas aquelas destinadas à população geral, além das direcionadas a grupos de alto risco para o desenvolvimento do câncer. Para a identificação de indivíduos de alto risco, é necessário o conhecimento dos fatores de risco. Para os tumores de mama, próstata e cólon, a história familiar é um dos mais importantes.

Dessa forma, a avaliação da história familiar deve ser parte integral da avaliação dos indivíduos. Os profissionais de saúde em todos os níveis de atuação devem desenvolver competência para a obtenção da história familiar de indivíduos e suas famílias. Ela é de fundamental importância para a seleção daqueles que possam se beneficiar com o encaminhamento para o serviço de avaliação de risco de câncer. Para a compreensão das correlações clínicas, a frequência das variantes genéticas, a relação entre questões biológicas e determinantes sociais, os efeitos da interação entre o genótipo e o fenótipo torna-se fundamental a organização de registros com informações clínicas e moleculares fidedignas.

Ainda que cerca de 20% a 35% dos tumores apresentem agregação familiar, cerca de 5% a 10% dos tumores são considerados hereditários, ou seja, foi identificada uma variante patogênica germinativa (Zelli et al 2020).

Segundo Zelli et al. (2020), os dados desses estudos sobre a predisposição ao câncer sugerem que a identificação de genes ou variantes podem caracterizar uma quantidade significativa da predisposição genética ao câncer.

População do Estudo

- **Casos índices:** homens ou mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, não aparentados entre si, com diagnóstico atual de câncer de mama, próstata ou colorretal.
- **Familiares dos casos índices:** familiares de primeiro ou segundo grau (pais, irmãos, avós, tios ou sobrinhos) de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos. Após a construção e análise do heredograma, dois familiares serão convocados para a coleta de sangue.

diagnóstico de câncer de mama em programação para abordagem cirúrgica do tumor primário.

- **Câncer colorretal:** Homens ou mulheres, com 18 anos ou mais, não aparentados entre si, com diagnóstico de câncer colorretal em programação para abordagem cirúrgica do tumor primário.
- **Câncer de próstata:** Homens, com 18 anos ou mais, não aparentados entre si, com diagnóstico de câncer de próstata em programação para abordagem cirúrgica do tumor primário.

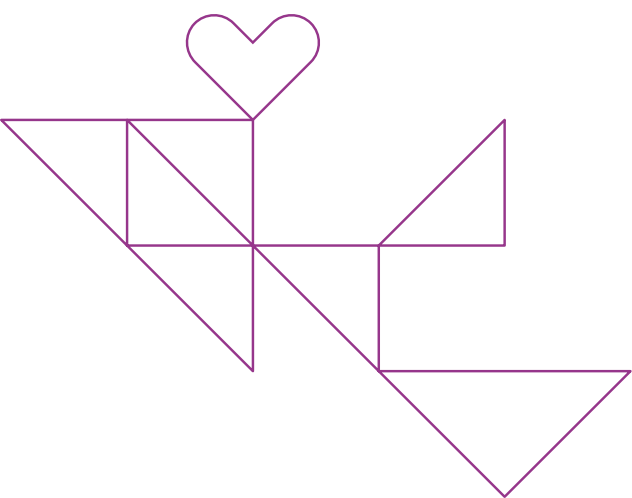
Critérios de exclusão

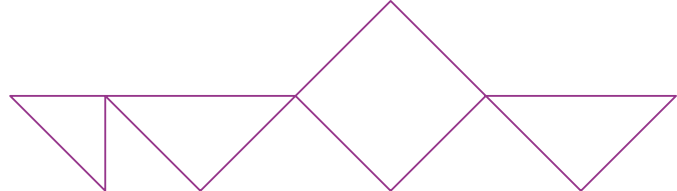
- Tratamento prévio do tumor atual em outra instituição.
- Tratamento neoadjuvante prévio a retirada da amostra tumoral.
- Impossibilidade de comparecimento de familiares de primeiro grau (dois) ao longo do período de coleta de dados do projeto.

Probandos

Critérios de Inclusão

- **Câncer de mama:** Mulheres, com 18 anos ou mais, não aparentadas entre si, com





Familiars dos Probandos

Crítérios de Inclusão

- Homem ou mulher, com 18 anos ou mais, familiares de primeiro (pais, irmãos ou filhos) ou de segundo grau (avós, tios ou sobrinhos) de um probando incluído no Subprojeto I do Projeto Mapa Genoma Brasil.
- Serão incluídos dois familiares por probando participante do Subprojeto I.

Fontes para identificação de potenciais participantes

O centro coordenador realizará reuniões para estabelecer a infraestrutura disponível no centro coparticipante e será definido o fluxo para a inclusão de pacientes, considerando as especificidades de cada instituição e respeitando a metodologia do projeto.

O enfermeiro do centro coparticipante receberá a indicação de um dos médicos da equipe que há na agenda um potencial participante para o projeto Mapa Genoma Brasil. O enfermeiro irá verificar os critérios de inclusão e abordará o participante de acordo com o fluxo de atendimento da instituição (Quadro 1).

Responsável	Procedimentos
Enfermeiro ou médico do centro coparticipante	Identifica preenchimento do critério de inclusão Subprojeto I – Oncologia Projeto Mapa Genoma Brasil.
Enfermeiro do centro coparticipante	Envia e-mail aos enfermeiros do projeto PROADI da BP a programação de agendamentos de participantes potenciais para o projeto Mapa Genoma Brasil.
Enfermeiro de gestão de agendas	Solicita diariamente às enfermeiras dos centros coparticipantes relatório de agendamento de participantes potenciais para o projeto. Registra em planilha a programação dos agendamentos.
Enfermeiro ou médico do centro coparticipante	Convida o paciente para participar do projeto e orienta que o enfermeiro do centro coparticipante fará orientações mais detalhadas e entrevista para coleta de dados. Abordagem do paciente e aplicação do TCLE.
Enfermeiro do centro coparticipante	Orienta potencial participante, e familiares (se presentes no momento da abordagem) sobre os objetivos e procedimentos do projeto. Aplica TCLE no probando, solicitando assinatura nas duas vias. Entrega uma via do TCLE ao probando. Verifica preenchimento dos critérios de inclusão dos familiares presentes à consulta. Aplica TCLE aos familiares que preencham o critério de inclusão e concordem em participar do projeto.

Quadro 1. Inclusão do Probando e Familiares – Subprojeto I (Oncologia) - Projeto Mapa Genoma Brasil.

Subprojeto II - Cardiopatias Genéticas

As doenças cardiovasculares representam 30% das mortes no Brasil e ainda são a maior causa de mortalidade mundial, mesmo com a redução destas taxas nas últimas duas décadas, principalmente nos países desenvolvidos. A genômica e a monitorização à distância de variáveis cardiovasculares serão importantes para o desenvolvimento de algoritmos mais robustos necessários à gestão de saúde populacional.

Os testes para as doenças cardiovasculares mendelianas são realizados de maneira reativa, quando o paciente está em clínica especializada. Não existem estratégias sistêmicas para rastrear ativamente os pacientes ou indivíduos com risco aumentado ou estratégias preventivas para as doenças cardiovasculares mais prevalentes e de natureza complexa, como a hipertensão arterial.

Cardiomiopatias

Uma grande porcentagem das cardiomiopatias é de origem genética e são transmitidas de forma hereditária, podendo a herança ser de forma dominante ou recessiva. Estima-se que a prevalência combinada das cardiomiopatias acometa cerca de 3% da população mundial. (Cecci et al. 2012)

Uma das classificações mais usadas das cardiomiopatias leva em conta os fenótipos morfológicos e funcionais. Considerando esses aspectos, as

cardiomiopatias se classificam ao menos nas seguintes classes: Cardiomiopatia Hipertrófica (HCM), Cardiomiopatia Dilatada (DMC), Cardiomiopatia Restritiva (RMC) e Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito (ARVC). Adicionalmente, cada fenótipo é subclassificado com relação à herdabilidade da doença, se classificando em familiar e não familiar. (Towbin et al. 2014)

A classificação das cardiomiopatias é de extrema importância na prática clínica. Identificar a cardiomiopatia como familiar ou não familiar torna possível a conscientização do paciente sobre a etiologia da sua doença. Além disso, a elucidação da causa específica da doença, que pode ser uma mutação de um gene, influenciar diretamente no manejo dos pacientes e de seus familiares.

Arritmias

Arritmias hereditárias são uma causa importante de morte súbita, especialmente em crianças e jovens. Esta denominação caracteriza um conjunto de doenças, muitas das quais já tem sua causa genética bem estabelecida. Como a primeira manifestação clínica pode ser a morte súbita, o diagnóstico genético, a correta estratificação de risco e o rastreamento familiar são os pilares do manejo médico.

As doenças quase sempre estão relacionadas a defeitos nos canais iônicos (canalopatias) ou a cardiopatias estruturais congênitas (miocardiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada idiopática e cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito). Um desequilíbrio das correntes

iônicas, gerado a partir de defeitos genéticos, intervenções farmacológicas ou anormalidades cardíacas estruturais, pode resultar em vários fenótipos arritmogênicos, levando a arritmias cardíacas de complexidade variável, incluindo morte súbita (Bagnall et al, 2016). As principais canalopatias são a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome de Brugada (SBr), a Taquicardia Ventricular Polimórfica catecolaminérgica (TVPC), respectivamente 1 a cada 2.500 pessoas, 1-5 a cada 10.000 e 1:10.000 que causam MSC em pacientes jovens com coração estruturalmente normal (Schwartz et al, 2009).

Dislipidemias

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é a dislipidemia mais frequente, descrita como doença de herança autossômica dominante caracterizada por elevação do colesterol total e do LDL-colesterol (LDL-c), causada por mutações no gene que codifica o receptor da LDL ou nos genes codificadores da Apo B e da proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Trata-se da primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada clinicamente e molecularmente (Steinberg, 2005).

Aortopatias e Doença do Tecido Conjuntivo

O aneurisma de aorta é uma dilatação irreversível do seu calibre, que excede uma vez e meia o diâmetro normal para idade e peso do indivíduo. Trata-se de um quadro assintomático, silencioso até a dissecação e ruptura do vaso, associada a uma taxa de mortalidade > 80% (Bonser e cols., 2011).

A patologia está associada a fatores de estilo de vida, como tabagismo e níveis elevados de colesterol. Um desafio importante no manejo desses pacientes é a determinação do momento da intervenção cirúrgica. O tratamento clínico visa prevenir o crescimento do aneurisma e suas complicações por meio de medicamentos que controlam a pressão arterial, a frequência cardíaca e o perfil lipídico; e quando for o caso, a suspensão do tabagismo. O procedimento cirúrgico é indicado quando seu risco for menor que o risco de ruptura, que é determinado basicamente pelo diâmetro da aorta (Erbel R et al., 2014).

A classificação dos aneurismas se dá de acordo com a localização anatômica, sendo aneurisma de aorta torácica (AAT) quando ocorre nas porções ascendentes, arco e descendente; e aneurisma de aorta abdominal (AAA) quando na porção abaixo do diafragma (Isselbacher EM, 2005). Os AAT podem ser classificados em sindrômicos (AATs) ou isolados (AATi). Os AATs têm alto componente hereditário e faz parte de espectros patológicos de doenças genética sindrômicas, tais como as síndromes de Marfan, Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos. Enquanto a herdabilidade dos AATs é bem conhecida, o padrão de transmissão dos AATi familiar não está bem estabelecido. Tem se tornado cada vez mais evidente que AAT tem características de doença familiar (Francke et al., 1995; Biddinger et al., 1997; Vaughan et al., 2001; Hasham et al., 2004), sendo que mais de 20% dos pacientes com AATi possuem pelo menos um membro familiar de 1º grau com aneurisma.

O modo de herança é predominantemente autossômico dominante com diferentes graus de penetrância e expressividade. É importante citar a existência de padrão recessivo também descrito para AAT.

Cardiopatias Congênicas

A cardiopatia congênita corresponde à anomalia congênita mais comum ao nascimento (Hoffman et al, 2002, Wren et al, 2012), acometendo até 3% dos neonatos em estudos que incluem valva aórtica bicúspide (Towbin et al, 2006, Tutar et al, 2005). Apesar dos avanços no tratamento clínico e cirúrgico, elas permanecem com grande impacto na morbimortalidade mundial, principalmente as complexas e as que acometem as câmaras esquerdas. Nesse sentido, têm sido realizados diversos esforços para elucidação da causa etiológica destas doenças.

O desenvolvimento da genética vem tendo grande impacto na determinação da etiologia das cardiopatias congênicas isoladas como também das síndromes genéticas (Pierpont et al, 2018, Agergaard et al, 2012, Hitz et al, 2012), fornecendo ferramentas importantes de screening para a prática clínica atual.

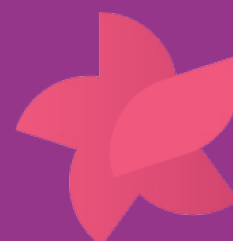
RASopatias

As RASopatias são uma classe de distúrbios do desenvolvimento causados por variantes genéticas patogênicas germinativas em genes que codificam componentes ou reguladores da via Ras/MAPK. A via Ras/MAPK é uma das vias de transdução de sinal mais bem estudadas e é crítica na regulação do ciclo celular e do crescimento celular, diferenciação e senescência. Apesar de cada RASopatia exibir um fenótipo bem característico, devido a mecanismos de sinalização em comum – a desregulação da via Ras/MAPK –, essas síndromes compartilham muitas características em comum como dismorfia craniofacial; anormalidades cardíacas como cardiomiopatia hipertrófica, defeitos de septo, arritmia e estenose pulmonar valvar; anomalias cutâneas, musculoesqueléticas e oculares; comprometimento neurocognitivo; hipotonia; e um risco aumentado de câncer. Juntas, essas síndromes afetam aproximadamente 1 em 1.000 indivíduos, sendo a Síndrome de Noonan a mais frequente (Romano et al. 2021). Apesar da complexidade destes quadros, o diagnóstico molecular é importante para o manejo dos casos, considerando a grande sobreposição de fenótipos com outras doenças.

Para saber mais

Genética e genômica na cardiopatia congênita: uma revisão clínica. J. Saliba et al. *Pediatr. (Rio J.)* 96 (3) - May-Jun 2020

<https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.004>



População do Estudo e Critérios de Inclusão

A população será composta por 2000 indivíduos com diagnóstico clínico de uma das seguintes doenças: cardiomiopatias, arritmias, dislipidemias, aortopatias, cardiopatias congênitas e RASopatias e 3000 familiares de pacientes.

Critérios de inclusão - Caso índice

- Diagnóstico clínico de uma das patologias acima.
- Idade entre 0 e 65 anos

Critérios de inclusão – Familiar

- Caso índice associado positivo para alteração patogênica, possivelmente patogênica ou variante de significado incerto.
- Qualquer idade

Cardiologia Populacional

Considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o principal fator de risco para mortalidade no mundo (WHO, 2009), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença que afeta 1 bilhão de pessoas no mundo e é responsável por, aproximadamente, 7,5 milhões de mortes por ano (13% do total de mortes) (Lawes,

Hoorn, & Rodgers, 2008). Segundo a OMS, a pressão arterial sub-ótima (pressão arterial sistólica (PAS) > 115 mmHg) é responsável por 62% das doenças cerebrovasculares e 49% das doenças cardíacas isquêmicas, com pouca variação entre os gêneros (WHO, 2009). Nas últimas duas décadas, com o sequenciamento completo do genoma humano e o desenvolvimento de ferramentas de genômica, surgiram os estudos de associação por meio da varredura completa do genoma (do inglês Genome-Wide Association Studies - GWAS), que testam a associação entre milhões de variantes genéticas comuns de um tipo (polimorfismos de um único nucleotídeo. Do inglês single nucleotide polymorphisms (SNPs) e traços comuns em milhares de indivíduos de diferentes populações humanas. Utilizando essa metodologia e as ferramentas analíticas que estão em constante progresso, identificamos centenas de variantes genéticas associadas a fenótipos complexos e doenças que estão agora sendo investigadas quanto ao seu papel biológico (Visscher et al., 2017).

Em conjunto, os resultados mostram que a derivação de um escore de risco poligênico utilizando aproximadamente 545.000 variantes contribuem para o rastreamento de indivíduos com maior predisposição de desenvolver hipertensão arterial. Os escores de risco poligênico poderão ser incorporados aos algoritmos de prevenção e manejo de indivíduos com alto risco de desenvolver doenças complexas como a hipertensão arterial.

População do Estudo e Critérios de Inclusão

Será utilizado o escore de risco poligênico (polygenic risk score – PRS) para estratificar o risco de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial em uma amostra a ser definida. As variantes genéticas polimórficas para gerar o PRS serão obtidas por meio da análise de dados de WGS. Do total, 10% dos indivíduos (aproximadamente 200 indivíduos) com o maior escore de risco poligênico e os 10% dos indivíduos com o menor escore de risco poligênico, serão encaminhados para o subsequente monitoramento remoto das variáveis cardiovasculares

A pressão arterial e a frequência cardíaca serão monitoradas remotamente e de maneira contínua por dois períodos de uma semana com intervalo de pelo menos seis meses entre as medidas. Isto permitirá identificar novos biomarcadores associados ao risco genético, além da identificação de indivíduos com aumento de pressão arterial (diagnóstico) ou sob tratamento que requeiram ajuste da medicação.



2. Aspectos éticos na condução de pesquisas em seres humanos

Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Primeiramente, antes de aplicar o TCLE, verifique se está de posse documento correto (versão para caso índice ou versão para Familiares – Figura 2). Este documento deve ser impresso em duas vias, frente e verso.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA - CASO ÍNDICE

TÍTULO DO ESTUDO: Mapa Genoma Brasil - Medicina de precisão em oncologia no SUS: Correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer.

CENTRO COORDENADOR: Hospital BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Gustavo Cardoso Guimarães

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA - FAMILIAR

TÍTULO DO ESTUDO: Mapa Genoma Brasil - Medicina de precisão em oncologia no SUS: Correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer.

CENTRO COORDENADOR: Hospital BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Gustavo Cardoso Guimarães

Figura 2. TCLE Caso Índice e TCLE Familiares do Subprojeto I – Oncologia.

Para a aplicação do termo, garanta um ambiente tranquilo e privacidade para a conversa. A explicação deve ser pautada em um convite para participar do projeto. Você pode dar seu estilo ao processo, mas é preciso que todas as etapas sejam cumpridas: diga o nome do projeto e pesquisador responsável; explique que trata-se de estudo multicêntrico, cujo coordenador é o Hospital BP; dê detalhes sobre os objetivos e finalidades do estudo; certifique-se que deixou claro que a participação do probando e/ou familiares é totalmente voluntária; descreva os procedimentos do estudo acerca da coleta de sangue e coleta de tecido tumoral; descreva também sobre os formulários que serão preenchidos e sobre as informações coletadas; explique os riscos aos quais o sujeito de pesquisa poderá estar submetido, incluindo

perda da confidencialidade dos dados – aproveite o momento para explicar todos os procedimentos que garantem redução do risco e minimização dos dados.

Tenha certeza que antes das assinaturas, você deixou claro sobre os benefícios do estudo, liberdade de recusa ou saída do estudo posteriormente, custos/remuneração, destino dos materiais biológicos, garantias de sigilos de dados, tempo de armazenamento de amostras, contatos para esclarecimento de dúvidas posteriores.

Após sua explicação, dê tempo hábil para que o probando ou familiar possam ler com calma o termo de consentimento e possam perguntar sobre dúvidas ou termos que não ficaram claros durante sua explicação ou durante a leitura.

Dúvidas sanadas, é hora de assinalar a vontade do sujeito e assinar o termo. Para isso, não se esqueça dos questionamentos que precisam ser respondidos ao longo do TCLE (atenção, para não permitir múltiplas respostas que possam invalidar o documento). Primeiramente, sobre o armazenamento de amostras, em que o sujeito deve fazer escolha entre “concordar” ou “não concordar” (Figura 3):

O(a) senhor(a) concorda com o armazenamento por 5 anos após o fim do estudo para validações e confirmações dos resultados dessa pesquisa?

Sim, eu concordo () Não, eu não concordo ()

Apesar deste material biológico ficar guardado na instituição coordenadora, ele pertence a você. A qualquer momento, durante ou após este estudo, você poderá retirar este material do hospital ou pedir que seja destruído. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento neste hospital.

Figura 3. Sobre o armazenamento de amostras.

Após a seleção desta resposta, a próxima questão é sobre os resultados dos testes – perguntamos se deseja “sim” ou “não”. Informe que caso opte por não saber, que os mesmos ficarão guardados, e ele poderá mudar de opinião no futuro (Figura 4).

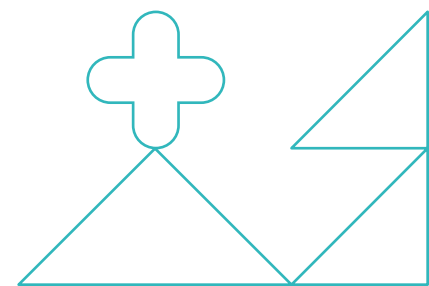
RESULTADO DOS TESTE

Você tem o direito de saber ou não o resultado dos testes realizados, para tanto, basta assinalar uma das alternativas abaixo:

() Sim. Eu quero saber o resultado dos meus testes.

() Não. Eu não quero saber o resultado dos meus testes. Caso não queira saber os resultados agora, os mesmos ficarão guardados caso queira saber em outro momento.

Figura 4. Sobre os resultados dos testes.



Em caso de não conseguirmos contatá-lo você autoriza algum familiar a receber a informação sobre seu teste genético?

() Sim.

Nome do familiar e grau de parentesco e telefone de contato _____

() Não. Eu não autorizo.

Figura 5. Sobre a dificuldade de contato futuro.

Todas as páginas devem ser rubricadas frente e verso por todos os envolvidos na assinatura do TCLE: probando/familiar ou seu responsável legal, responsável pelo TCLE e testemunha. Na última página (Figura 6), você verá os campos apropriados para assinatura dos envolvidos: o nome deve ser escrito por extenso, data em formato DD/MM/AA ou AAAA e Assinatura. Atenção para que cada indivíduo assine em campo adequado.

Nome por extenso do participante de pesquisa ou representante legal

Data

Assinatura

Nome por extenso do responsável que explicou e obteve o
Termo de Consentimento

Data

Assinatura

Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos,
semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data

Assinatura

Figura 6. Campo para assinaturas.

Atenção! O TCLE precisa ser rubricado e assinados por todos no mesmo momento da aplicação do termo; caso o paciente queira levar o termo para casa para leitura e discussão com outros familiares, permita, mas garanta que a assinatura será realizada em sua presença em momento combinado. Não pode haver rasuras ou uso de canetas de cores diferentes. Todos os envolvidos assinam ambas as vias – não se esqueça de entregar uma via ao sujeito de pesquisa e guardar outra cópia consigo.

Na Figura 7 podemos ver o fluxo geral do processo de inclusão do Subprojeto I – Oncologia.

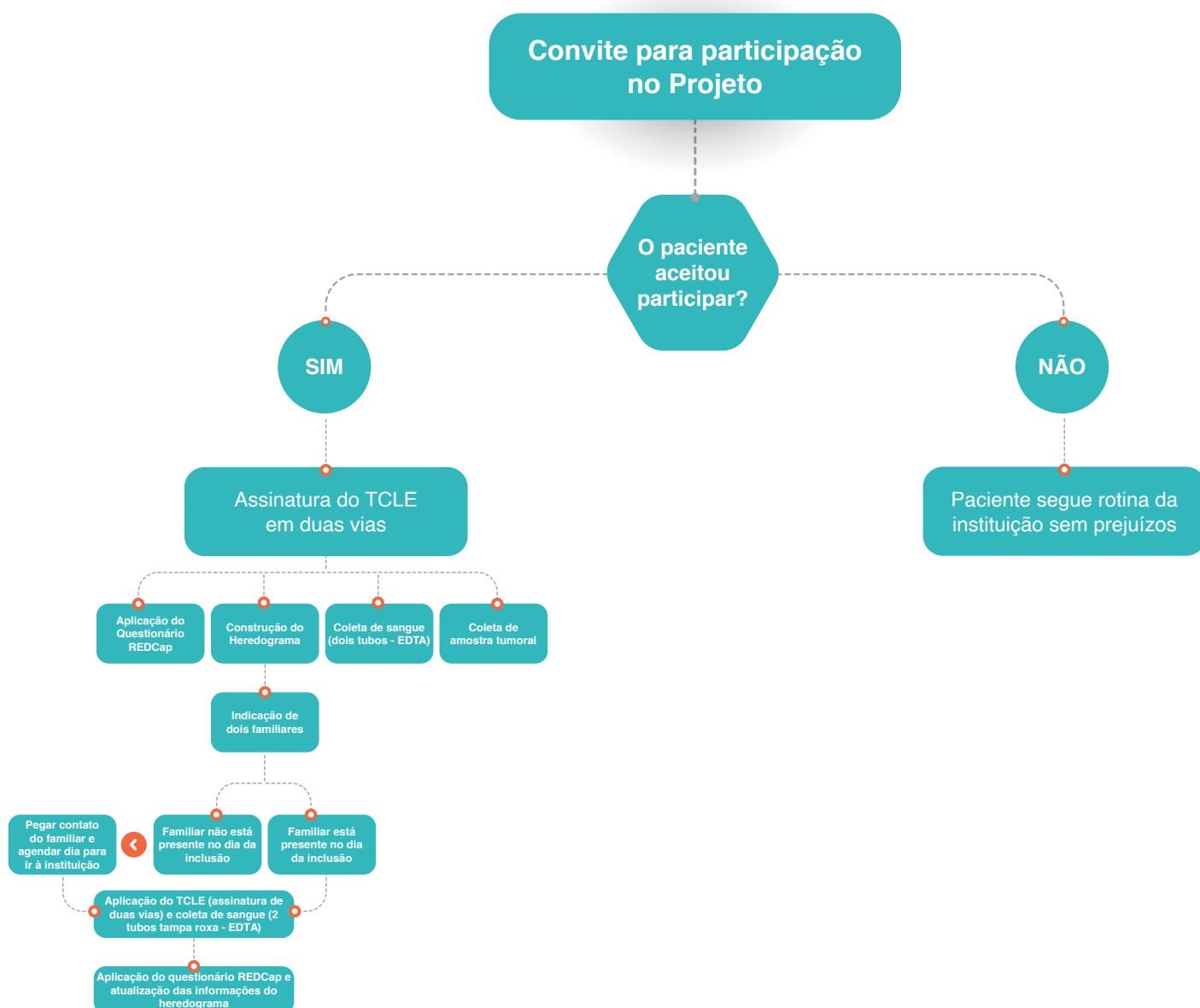


Figura 7. Fluxo geral do processo de inclusão do Subprojeto I – Oncologia.



3. Procedimentos de coleta e registro de dados

Após a aplicação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o enfermeiro deverá coletar dados epidemiológicos, clínicos e familiares.

A coleta de dados e a inserção de dados em plataforma REDCap® são processos sistemáticos e contínuos. A coleta de dados é composta por entrevista e análise de prontuários e é realizada ao longo do projeto em diferentes momentos, incluindo visitas presenciais dos probandos e familiares e momentos de preenchimento de dados a partir de documentos e prontuário médico.

O entrevistador deve se comportar de maneira imparcial e explicar ao entrevistado a importância de responder aos questionários e perguntas de maneira verdadeira, ressaltando que o conteúdo da resposta em nada interfere na relação indivíduo-pesquisador-centro de tratamento. Ele deve ainda explicar o conteúdo da entrevista e a estimativa de tempo. Importante verificar a disponibilidade de tempo do entrevistado para o preenchimento adequado.

Se necessário, orientá-lo que poderá entrar em contato posteriormente para entrevista presencial para preenchimento dos dados, inclusive diante de alguma incerteza em

responder determinadas perguntas.

Como obter os dados epidemiológicos?

Os dados epidemiológicos são obtidos a partir da entrevista com o participante (caso-índice e familiares). Os dados epidemiológicos estão relacionados à fatores de risco para desenvolvimento de câncer. Foi elaborada uma ficha que está disponibilizada no REDCap® (apresentado à frente).

Como obter os dados clínicos?

Os dados clínicos deverão ser obtidos a partir da análise no prontuário do paciente. Foi elaborada uma ficha de coleta de dados exclusiva para o projeto, e a mesma foi transformada em um banco de dados no REDCap®, local onde devem ser registradas as informações.

O REDCap® (Research Electronic Data Capture) (Figura 8) é um sistema criado em 2004 por pesquisadores da Vanderbilt University (Tennessee, Estados Unidos). Conta com o suporte financeiro do National Institute of Health (NIH), e tem apoio técnico-científico do REDCap Consortium, constituído por mais de 2.600 instituições

em mais de 117 países nos 6 continentes.

A estrutura e funções do REDCap® independe do subprojeto.

As variáveis e fichas dos subprojetos são diferentes, no entanto, as regras para o preenchimento são padronizadas.



Figura 8. Logo da página REDCap Brasil.

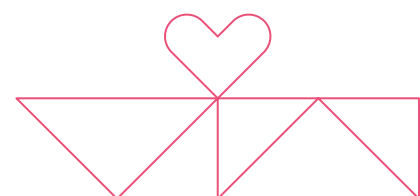
No Brasil, foi introduzido em 2011, através da Faculdade de Medicina da USP. Hoje, o Consórcio REDCap Brasil é a entidade responsável no país pela representação oficial da ferramenta junto a mais de 100 renomadas instituições.

O software REDCap® é livre, por isso não há custos de aquisição ou de atualizações. É uma plataforma digital com uso amigável, a partir de um computador, de um tablet ou até mesmo de um smartphone. Funciona em modos online e offline (REDCap® Mobile App). Possui ferramentas que

permitem o gerenciamento dinâmico de dados, reduzindo drasticamente os principais problemas de qualidade; também permite a importação e exportação de dados, a construção de relatórios reprodutíveis e a transferência de dados para os principais softwares de análises estatísticas, garantindo o máximo de precisão, segurança e rapidez na obtenção de informações confiáveis. Para acessar o banco de dados do Subprojeto I, você deve acessar o endereço eletrônico <https://redcapbrasil.com.br> (Figura 9).



Figura 9. Acesso ao ambiente REDCap – BP.



Lá, insira o nome de usuário (username) e senha fornecidos pelo Centro Coordenador. Na tela My Projects, acesse o projeto 17540 – PROADI SUS Subprojeto Mapa Genoma Brasil – Banco de dados REDCap®: Saúde de Precisão – Correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer (Figura 10).

17540 - PROADI-SUS-Subprojeto oncologia-Mapa Genoma Brasil - Banco de dados REDCap: Saúde de Precisão - Correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer	1	438	19 forms	■	⚙
--	---	-----	----------	---	---

Figura 10. Projeto 17540 e sua visualização no REDCap-BP PROADI SUS.

Para adicionar um probando, acesse “add/edit records” e selecione “Add new record”.

Preencha as fichas do REDCap®, acesse o círculo cinza em frente de cada ficha (Figura 11).

The grid below displays the form-by-form progress of data entered for the currently selected record. You may click on the colored status icons to access that form/event.

Legend for status icons:
 ● Incomplete ● Incomplete (no data saved) [?]
 ● Unverified
 ● Complete

NEW Record ID 2

Data Collection Instrument	Status
Dados Administrativos	●
Dados Demograficos	●
Questionario 1	●
Questionario 2	●
Questionario 3	●
Comorbidades	●
Antecedentes Familiares	●
Dados Diagnostico Do Tumor Atual	●
Tratamento Neoadjuvante	●
Mama Biopsia	●
Mama Cirurgia	●
Colon E Reto Biopsia	●
Colon E Reto Cirurgia	●
Prostata Biopsia	●
Prostata Cirurgia	●
Tratamento Complementar	●
Recidiva	●
Seguimento	●
Amostras Biologicas	●

Figura 11. Visualização das Fichas do Subprojeto – Oncologia.

Não se esqueça de, na ficha Dados Administrativos, após preencher os dados, fazer o upload do termo de consentimento livre e esclarecido, e o upload de arquivos com laudos de anatomia patológica. Para isso, acesse “Upload file” para enviar os arquivos correspondentes; a fim de adicionar o arquivo, após acessar “Upload file”, acesse “escolher ficheiro” e localize o arquivo, clique em “Upload file” para finalizar o processo (Figura 12).

Figura 12. Tela para upload de arquivos na ficha Dados Administrativos.

Ao finalizar o preenchimento da ficha Dados Administrativos, selecione “Save and Go To Next Form” para ir para o próximo formulário. O REDCap® irá informar se você deixar algum item sem preenchimento, e deixará o círculo correspondente à ficha na cor vermelha.

Para verificar as fichas preenchidas, você pode acessar “Record Status Dashbord”, que mostrará os registros do seu centro e o estado atual de preenchimento (Figura 13). Para ter acesso à codificação do Banco de Dados, acesse “Codebook” e para sair, acesse “Log out”.

Record Status Dashboard (all records)

Displayed below is a table listing all existing records/responses and their status for every data collection instrument (and if longitudinal, for every event). You may click any of the colored buttons in the table to open a new tab/window in your browser to view that record on that particular data collection instrument. Please note that if your form-level user privileges are restricted for certain data collection instruments, you will only be able to view those instruments, and if you belong to a Data Access Group, you will only be able to view records that belong to your group.

Dashboard displayed: [Default dashboard] v

Displaying record Page 1 of 1: "1" through "1" of 1 records ALL (1) records per page

+ Add new record

Displaying: Instrument status only | [Link status only](#) | [All status types](#)

Record ID	Dados Administrativos	Dados Demograficos	Questionario 1	Questionario 2	Questionario 3	Comorbidades	Antecedentes Familiares	Dados Diagnostico Do Tumor Atual	Tratamento Neoadjuvante	Mama Biopsia	Mama Cirurgia	Colon E Reto Biopsia	Colon E Reto Cirurgia	Prostata Biopsia	Prostata Cirurgia	Tratamento Complementar	Recidiva
1	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete

Figura 13. Controle de preenchimento.

Formulários do Subprojeto I Oncologia

Os formulários REDCap® foram organizados para facilitar a coleta de dados e posterior análise. Estão divididos em:

Dados administrativos

Identificação do caso no estudo;

Centro de Coleta;

Data de abertura do prontuário no hospital de origem;

Indivíduo analisado;

Grau de parentesco do familiar do probando;

CPF probando;

RG probando;

Nome;

Telefone pessoal;

Telefone de contato próximo;

E-mail;

Data inclusão no estudo (data de assinatura do TCLE);

Coordenador(a) médico(a) local;

Enfermeiro(a) responsável pelo preenchimento de dados;

Enfermeiro(a) responsável pela aplicação do TCLE;

Arquivo do TCLE digitalizado;

Enfermeiro(a) responsável pelo aconselhamento genético;

Arquivo de Laudos.

Dados demográficos

Sexo biológico;

Data de nascimento;

Idade do paciente na data do recrutamento;

Raça autodeclarada;

Fototipo de pele;

Escolaridade;

Estado civil;

Estado de origem (nascimento);

Peso;

Altura;

IMC.

Questionário 1

1. Você acha que existem condições ou doenças hereditárias em sua família?
2. Algum parente próximo teve doença cardíaca antes dos 60 anos? (Pais, filhos, irmãos e irmãs. OBS: "Doença cardíaca" inclui doenças cardiovasculares, ataque cardíaco, angina e cirurgia de ponte de safena)
3. Você é de etnia africana? (Pessoas dessa origem podem estar em risco aumentado de certos tipos de doenças cardíacas)
4. Você é de etnia libanesa? (Pessoas dessa origem podem estar em risco aumentado de certos tipos de doenças cardíacas)
5. Sua família é de ascendência judaica? (Pessoas nesse contexto podem estar em maior risco de câncer de mama)

6. Algum de seus parentes próximos teve diabetes? (Pais, filhos, irmãos e irmãs)
7. Em sua família há caso de aborto?
8. Quantos casos de aborto
9. Em sua família, há casos de malformação congênitas?
10. Em sua família, há casos de autismo?

Questionário 2

1. Você fuma ou fumava?
2. Idade em que começou a fumar;
3. Idade e que parou de fumar;
4. Tempo de consumo de cigarro (em anos)
5. Que tipo de "cigarro" você fuma ou fumava?
6. Quantos "cigarros" por dia, em média, você fuma ou fumava?
7. Consumo de bebidas alcóolicas;
8. Idade em que começou a beber bebidas alcóolicas;
9. Idade em que parou de beber bebidas alcóolicas;
10. Tempo de consumo de álcool (em anos);
11. Que tipo de bebida alcoólica você consome ou consumia?
12. Quando você consome ou consumia bebidas alcóolicas, em média, qual a quantidade?
Uma dose corresponde a: - Uma latinha de cerveja ou chope de 350 ml - Uma taça de vinho de 90 ml - Uma dose de destilado de 30 ml - Uma lata ou uma garrafa pequena de qualquer bebida "ice".
13. Você consome carne vermelha?
14. Idade de início do consumo de carne vermelha;
15. Idade que parou o consumo de carne vermelha;
16. Tempo de consumo de carne (em anos);
17. Que tipo de carne vermelha você consome ou consumia?
18. Com que frequência você consome ou consumia carne vermelha?
19. Quando você consome ou consumia carne vermelha, em média, qual a quantidade por refeição?
20. Você consome ou consumia embutidos / carnes processadas? (salame, presunto, mortadela, linguiça, salsicha etc.)
21. Idade de início do consumo de embutidos;
22. Idade que parou o consumo de embutidos;
23. Tempo de consumo de embutidos (em anos);
24. Que tipo embutido / carnes processadas você consome ou consumia?
25. Com que frequência você consome ou consumia embutidos?
26. Você consome alimentos fritos?
27. Idade de início do consumo de alimentos fritos;
28. Idade em que parou o consumo de alimentos fritos;
29. Tempo de consumo de alimentos fritos (em anos);
30. Com que frequência você consome ou consumia alimentos fritos?
31. Você consome temperos prontos industrializados?
32. Com que frequência você consome ou consumia temperos prontos

industrializados?

33. Você consome açúcar refinado?
34. Com que frequência você consome ou consumia açúcar refinado?
35. Você consome frutas?
36. Com que frequência você consome ou consumia frutas?
37. Você faz atividade física?
38. Qual categoria de atividade física você se encaixa?
39. Quanto tempo dura, em média, uma sessão de sua atividade física?
40. Quantas vezes na semana você faz atividade física?
41. Você costuma se expor ao sol entre os horários das 10 da manhã e 4 da tarde?
42. Você usa filtro solar?
43. Quando você usa filtro solar?

Questionário 3

1. Você tem filhos?
2. Quantos filhos você tem?
3. Idade na primeira gestação;
4. Idade na última gestação;
5. Você amamentou seus filhos?
6. Por quanto meses amamentou seus filhos?
7. Você teve algum aborto?
8. Quantos abortos você teve?
9. Você está na menopausa?
10. Com que idade entrou na menopausa?
11. Idade na primeira menstruação;
12. Motivo da menopausa;
13. Já fez uso de anticoncepcional oral
14. Está fazendo uso de contraceptivo oral?

15. Idade que começou a usar contraceptivo oral;
16. Idade que parou de usar contraceptivo oral;
17. Tempo de uso de contraceptivo oral (meses);
18. Que tipo de contraceptivo você usa ou usou?
19. Fez terapia de reposição hormonal?
20. Está fazendo uso de reposição hormonal agora (há mais de 3 meses)?
21. Na reposição hormonal passada, utilizou combinação de estrogênio e progesterona?
22. Na reposição hormonal atual, utiliza combinação de estrogênio e progesterona?
23. Tempo da reposição hormonal com estrogênio e progesterona (meses);
24. Que tipo de reposição hormonal você faz ou fez uso?
25. Qual (is) das classes de medicações abaixo você faz ou fez uso?

Comorbidades

1. Você tem ou teve algum problema de saúde que exige ou exigiu tratamento com medicamentos, quimioterapia, radioterapia ou cirurgia?
2. Você tem ou teve algum dos problemas listados abaixo? (assinalar todos os que se aplicam) OBS: no caso do probando, considerar doença oncológica se existência de outra neoplasia além da atual
3. Outra comorbidade;

4. Qual outra doença oncológica prévia?
5. Idade ao diagnóstico da doença oncológica prévia?
6. Quantos tumores primários você teve?
7. Você já fez tratamento para HPV?
8. Faz uso de algum medicamento?
9. Qual classe de medicamento?

Antecedentes familiares

1. Você tem conhecimento de alguma síndrome genética em sua família?
2. Qual síndrome genética em sua família?
3. Outra síndrome genética familiar;
4. Em relação a você e seus parentes de 1º e 2º graus, assinale as características que se aplicam.

Dados do diagnóstico do tumor atual

1. Quais Exames de diagnóstico / estadiamento realizados?
2. Quais Exames de diagnóstico / estadiamento tiveram achados positivos?
3. Data da primeira consulta no hospital para tratamento de câncer;
4. Diagnóstico e Tratamento anterior;
5. Data do diagnóstico;
6. Exame da Base utilizada para o diagnóstico;
7. Código da Topografia (CID-O);
8. Grupo da Topografia;
9. Descrição da Topografia;
10. Código da Morfologia de acordo com o CID-O;
11. Descrição da Morfologia de acordo com o CID-O;
12. Estadio Clínico;

13. Grupo de Estadio Clínico;
14. Classificação TNM Clínico – T;
15. Classificação TNM Clínico – N;
16. Classificação TNM Clínico – M;
17. Metástase ao DIAGNOSTICO - CID-O #1;
18. Metástase ao DIAGNOSTICO - CID-O #2;
19. Metástase ao DIAGNOSTICO - CID-O #3;
20. Metástase ao DIAGNOSTICO - CID-O #4;
21. Data do primeiro tratamento realizado;
22. Tratamento recebido no Hospital;
23. Tratamento recebido ANTES da admissão no Hospital;
24. Tratamento recebido DURANTE/APÓS admissão no Hospital;
25. Tempo entre consulta e diagnóstico;
26. Tempo entre a primeira consulta e o início do tratamento;
27. Marcadores tumorais avaliados?
28. Valor do CA 15-3 (U/mL);
29. Valor do CA 19-9 (U/mL);
30. Valor do CA 125 (U/mL);
31. Valor do PSA livre (ng/mL);
32. Valor do PSA Total (ng/mL);
33. Valor do Beta-HCG (mUI/mL);
34. Valor do Alfa-fetoproteína (ng/mL);
35. Data do preenchimento.

Tratamento neoadjuvante

1. Tratamento sistêmico neoadjuvante?
2. Qual tratamento sistêmico neoadjuvante?
3. Data de início da quimioterapia neoadjuvante;
4. Data de término da quimioterapia

neoadjuvante

5. Qual tratamento sistêmico neoadjuvante - QUIMIOTERAPIA?
6. Data de início da hormonioterapia neoadjuvante;
7. Data de término da hormonioterapia neoadjuvante;
8. Qual tratamento sistêmico neoadjuvante - HORMONIOTERAPIA?
9. Data de início da Terapia Alvo neoadjuvante;
10. Data de término da Terapia Alvo neoadjuvante;
11. Qual tratamento sistêmico neoadjuvante - TERAPIA ALVO / Antiangiogênico?
12. Data de início da Imunoterapia neoadjuvante;
13. Data de término da Imunoterapia neoadjuvante;
14. Qual tratamento sistêmico neoadjuvante - IMUNOTERAPIA?
15. Radioterapia neoadjuvante?
16. Qual modalidade de Radioterapia neoadjuvante?
17. Data de início da radioterapia neoadjuvante;
18. Data de término da radioterapia neoadjuvante;
19. Uso de imunossupressor?
20. Qual imunossupressor? Valor do CA 19-9 (U/mL);
21. Valor do CA 125 (U/mL);
22. Valor do PSA livre (ng/mL);
23. Valor do PSA Total (ng/mL);
24. Valor do Beta-HCG (mUI/mL);
25. Valor do Alfa-fetoproteína (ng/mL);
26. Data do preenchimento.

Mama biópsia

1. Data da biópsia;
2. Colhido material de biópsia para o estudo?
3. Espécime de Biópsia: Neoplasia Maligna de Mama - tipo de procedimento;
4. Lateralidade do tumor;
5. Espécime de Biópsia: Neoplasia Maligna de Mama - localização do tumor (assinalar todos que se aplicam);
6. Espécime de Biópsia: Neoplasia Maligna de Mama - tipo histológico;
7. Carcinoma Invasivo – subtipo histológico;
8. Carcinoma Invasivo - GRAU histológico;
9. Carcinoma Invasivo - Componente in situ presente?
10. Carcinoma Invasivo - Invasão Linfovascular;
11. Carcinoma Invasivo - Microcalcificação?
12. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - tipo histológico (assinalar todos que se aplicam);
13. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - grau nuclear;
14. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) – necrose;
15. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) – microcalcificação.

Mama cirurgia

1. Data da cirurgia;
2. Tipo de cirurgia realizada;
3. Espécime de Cirurgia: Neoplasia

- Maligna de Mama;
4. Espécime de Cirurgia: Neoplasia Maligna de Mama - LATERALIDADE;
 5. Neoplasia Maligna de Mama: abordagem de linfonodos regionais;
 6. Neoplasia Maligna de Mama: pesquisa de linfonodo sentinela;
 7. Número de linfonodos sentinela examinados;
 8. Numero total de linfonodos examinados (sentinela e não sentinela);
 9. Abordagem de linfonodos regionais;
 10. Número de linfonodos com Macrometástase (maior que 2mm);
 11. Número de Linfonodos com Micrometástases (maior que 0,2 mm a 2 mm e/ou maior que 200 células);
 12. Número de Linfonodos com Células Tumorais Isoladas (0,2 mm ou menos ou menos 200 células ou menos);
 13. Tamanho do maior depósito metastático nodal (em mm);
 14. Extensão extra-nodal;
 15. Carcinoma Invasivo - subtipo histológico;
 16. Carcinoma Invasivo - GRAU histológico;
 17. Tamanho do tumor;
 18. Focalidade do tumor;
 19. Carcinoma Invasivo - Componente in situ presente?
 20. Se componente de Carcinoma Ductal in situ no Carcinoma Invasivo - padrões arquitetônicos (assinalar todos que se aplicam);
 21. Carcinoma Invasivo - GRAU NUCLEAR;
 22. Carcinoma Invasivo – Necrose;
 23. Carcinoma Invasivo - componente de Carcinoma Lobular in situ;
 24. Carcinoma Invasivo - Extensão do tumor;
 25. Carcinoma Invasivo - Invasão Linfovascular;
 26. Carcinoma Invasivo - invasão linfática dérmica;
 27. Carcinoma Invasivo - Microcalcificação?
 28. Carcinoma Invasivo - Efeito de tratamento nos Linfonodos;
 29. Carcinoma Invasivo - margens definitivas;
 30. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - Tipo de cirurgia realizada;
 31. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - localização do tumor (assinalar todos que se aplicam);
 32. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - tipo histológico (assinalar todos que se aplicam);
 33. Carcinoma Ductal in situ- padrões arquitetônicos (assinalar todos que se aplicam);
 34. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - grau nuclear;
 35. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) – necrose;
 36. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) – microcalcificação;
 37. Carcinoma Ductal in situ (CDIS) - margens definitivas;
 38. Análise de biomarcadores;
 39. Receptor de Estrógeno - Percentual de células com positividade nuclear (< 1% = 0);
 40. Receptor de Progesterona - Percentual de células com positividade nuclear (< 1% = 0);
 41. HER2 por Imunohistoquímica;

42. HER2 por Hibridização in situ (ISH);
 43. Ki67 - Especificar porcentagem de células com positividade nuclear;
 44. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pT;
 45. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pN;
 46. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pM.
6. Carcinoma colorretal - perfuração macroscópica;
 7. Carcinoma colorretal - Invasão perineural;
 8. Carcinoma colorretal - Brotamento (Budding) (pontuação);
 9. Carcinoma colorretal - tipo de pólio em que o carcinoma colorretal invasivo surgiu;
 10. Carcinoma colorretal - margens definitivas;
 11. Análise de biomarcadores;
 12. MLH1;
 13. MSH2;
 14. PMS2;
 15. MSH6;
 16. BAT-25;
 17. BAT-26;
 18. NR21;
 19. NR24;
 20. Mono-27;
 21. D2S123;
 22. D5S346;
 23. D17S250;
 24. Outros;
 25. KRAS;
 26. NRAS;
 27. BRAF;
 28. PIK3CA;
 29. PTEN;
 30. BRAF Expressão Citoplasmática (por imunohistoquímica) – resultado;
 31. HER 2 (hibridização in situ – ISH) resultado;
 32. Metilação de promotor MLH1 – resultado;
 33. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pT;
 34. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pN;

Colón e reto biópsia

1. Data da biópsia;
2. Colhido material de biópsia para o estudo;
3. Espécime de Biópsia: Carcinoma colorretal - achado adicional na colonoscopia;
4. Localização do tumor;
5. Tipo histológico;
6. GRAU histológico;
7. Pólio colorretal transformado – extensão;
8. Pólio colorretal transformado - tipo de pólio em que o carcinoma colorretal invasivo surgiu;
9. Pólio colorretal transformado - Invasão Linfovascular;
10. Pólio colorretal transformado - Brotamento (Budding) (pontuação)

Colón e reto cirurgia

1. Data da Cirurgia;
2. Tipo histológico da cirurgia;
3. GRAU histológico na cirurgia;
4. Pólio colorretal transformado – extensão;
5. Carcinoma colorretal - Invasão Linfovascular;

35. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pM.

Próstata biópsia

1. Data da biópsia;
2. Colhido material de biópsia para o estudo;
3. Carcinoma de próstata - biópsia por agulha;
4. Base;
5. Lateral da base;
6. Medial da base ;
7. Parte média ;
8. Lateral da parte média;
9. Medial da parte média;
10. Ápice;
11. Lateral do ápice;
12. Medial do Ápice;
13. Zona de Transição;
14. Tipo histológico;
15. Grupo de Notas Pontuação de Gleason Definição 1 Menor ou igual a 6 Apenas glândulas bem formadas por materiais 2 3+4=7 Glândulas predominantemente bem formadas com menor componente de glândulas malformadas / fundidas / cribriformes 3 4+3=7 Glândulas predominantemente malformadas/ fundidas/cribriformes com componente menor de glândulas bem formadas 4 4+4=8 Apenas glândulas malformadas/ fundidas /cribriformes 4 3+5=8 Glândulas predominantemente bem formadas e componentes menores sem glândulas (ou com necrose) 4 5+3=8 Predominantemente carente de glândulas (ou com necrose) e componente menor de glândulas

bem formadas 5 9-10 Falta formação de glândulas (ou com necrose) com ou sem glândulas malformadas / fundidas / cribriformes Carcinoma próstata - grau histológico - Maior pontuação de Gleason - Maior Nota;

16. Base;
17. Lateral da base;
18. Medial da base;
19. Parte média;
20. Lateral da parte média;
21. Medial da parte média;
22. Ápice;
23. Lateral do ápice;
24. Medial do Ápice;
25. Zona de Transição;
26. Nota geral - grau geral da biópsia sistemática;
27. Nota geral - grau geral da biópsia DIRIGIDA;
28. Nota geral - grau geral da biópsia SISTEMÁTICA + DIRIGIDA;
29. Carcinoma Intraductal.

Próstata cirurgia

1. Data da operação;
2. Tipo de cirurgia realizada;
3. Modalidade de prostatectomia radical;
4. Abordagem de linfonodos regionais;
5. Status dos linfonodos regionais;
6. Número de linfonodos regionais examinados (somar lados Direito e Esquerdo);
7. Número de linfonodos regionais com tumor (somar lados Direito e Esquerdo);
8. Tipo histológico (assinalar todos que se aplicam);
9. Maior pontuação de Gleason;

10. Base;
11. Lateral da base;
12. Medial da base;
13. Parte média;
14. Lateral da parte média;
15. Medial da parte média;
16. Ápice;
17. Lateral do ápice;
18. Medial do Ápice;
19. Zona de Transição;
20. Nota geral - grau geral da cirurgia sistemática;
21. Nota geral - grau geral da cirurgia DIRIGIDA;
22. Nota geral - grau geral da cirurgia SISTEMÁTICA + DIRIGIDA;
23. Carcinoma Intraductal;
24. Invasão linfovascular;
25. Invasão perineural;
26. Margens definitivas;
27. Achados adicionais (assinalar todos que se aplicam);
28. Classificação Ddo Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pT (Não há classificação patológica de T1);
29. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pN (Não há classificação patológica de T1);
30. Classificação do Estágio Patológico (pTNM, AJCC 8ª Edição) - categoria pM(Não há classificação patológica de T1);

Tratamento complementar

1. Tratamento Sistêmico Complementar Adjuvante ou Terapêutico;
2. Objetivo do tratamento

3. Qual tratamento sistêmico complementar;
4. Data de início da quimioterapia adjuvante;
5. Data de término da quimioterapia adjuvante;
6. Qual tratamento sistêmico complementar com quimioterapia?
7. Data de início da hormonioterapia adjuvante;
8. Data de término da hormonioterapia adjuvante;
9. Qual tratamento sistêmico complementar com HORMONIOTERAPIA?
10. Data de início da terapia alvo adjuvante;
11. Data de término da terapia alvo adjuvante;
12. Qual tratamento sistêmico complementar com terapia alvo/ antiangiogênico?
13. Qual tratamento sistêmico complementar com imunoterapia?
14. Radioterapia complementar;
15. Data de início da radioterapia;
16. Data de término da radioterapia;
17. Qual tratamento sistêmico complementar com Radioterapia?
18. Finalidade da Radioterapia?

Recidiva

1. Data de Recidiva;
2. Com recidiva local;
3. Data de Recidiva Local;
4. Com Recidiva Regional;
5. Data de Recidiva Regional;
6. Com recidiva à distância;

7. Data de Recidiva à Distância;
8. Local de Recidiva a distância/
metástase #1 - CID-O – Topografia;
9. Local de Recidiva a distância/
metástase #2 - CID-O – Topografia;
10. Local de Recidiva a distância/
metástase #3 - CID-O – Topografia;
11. Local de Recidiva a distância/
metástase #4 - CID-O – Topografia.

Tratamento complementar

1. Tratamento Sistêmico Complementar
Adjuvante ou Terapêutico;
2. Objetivo do tratamento
complementar;
3. Qual tratamento sistêmico
complementar?
4. Data de início da quimioterapia
adjuvante;
5. Data de término da quimioterapia
adjuvante;
6. Qual tratamento sistêmico
complementar com quimioterapia?
7. Data de início da hormonioterapia
adjuvante;
8. Data de término da hormonioterapia
adjuvante;
9. Qual tratamento sistêmico
complementar com
HORMONIOTERAPIA?
10. Data de início da terapia alvo
adjuvante;
11. Data de término da terapia alvo
adjuvante;
12. Qual tratamento sistêmico
complementar com terapia alvo/
angiogênico?
13. Qual tratamento sistêmico
complementar com imunoterapia?

14. Radioterapia complementar;
15. Data de início da radioterapia;
16. Data de término da radioterapia;
17. Qual tratamento sistêmico
complementar com Radioterapia?
18. Finalidade da Radioterapia?

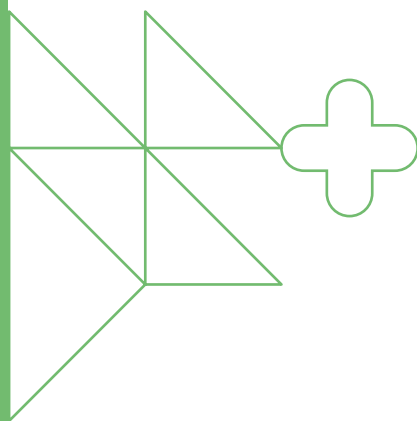
Seguimento

1. Data da última informação (última
consulta ou se óbito, data do óbito);
2. Status na data da última
informação;
3. Data do preenchimento.

Amostras biológicas

1. Amostra coletada;
2. Identificação das alíquotas de sangue
periférico;
3. Data e hora da coleta da amostra de
sangue periférico;
4. Data e hora do processamento da
amostra de sangue periférico;
5. Tempo entre a coleta e o
processamento;
6. Protocolo de processamento de
sangue periférico;
7. Volume de sangue periférico coletado
(mL);
8. Número de alíquotas armazenadas;
9. Volume das alíquotas de sangue
periférico armazenadas;
10. Localização da amostra de sangue
periférico;
11. Status da amostra de sangue
periférico no [centro_de_coleta];
12. Data da entrega das alíquotas de
sangue para laboratório Fleury;
13. Responsável do Centro participante

- pela entrega das alíquotas de sangue para laboratório Fleury;
- 14.** Responsável do Fleury pela retirada das alíquotas de sangue para laboratório Fleury;
 - 15.** t TTMBH (Termo de Transferência de Material Biológico);
 - 16.** Identificação das alíquotas de tecido tumoral;
 - 17.** Hora do início do pinçamento retirada do fragmento de tecido tumoral;
 - 18.** Hora do FIM do pinçamento/retirada do fragmento de tecido tumoral;
 - 19.** Hora de congelamento do fragmento de tecido tumoral;
 - 20.** Tempo de isquemia do tecido tumoral;
 - 21.** Localização da amostra de tecido tumoral;
 - 22.** Tamanho do tumor coletado para o projeto (mm);
 - 23.** % Celularidade total na amostra de tecido tumoral;
 - 24.** % Células tumorais viáveis na amostra de tecido tumoral;
 - 25.** % Outros componentes na amostra de tecido tumoral;
 - 26.** % Necrose na amostra de tecido tumoral;
 - 27.** Laudo Anatomopatológico da Lamina Espelho;
 - 28.** Foto da lâmina espelho;
 - 29.** Status da amostra de Tecido Tumoral no [centro_de_coleta];
 - 30.** Data da entrega das alíquotas de tumor para laboratório Fleury;
 - 31.** Responsável do Centro participante pela entrega das alíquotas de tumor para laboratório Fleury;
 - 32.** Responsável do Fleury pela retirada das alíquotas de tumor para laboratório Fleury;
 - 33.** TTMBH (Termo de Transferência de Material Biológico).

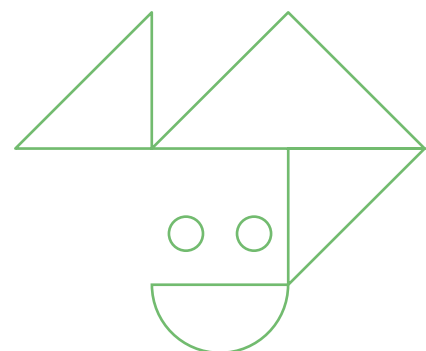


4. Coleta, armazenamento e envio de amostras

O projeto Mapa Genoma Brasil tem como objetivo determinar o perfil genético de pacientes com câncer. Esse perfil será obtido a partir do código genético do paciente e também do código genético do tumor.

Dessa forma, as amostras neste projeto serão germinativas e somáticas. As amostras germinativas se referem a amostras que avaliam o DNA constitucional do paciente, ou seja, o DNA que ele recebeu no momento de sua fecundação.

Qualquer tecido é útil para avaliação do DNA de um indivíduo, ao considerar que o nosso código genético é o mesmo em todas as células (veremos na segunda unidade desse curso). As amostras mais utilizadas em razão da praticidade na coleta e da extração do DNA são amostras de sangue periférico e de saliva.





Coleta de sangue

- A coleta a vácuo do sangue periférico deve ser realizada em dois tubos de coleta com anticoagulante EDTA; antes da coleta, verificar se o TCLE fora devidamente assinado e conferir a identificação do probando ou familiar em documento oficial com foto. Registre os dados do participante no sistema do laboratório parceiro, e utilize a etiqueta correspondente. Solicite que o indivíduo valide a identificação do tubo.
- A coleta deve ser realizada respeitando as técnicas de segurança e assepsia necessárias ao procedimento. Deve ser coletado dois tubos por paciente, com 3 ml de sangue periférico em cada tubo. Após coleta, os



Coleta tecido

- Antes da coleta de tecido, importante verificar se os formulários pré-teste foram preenchidos, e se o heredograma do caso índice foi realizado; se o TCLE está assinado, incluindo a decisão sobre saber ou não saber dos resultados do teste e de possíveis achados secundários. Conferir a identificação do probando ou familiar em documento oficial com foto.
- A coleta dos fragmentos de tecido tumoral ocorrerá durante a cirurgia de remoção do tumor (para os casos de câncer colorretal e de próstata) ou durante biópsia do tecido tumoral (para os casos de câncer de mama). Verifique ou realize a identificação de dois criotubos de coleta com etiqueta ou marcador permanente com a identificação do sistema do laboratório parceiro.
- Atenção em esclarecer dúvidas a respeito do processo de coleta de fragmento de tecido tumoral. O patologista fará a separação de dois fragmentos de tecido tumoral (amostras-espelho) que

serão imediatamente congelados e armazenados em tambor de nitrogênio líquido (N2L).



- Os fragmentos de tecido tumoral coletados deverão conter um mínimo 13 de 60% de células tumorais e uma taxa máxima de necrose de 20%.
- O material deve permanecer armazenado em tambor de nitrogênio líquido (N2L), até o momento do transporte. Ressalta-se que o rápido congelamento do material coletado evita degradação da amostra e dos ácidos nucleicos, aumentando as chances de estabilidade da amostra e de melhor resultado na análise de WGS.
- Essencial que os profissionais utilizem os equipamentos de proteção individual (EPIs), como óculos de proteção e luvas de proteção térmica, para evitar queimaduras por contato com N2L.

Importante que seja monitorado e registrado tempo de isquemia (tempo entre a remoção cirúrgica ou por biópsia do tecido do paciente e a preservação do fragmento por congelamento em nitrogênio líquido); e alterações significativas na temperatura da sala de cirurgia/biópsia.

Transporte de Amostras

- Para o transporte das amostras biológicas, os tubos devem ser acondicionados de forma a minimizar as chances de quebrarem ou vazarem dentro das caixas de transporte. E as caixas de transporte devem ser preparadas de forma a manter a temperatura adequada a cada tipo de material.
- O enfermeiro do centro participante deve verificar as datas de agendamento dos transportes de amostras, a documentação necessária para o transporte, e quais amostras estão disponíveis para envio.
- O transporte do material biológico dos centros participantes para o centro coordenador (BP) será realizado pelo laboratório parceiro que realizará o processamento das amostras biológicas e subsequente WGS, atendendo normas da Associação Internacional de Transportes Aéreos (International Air Transport Association – IATA). Importante avaliar se os gelos recicláveis foram previamente congelados, estão disponíveis em quantidade suficiente, e se as caixas térmicas com espessura adequada

para transporte podem ser utilizadas.

- Confirme se os tubos estão bem fechados, identificados de maneira legível, dentro da caixa destinada para transporte. Disponha de maneira adequada a fim de evitar movimentação que produza atrito e lesão nos tubos, com consequente perda de material. Vede bem a caixa com fita adesiva.

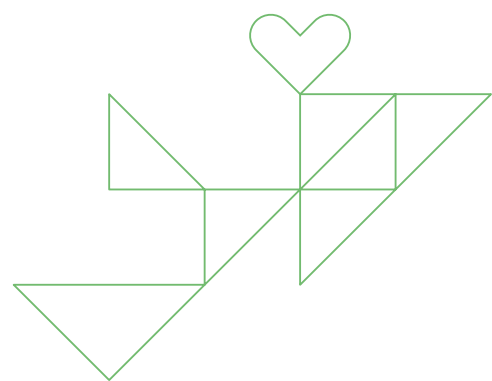


Análise Molecular

- As etapas de extração de DNA, análise qualitativa e quantitativa do DNA extraído e sequenciamento WGS serão realizadas no laboratório parceiro definido pelo centro coordenador (Hospital BP- A Beneficência Portuguesa de São Paulo).
- Ao final do sequenciamento, os dados brutos (arquivo Fastq, BAM não alinhado e VCF) deverão ser enviados para a BP. As análises dos dados brutos provenientes do WGS serão realizadas por Bioinformatas da BP com dedicação ao PROADI utilizando a infraestrutura computacional (tanto para o armazenamento quanto para a análise dos dados) do

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (Incor), parceiro nesse projeto.

- As análises das variantes identificadas, assim como as classificações de patogenicidade e preparo dos relatórios técnicos (laudos) serão realizados pelas equipes de Análise Laboratorial e Aconselhamento Genético (AGS) da BP.



5. Registro dos dados familiares e confecção do heredograma

Como obter a história familiar?

A obtenção da história familiar de câncer ou doença cardiovascular é um dos aspectos mais importantes na avaliação do risco. A história familiar pode ser obtida por meio de questionários ou entrevistas, sendo a última a forma mais adequada para a coleta das informações. É importante ressaltar que podem ser necessárias várias consultas até que todos os dados estejam completos (Loescher, 1999). A história familiar de saúde deve ser obtida por no mínimo três gerações. Sua coleta deve ser pelas informações dos parentes de primeiro grau do probando ou caso-índice (caso que despertou a atenção para a história familiar).

Os familiares de primeiro grau são pais, irmãos e filhos e podem compartilhar 50% dos genes do probando. Depois de coletadas as informações destes, deve ser investigada a ocorrência de doenças (câncer, doença cardiovascular ou doença de interesse) nos familiares de segundo grau (tios, avós, sobrinhos) e, finalmente, deve-se obter a história

dos familiares de terceiro grau (primos, bisavós). Os familiares de segundo grau podem compartilhar 25% dos genes, e os de terceiro grau, 12,5% (Loescher, 1999; Santos, Rossi, 2006; Ashcraft et al, 2007).

Para os indivíduos com câncer, devem ser registradas as seguintes informações: tipo de tumor, idade de diagnóstico, data de nascimento e de óbito. Também se deve questionar sobre a presença de lesões benignas, como pólipos intestinais ou lesões de pele. Se possível, os casos de câncer devem ser comprovados por meio de relatórios anatomopatológicos e/ou atestados de óbito e/ou relatórios médicos. Isso porque é frequente o relato errôneo de tumores. É comum, por exemplo, o relato de tumores de fígado, que sabemos se tratar de um tumor raro, mas frequentemente esse órgão é alvo de lesões metastáticas (Loescher, 1999; Santos, Rossi, 2006).

Em relação às doenças cardiovasculares, as informações que devem ser coletadas são: doença coronariana ou aterosclerose; infarto; hipertensão arterial; angina; arritmias; cardiomiopatias; doenças cardíacas congênitas; insuficiência cardíaca; aneurisma; acidente vascular cerebral; diabetes e outras doenças cardíacas.

Na avaliação das doenças cardiovasculares, assim como na avaliação da história familiar de neoplasias, devem ser consideradas informações sobre tabagismo, uso de álcool, obesidade, sedentarismo, uma vez que são fatores que podem contribuir para o desenvolvimento das doenças.

Também deve ser registrada a colocação de marcapassos ou stents. As informações registradas devem refletir outras comorbidades, além daquela que é o objeto da investigação. Indivíduos não afetados devem ser registrados, pois estão sob risco.

Além das informações acima, deve ser investigada a presença de casamento consanguíneo, e a etnia deve ser registrada (Santos, Rossi, 2006).

Como elaborar um heredograma?

O registro da história familiar descritivo pode ser confuso e de difícil interpretação, por isso, para a avaliação de risco, deve ser construído o heredograma (pedigree).

O heredograma é a representação gráfica da história familiar e é utilizado para visualizar as informações dela necessárias para a avaliação de risco. Dessa forma, auxilia no diagnóstico das doenças genéticas, permitindo a identificação dos modos de herança. Também é útil na identificação dos indivíduos sob risco e na identificação dos relacionamentos sociais e biológicos (Bennett et al, 1995; Bennett et al, 2008).

Na construção do heredograma, devemos usar sempre símbolos padronizados na literatura; identificar o mesmo conforme padronização do estudo; representar pelo menos três gerações; identificar cada indivíduo com seu nome e idade atual; no caso de indivíduos falecidos, colocar data do óbito; incluir história de câncer ou outras doenças crônicas, e a idade ao diagnóstico; não esquecer de construir legendas de fácil identificação.

Para a construção do heredograma, devem ser seguidos símbolos padronizados como os apresentados na Figura 14 a seguir.

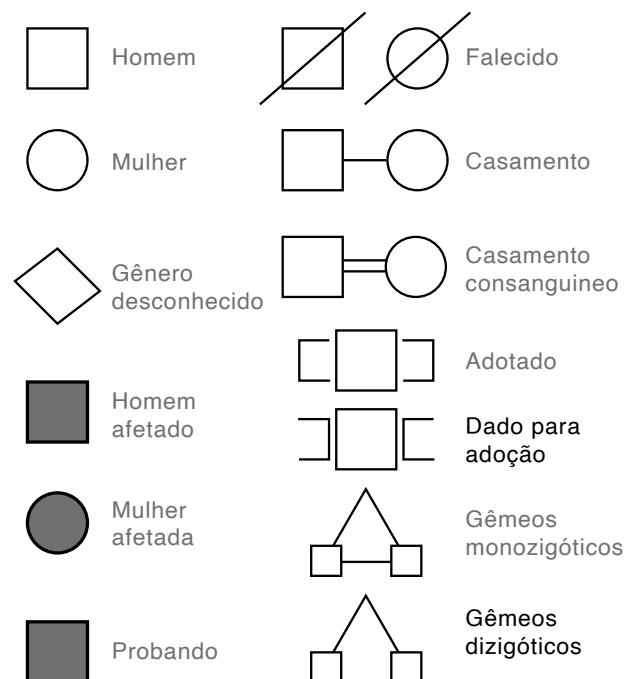


Figura 14. Símbolos utilizados para confecção do heredograma. (adaptado de Bennett et al. 1995 e Bennett et al. 2008)

A figura 15 apresenta o exemplo de um heredograma de três gerações de uma família com a Síndrome de Lynch (doença hereditária de câncer colorretal).

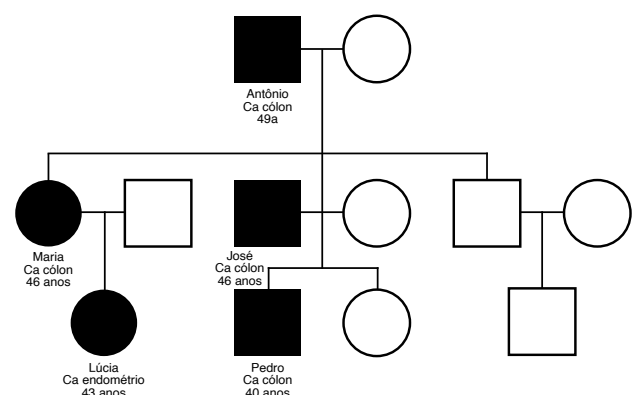


Figura 15. Exemplo de um heredograma com três gerações de uma família com Síndrome de Lynch. Abaixo de cada símbolo, estão o nome do indivíduo, o tipo de tumor e a idade ao diagnóstico. (Criado pela Conteudista baseado em Bennett et al, 1995; Bennett et al, 2008).

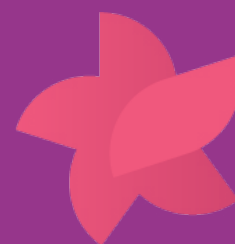
Realize o heredograma em uma folha de papel A4 na orientação paisagem (horizontal). Identificar com nome completo e data de nascimento apenas os indivíduos que assinaram o TCLE. Para os indivíduos vivos que não assinaram o TCLE: colocar o primeiro nome e idade atual. Para indivíduos com neoplasias: registre a localização do tumor primário, a histologia (se disponível) e a idade do indivíduo ao diagnóstico (caso o probando não saiba da idade exata, registrar idade aproximada). Para indivíduos com doenças cardiovasculares: registre o diagnóstico de doenças cardiovasculares, a idade do indivíduo ao diagnóstico (caso o probando não saiba da idade exata, registrar idade aproximada). Ao final, confira com o probando se as informações estão corretas e verifique se alguma informação no heredograma precisa ser validada.

Para saber mais

Sobre Heredogramas e seus símbolos.

Disponível em:

https://stanfield.pbworks.com/f/explaining_genograms.pdf





O Progeny®

O Software de Avaliação de Risco e Pedigree Clínico Progeny® foi criado em 1996 para servir de ferramenta para construção de heredogramas, coleta de histórico de saúde da família, avaliação de risco e gerenciamento de dados clínicos.

A premissa da primeira versão do aplicativo foi originalmente conceituada por um oncologista local envolvido em um estudo colaborativo que precisava do seguinte:

- Pedigrees e dados devem ser intimamente ligados e atualizados simultaneamente;
- Pedigrees para serem fáceis de construir e facilmente modificáveis;
- Um banco de dados totalmente funcional que permite ao usuário final personalizá-lo para qualquer estudo hereditário, sem exigir habilidades de programação de banco de dados;
- Capacidade para vários usuários acessarem pedigrees e dados para colaboração.

Essas necessidades resultaram no que ainda hoje é o software de gerenciamento de dados clínicos e pedigree genético mais abrangente disponível em qualquer lugar.

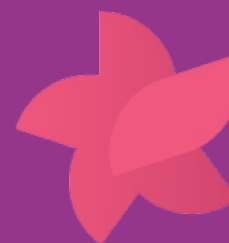
Para saber mais

Sobre o Progeny®

Disponível em:

<https://www.progenygenetics.com/>

<https://www.progenygenetics.com/learning-center/wp-content/uploads/Progeny-9-Web-User-Guide.pdf>



Neste projeto, após a realização do heredograma na versão em papel, o enfermeiro deverá passar as informações para o Progeny®.

No Subprojeto I - Oncologia, será utilizada a versão web.

Para acessar, utilize o endereço:

web.progenygenetics.com/2998005

Coloque seu nome de usuário (username) e senha (password)

O Subprojeto II – Cardiogenética utilizará a versão gratuita do software.

(<https://pedigree.progenygenetics.com/>)

A principal diferença é que a versão gratuita não permite a gravação de dados

Portanto, o enfermeiro deve registrar o heredograma no Progeny® e depois anexar uma cópia do arquivo em pdf no prontuário do probando.

Abaixo apresentamos algumas funcionalidades da versão web:

- Para adicionar um novo heredograma, adicione "+New Pedigree", em seguida selecione a pasta correspondente ao seu centro.
- No Pedigree Name, coloque o código do paciente na ficha do REDCap® (número fornecido automaticamente), selecione o sexo do Probando ("male" para homem e "female" para mulher) e acione o botão "Next". Na caixa de diálogo "Add New Family", entre com o número de familiares do probando: (Brothers – irmãos; Sisters – irmãs; Sons – filhos; Daughters – filhas; Paternal Uncles – tios paternos; Paternal Aunts – tias paternas; Maternal Uncles – tios maternos; Maternal Aunts – tias maternas) (veja Figura 16).

Figura 16. Seleção de familiares na criação do heredograma.

Selecione o indivíduo no heredograma (o quadrado amarelo mostra quem é o indivíduo selecionado – veja figura 17).

Comece com os dados do probando e os dados:

- Na aba "Patient Info": Name (nome) – colocar as iniciais; MRN: o registro do paciente fornecido pelo REDCap®; Date of Birth (data de nascimento);
- Na aba Other Medical History (outros dados da história médica); Autism Spectrum Disorder (desordem do espectro autista); Intellectual Disability (deficiência intelectual); Macrocephaly (macrocefalia).
- Na Skin Findings Table (tabela de achados de pele), registrar alterações dermatológicas que o paciente apresenta. Com o botão direito do mouse, acesse "Add" e selecione em "Skin Findings" o tipo de alteração dermatológica e em "Skin Findings details" alguma observação relacionada à alteração dermatológica.
- Na aba "Cancer History" (história de câncer), selecione para "Cancer History" Sim. Registrar os tumores que o probando apresentou de acordo com a ordem de diagnóstico (com o botão direito do mouse, acesse "Add" para cada tumor.

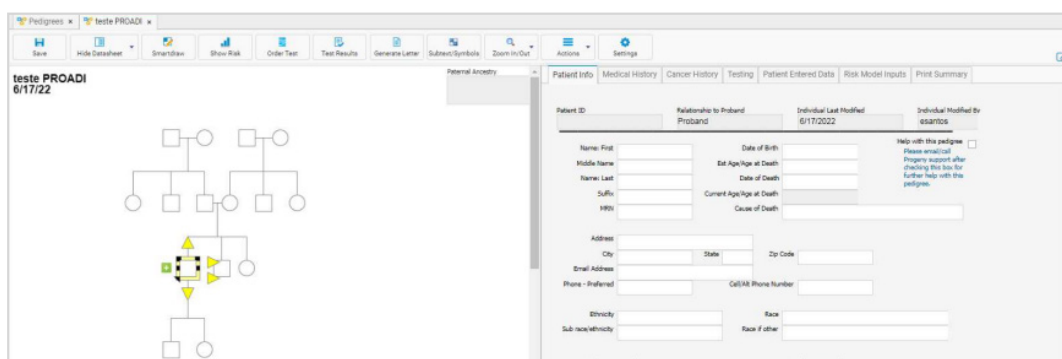


Figura 17. Caracterização dos dados do indivíduo.

- Para cada diagnóstico, além da localização, registrar "Diagnosis Age"; "Cancer confirmed/related" - colocar "Confirmed by records" quando observar registro em prontuário ou com anatomo-patológico; "Reported" quando o probando relata o tumor, mas sem comprovação.
- Para os demais membros da família registrar na aba "Patient Info": "Name" (nome) – o primeiro nome (ou apelido) fornecido pelo probando; "Est Age/ Age at Death" (idade atual ou idade ao óbito): colocar a idade atual.
- Para familiares falecidos, antes de colocar a idade ao óbito, acessar o símbolo correspondente com o botão direito. Acessar "Change Status" e selecionar "deceased". Depois registrar a idade do óbito em "Est Age/ Age at Death".
- Para os familiares que tiveram câncer, registrar o tipo de câncer e idade ao diagnóstico.

Ao finalizar o heredograma, você pode salvar em pdf, selecionando "Print".

Referências

- Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A* 2012;158A(3):498-508.
- Ashcraft P, Coleman E. et al. Obtaining family histories from patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2007;11:119-24.
- Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, Davis AM, Thompson T, Connell V, Wallace J, Naylor C, Crawford J, Love DR, Hallam L, White J, Lawrence C, Lynch M, Morgan N, James P, du Sart D, Puranik R, Langlois N, Vohra J, Winship I, Atherton J, McGaughran J, Skinner JR, Semsarian C. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2016;374(25):2441-52.
- Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008;17(5):424-33.
- Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, Markel DS, Vincent V, Hamanishi J. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet* 1995;56(3):745-52.
- Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg* 1997;25(3):506-11.
- Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, Evans JD, Thalji NM, Bachet JE, Carrel TP, Czerny M, Di Bartolomeo R, Grabenwöger M, Lonn L, Mestres CA, Schepens MA, Weigang E. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(24):2455-74.
- Cecchi F, Tomberli B, Olivotto I. Clinical and molecular classification of cardiomyopathies. *Glob Cardiol Sci Pract* 2012;2012(1):4.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(41):2873-926
- Francke U, Berg MA, Tynan K, Brenn T, Liu W, Aoyama T, Gasner C, Miller DC, Furthmayr H. A Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. *Am J Hum Genet*;56(6):1287-96.
- Hasham SN, Lewin MR, Tran VT, Pannu H, Muilenburg A, Willing M, Milewicz DM. Nonsyndromic genetic predisposition to aortic dissection: a newly recognized, diagnosable, and preventable occurrence in families. *Ann Emerg Med* 2004;43(1):79-82.
- Hitz MP, Lemieux-Perreault LP, Marshall C, Feroz-Zada Y, Davies R, Yang SW, Lionel AC, D'Amours G, Lemyre E, Cullum R, Bigras JL, Thibeault M, Chetaille P, Montpetit A, Khairy P, Overduin B, Klaassen S, Hoodless P, Awadalla P, Hussin J, Idaghdour Y, Nemer M, Stewart AF, Boerkoel C, Scherer SW, Richter A, Dubé MP, Andelfinger G. Rare copy number variants contribute to congenital left-sided heart disease. *PLoS Genet* 2012;8(9):e1002903.
- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart

disease. J Am Coll Cardiol 2002;39(12):1890-900.

Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation;111(6):816-28.

Loescher LJ. The family history component of cancer genetic risk counseling. Cancer Nursing 199;22:96-102.

Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, Mital S, Priest JR, Pu WT, Roberts A, Ware SM, Gelb BD, Russell MW; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation;138(21):e653-e711. Erratum in: Circulation 2018;138(21):e713.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics 2010;126(4):746-59.

Santos EMM, Rossi BM. Investigação da história familiar. In: _____ (ed.). Câncer hereditário: atualização. v.1. São Paulo: Lemar/Santa Isabel, 2006. p. 47-51.

Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation 2009;120(18):1761-7.

Steinberg D. Hypercholesterolemia and inflammation in atherogenesis: two sides of the same coin. Mol Nutr Food Res 2005;49(11):995-8.

Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. Circ J. 2014;78(10):2347-56.

Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA 2006;(15):1867-76.

Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic

screening. Am Heart J 2005;150(3):513-5.

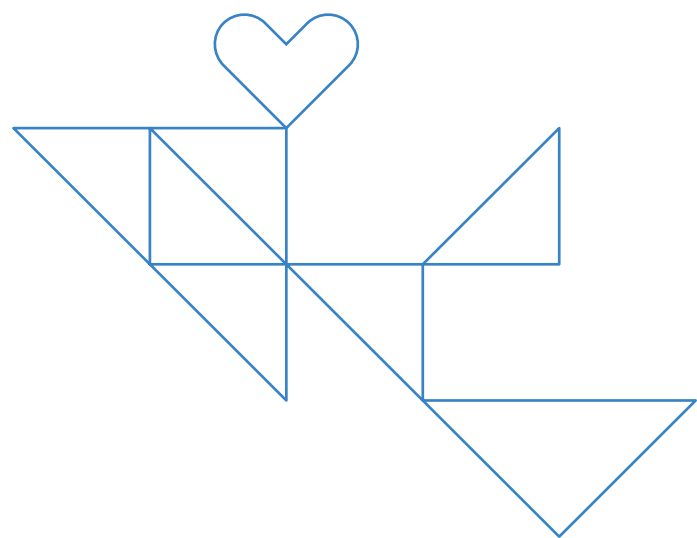
Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz DM, Devereux RB, Basson CT. Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. Circulation 2001;103(20):2469-75.

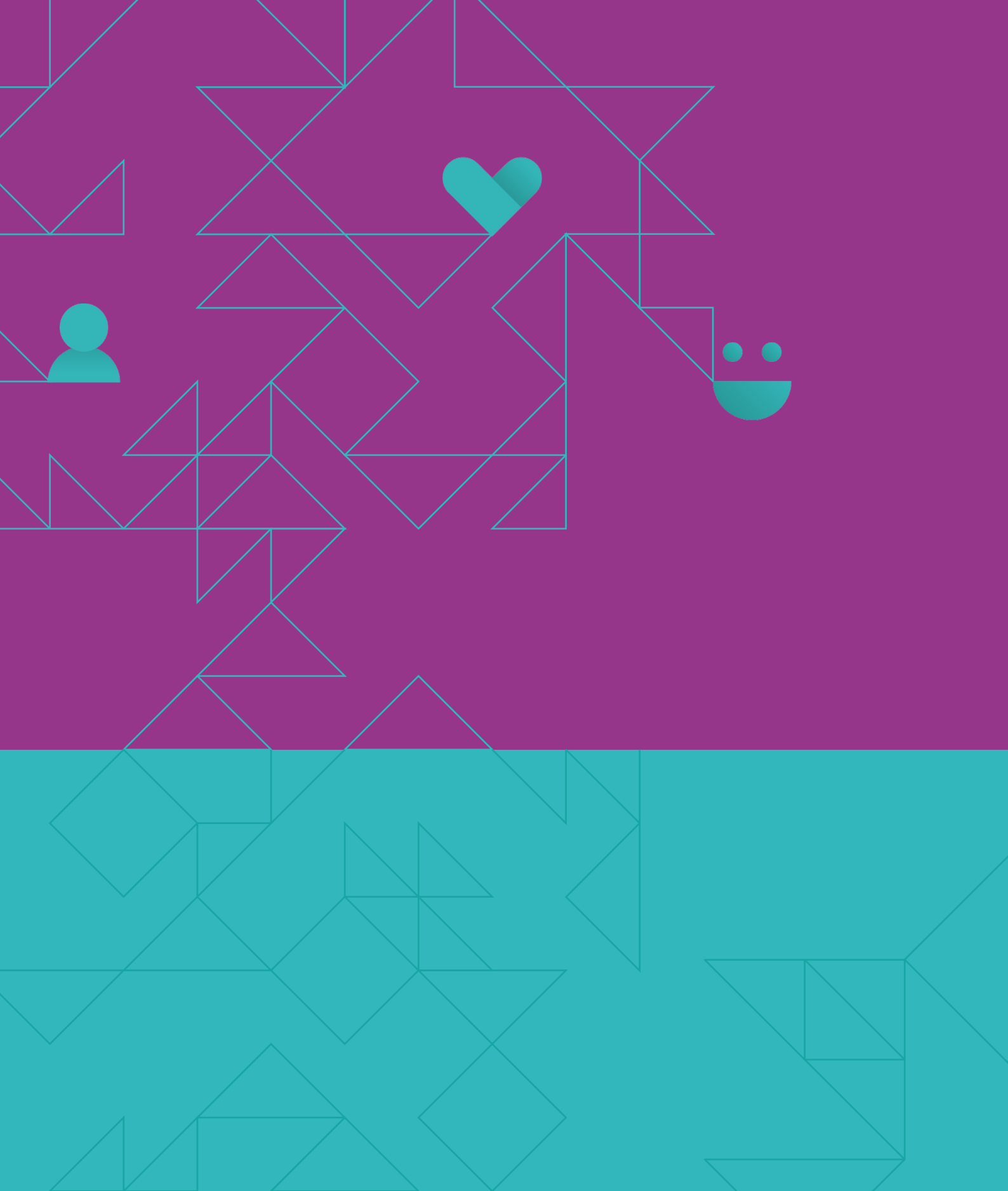
Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, Yang J. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. Am J Hum Genet 2017;101(1):5-22

WHO. Global health risks. WHO Libr Cat Data. 2009.

Wren C. The Epidemiology of Cardiovascular Malformations. in Pediatric Cardiovascular Medicine: Second Edition (2012). doi: 10.1002/9781444398786.ch19.

Zelli V, Compagnoni C, Canitta K et.al. Applications of Next Generation Sequencing to the Analysis of Familial Breast/Ovarian Cancer. High Throughput; 2002;10:1.





Rua Maestro Cardim, 769
01323-900 Bela Vista São Paulo
Tel. 11 3505 1000

 [/bporgbr](https://www.bp.org.br)
bp.org.br