



Mapa Genoma Brasil



Coleta e Registro de Dados em Medicina Genômica

Livro 2

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

Autora

Silvana Soares dos Santos

Equipe Qualificação e Treinamento

Amanda Aparecida Franca De Nobrega

Cristiane da Fonseca Amancio

Daniel Dias Macario

Denise De Andrade Saavedra

Fernando Alves Alencar de Moura

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,

Convido você a estudar o conteúdo do curso, concebido para fornecer informações que possibilitem seu ingresso no projeto “Saúde de precisão: correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares”, do Proadi.

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!

Índice

**1 Como incluir
participantes no
projeto 05**

**2 Aspectos éticos na
condução de pesquisas em
seres humanos 08**

**3 Procedimentos de coleta
e registro de dados 15**

**4 Registro dos dados
familiares e confecção dos
heredogramas 20**

**5 Para saber mais sobre
heredogramas e seus
símbolos 23**

Referências 26

Dicas

- O sumário 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 da página, você retornará ao sumário.

1. Como incluir participantes no projeto

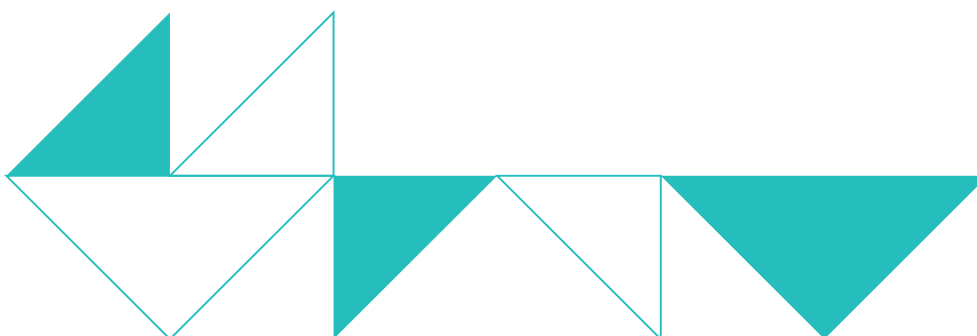
Subprojeto 1 – Oncologia

Este projeto considerou três tumores para a abordagem: mama, próstata e colorretal. A escolha se deu pela incidência e mortalidade deles na população brasileira, pela perspectiva de identificar os indivíduos sob risco, estabelecendo estratégias de prevenção primária e secundária, bem como pela existência de agregações familiares sem genes de alta ou moderada penetrância, com estratégia de sequenciamento de genes por nova geração (NGS). Isso indica a necessidade da caracterização genômica com estratégias de sequenciamento completo do genoma (SCG), o que aumentará a compreensão a respeito dos mecanismos moleculares desses tumores, visando a tratamentos personalizados.

Para o diagnóstico precoce, podem-se

usar estratégias de prevenção primária destinadas à população geral e a grupos de alto risco de desenvolver câncer, de modo que é importante conhecer os fatores de risco, entre os quais se destaca o histórico familiar, que deve fazer parte da avaliação dos indivíduos. Por isso, os profissionais de saúde precisam desenvolver a competência necessária para registrá-lo, uma vez que esse histórico serve para o encaminhamento ao serviço de avaliação de risco de câncer.

A fim de compreender as correlações clínicas, a frequência das variantes genéticas, a relação entre questões biológicas e determinantes sociais, bem como os efeitos da interação entre o genótipo e o fenótipo, devem-se organizar registros com informações clínicas e moleculares fidedignas. Ainda que cerca de 20 a 35 por cento dos tumores apresentem agregação familiar, de 5 a 10 por cento são considerados hereditários, ou seja, há uma variante patogênica germinativa. Segundo Zelli et al. (2020), os estudos sobre a predisposição ao câncer sugerem que a identificação de genes ou variantes pode caracterizar uma significativa predisposição genética ao câncer.



População do Estudo

Essa população será formada por casos-índice ou probandos, que são indivíduos com câncer atendidos nos centros participantes e convidados a participar do estudo.

Grupos I e II

- **Câncer de mama**
Mulheres, com 18 anos ou mais, não aparentadas entre si, com diagnóstico de câncer de mama confirmado por exame anatomopatológico.
- **Câncer colorretal**
Homens ou mulheres, com 18 anos ou mais, não aparentados entre si, com diagnóstico de câncer colorretal confirmado por exame anatomopatológico.
- **Câncer de próstata**
Homens, com 18 anos ou mais, não aparentados entre si, com diagnóstico de câncer de próstata confirmado por exame anatomopatológico.

Grupo II

É preciso estar preparado para a biopsia ou para uma abordagem cirúrgica do tumor primário.

Critérios de Exclusão

Pacientes dos grupos I e II

- Não ter sido submetido a transplante de medula óssea alogênico em qualquer estágio da vida.
- Não ter recebido transfusão sanguínea nos últimos 90 dias.
- Não ter participado de nenhum projeto Proadi-SUS sobre genética e genômica ou qualquer outra proposta vinculada ou parceira do Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil).
- Ter material biológico com qualidade ou quantidade insuficiente para as análises germinativas, mesmo após tentativa de coleta (grupos 1 e 2).

Pacientes do grupo II

- Não ter sido submetido a tratamento oncológico neoadjuvante para o tumor atual (patologia de estudo), como radioterapia, quimioterapia e similares.

Após verificar os critérios de inclusão e exclusão, pode-se proceder à abordagem ao paciente. No Manual Operacional (MOP), apêndice 3, há um roteiro para essa abordagem, que pode ser adaptada à sua realidade. O roteiro orienta sobre o conteúdo a ser abordado com o participante e não exclui a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Famíliares dos probandos

- Serão incluídos até quatro familiares por caso-índice que preencham os critérios.

Critérios de Inclusão

Homem ou mulher, com 18 anos ou mais, familiares de primeiro (pai, irmão ou filho) ou de segundo grau (meio-irmão, avós, neto, tio ou sobrinho) de um probando incluído no subprojeto I do Projeto Mapa Genoma Brasil, desde que seja portador de variante germinativa patogênica (P) ou provavelmente patogênica (PP) identificada em genes relacionados com aumento de risco para desenvolvimento de câncer.

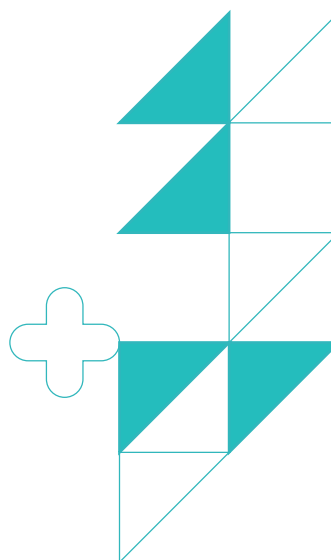
- Não ter sido submetido a transplante de medula óssea alogênico em qualquer estágio da vida.

- Não ter recebido transfusão sanguínea nos últimos 90 dias.
- Não ter participado de nenhum projeto Proadi-SUS sobre genética e genômica ou qualquer outra proposta vinculada ou parceira do Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil).

Fontes para identificação de potenciais participantes

O enfermeiro do centro coparticipante receberá a indicação, de um dos médicos da equipe, de que há na agenda um potencial participante para o projeto Mapa Genoma Brasil. Após isso, esse enfermeiro deve verificar os critérios de inclusão e abordar o participante de acordo com o fluxo de atendimento da instituição.

Os procedimentos para a inclusão dos pacientes estão descritos no Manual Operacional Padrão, no procedimento chamado "Inclusão, Coleta e Registro de Dados Epidemiológicos, Clínicos e Familiares", código MGB-001-2024.



2. Aspectos éticos na condução de pesquisas em seres humanos

Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Atenção! Nenhum procedimento relativo ao projeto pode ser realizado antes da aplicação do TCLE, cuja assinatura é reflexo de um diálogo com o participante. É nesse momento que ele deve ser esclarecido sobre o teste que será realizado, os possíveis resultados, como receberá o resultado e se há implicações para os familiares.

Como veremos mais adiante, em estudos que envolvem teste genético, os itens discutidos na aplicação do TCLE se sobrepõem aos conteúdos discutidos em aconselhamentos genéticos pré-teste. Antes de aplicar o TCLE, verifique se tem acesso aos documentos corretos.

Este estudo exige três consentimentos: caso-índice: germinativo, caso-índice: somático e familiar. Assim, pacientes do grupo I deverão assinar o TCLE “caso-índice: germinativo”, enquanto pacientes do grupo II deverão assinar ambos os TCLEs. Os modelos de TCLEs estão disponíveis no MOP.

O documento deve ser impresso em duas vias, frente e verso. Para a aplicação, deve-se ter um ambiente tranquilo,

com privacidade para conversar com os voluntários. Pode-se dar um estilo pessoal ao processo, mas é preciso que todas as etapas sejam cumpridas. É importante dizer o nome do projeto e do pesquisador responsável, explicar que se trata de um estudo multicêntrico cujo coordenador é a Beneficência Portuguesa de São Paulo, dar detalhes sobre os objetivos e as finalidades do estudo, deixar claro que a participação do probando e/ou de familiares é totalmente voluntária, descrevendo os procedimentos do estudo acerca da coleta de sangue e de tecido tumoral.

De modo similar, devem-se detalhar os formulários que serão preenchidos e as informações coletadas, explicando os riscos aos quais o sujeito de pesquisa estará submetido, como perda da confidencialidade dos dados. Sugere-se aproveitar o momento para esclarecer todos os procedimentos que garantem redução do risco e minimização dos dados.

É fundamental garantir que tenham ficado claros os benefícios do estudo, a liberdade de recusa ou saída da pesquisa posteriormente, os custos/remuneração, o destino dos materiais biológicos, as garantias de sigilos de dados, o tempo de armazenamento de amostras e os contatos para esclarecimento de dúvidas posteriores.

Após a explicação, deve-se dar um tempo para o probando ou o familiar ler com calma o termo de consentimento e sanar dúvidas que, porventura, tenham surgido. Na sequência, é hora de assinalar a vontade do sujeito e assinar o termo.



A imagem 1 mostra um exemplo de TCLE.

1. O(A) senhor(a) concorda com o armazenamento de suas amostras por 5 anos após o fim do estudo, para estudos complementares, validações e confirmações dos resultados desta pesquisa?

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

Após esse período, as amostras poderão ser transferidas para o Biobanco do programa Genomas Brasil para pesquisas futuras ou caso não concorde com essa transferência, as amostras serão descartadas seguindo os protocolos padrões de descarte de material biológico da instituição.

Imagem 1 - Concordância com armazenamento das amostras.

Após o armazenamento para o estudo, o paciente deve expressar sua concordância com a transferência para um biobanco do projeto. É importante explicar que, provavelmente, a amostra deixará o centro coordenador e irá para um local central, a ser determinado pelo Ministério da Saúde (imagem 2).

2. O(A) senhor(a) concorda que após o término do estudo, as amostras e todas as informações relacionadas a ela sejam transferidas para o Biobanco do Genomas Brasil para pesquisas futuras?

Sim () Não ()

Imagem 2 - Concordância com a transferência da amostra para o biobanco do Programa Genomas Brasil.

A questão seguinte é sobre os resultados dos testes, como mostra a imagem 3.

3. O(A) senhor(a) deseja ser informado sobre os resultados das pesquisas futuras que utilizarão seus dados?

- () Sim, desejo ser informado sobre os resultados das pesquisas e autorizo os pesquisadores a ter acesso às informações pessoais para informar os resultados e sobre procedimento de aconselhamento genético, caso seja necessário.
- () Não, prefiro não ser informado sobre os resultados das pesquisas futuras.

Imagem 3 - Concordância em receber informação sobre os resultados de pesquisas futuras.

Após responder se deseja receber o resultado de informações futuras, deve-se discutir com o participante se ele deseja receber o resultado da pesquisa. É possível que deseje contribuir com a pesquisa, mas não queira saber os resultados. Nesse caso, deve ter em mente que o resultado ficará armazenado e que ele poderá acessá-lo a qualquer momento.

4. 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 dados ficarão guardados caso queira saber em outro momento.

Imagem 4 - Concordância em receber informação sobre os resultados de pesquisas futuras.

Na sequência, deve-se perguntar ao voluntário se algum profissional está autorizado a entrar em contato com ele para agendar um aconselhamento genético.

5. Você autoriza a enfermeira/assistente de pesquisa a entrar em contato por telefone ou e-mail para agendar o aconselhamento genético?

(☐) Sim, eu autorizo a enfermeira entrar em contato por telefone ou e-mail.

(☐) Não, não autorizo por telefone ou e-mail.

Imagem 5 - Concordância em que o enfermeiro entre em contato para agendar o aconselhamento genético.

Outro ponto importante é saber se o paciente deseja que o aconselhamento genético seja realizado virtualmente, caso não se consiga uma consulta presencial. Durante esse processo, deve-se verificar se ele sabe o que significa telemedicina e como ela é realizada.

6. Caso não seja possível a sua presença física para o aconselhamento genético pós teste, você autoriza o centro coordenador a entrar em contato com você e realizar o seu aconselhamento genético pós teste por telemedicina?

(☐) Sim, autorizo o centro coordenador entrar em contato e estou disposto a realizar o AG pós teste por telemedicina, quando não for viável a minha presença física.

(☐) Não estou disposto a fazer meu aconselhamento genético por telemedicina, caso não consiga comparecer fisicamente para aconselhamento genético pós teste.

Imagem 6 - Concordância em realizar a consulta virtualmente.

É importante saber quem poderá receber os resultados do teste genético, caso o paciente não possa fazê-lo. Esse teste traz benefícios à família, por isso é preciso garantir que se conheça o resultado, mesmo nos casos de óbito ou impossibilidade física do probando.

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

(☐) Sim. Autorizo

Nome do familiar: _____

Grau de parentesco: _____

Telefone de contato: _____

(☐) Não. Eu não autorizo.

Imagem 7 - Familiar indicado para receber o resultado do teste genético em caso de impossibilidade do participante.

O foco deste subprojeto é encontrar alterações genéticas relacionadas com câncer. No entanto, como será realizado o sequenciamento completo de todos os nucleotídeos do genoma, devem-se analisar os genes ligados a um risco elevado de desenvolver doenças para as quais existem intervenções, como a hipercolesterolemia familiar. É importante que o participante concorde em conhecer o resultado desse achado secundário.

8. Durante a análise do seu material genético, alguns achados secundários (que não estejam diretamente relacionadas ao propósito principal do exame) podem ser encontrados. Você tem interesse de receber essas informações?

(☐) Sim, gostaria (☐) Não, eu não gostaria

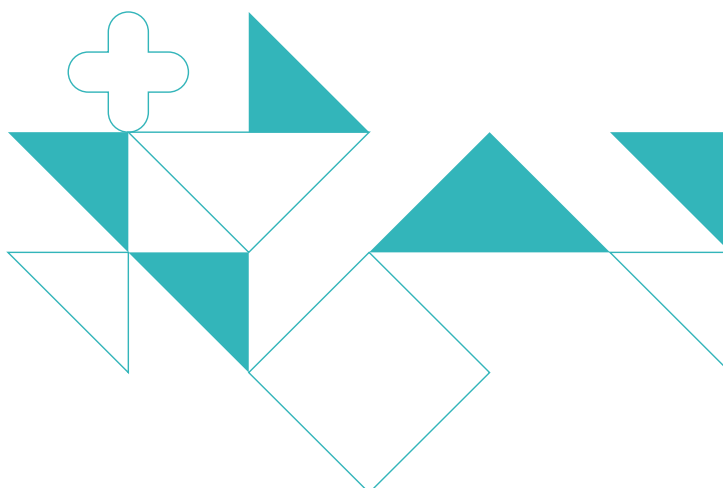
Imagem 8 - Interesse em conhecer os achados secundários.

Todas as páginas devem ser rubricadas, frente e verso, por todos os envolvidos: probando/familiar ou seu responsável legal, responsável pelo TCLE e testemunha, como se pode ver na imagem a seguir.

Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal	Data* *Deve ser datado pela pessoa que assinou.	Assinatura
Nome por extenso do responsável que explicou e obteve o Termo de Consentimento	Data* *Deve ser datado pela pessoa que assinou.	Assinatura
Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)	Data* *Deve ser datado pela pessoa que assinou.	Assinatura

Imagem 9 - Campos para assinatura.

O TCLE precisa ser rubricado e assinado por todos. Caso o paciente queira levar o termo para casa a fim de lê-lo e discuti-lo com os familiares, é possível, porém a assinatura só deve ser feita na presença de um profissional de saúde, em momento combinado. Não pode haver rasuras nem usar canetas de cores diferentes.



No organograma abaixo, podemos ver o fluxo geral do processo de inclusão do Subprojeto I – Oncologia.

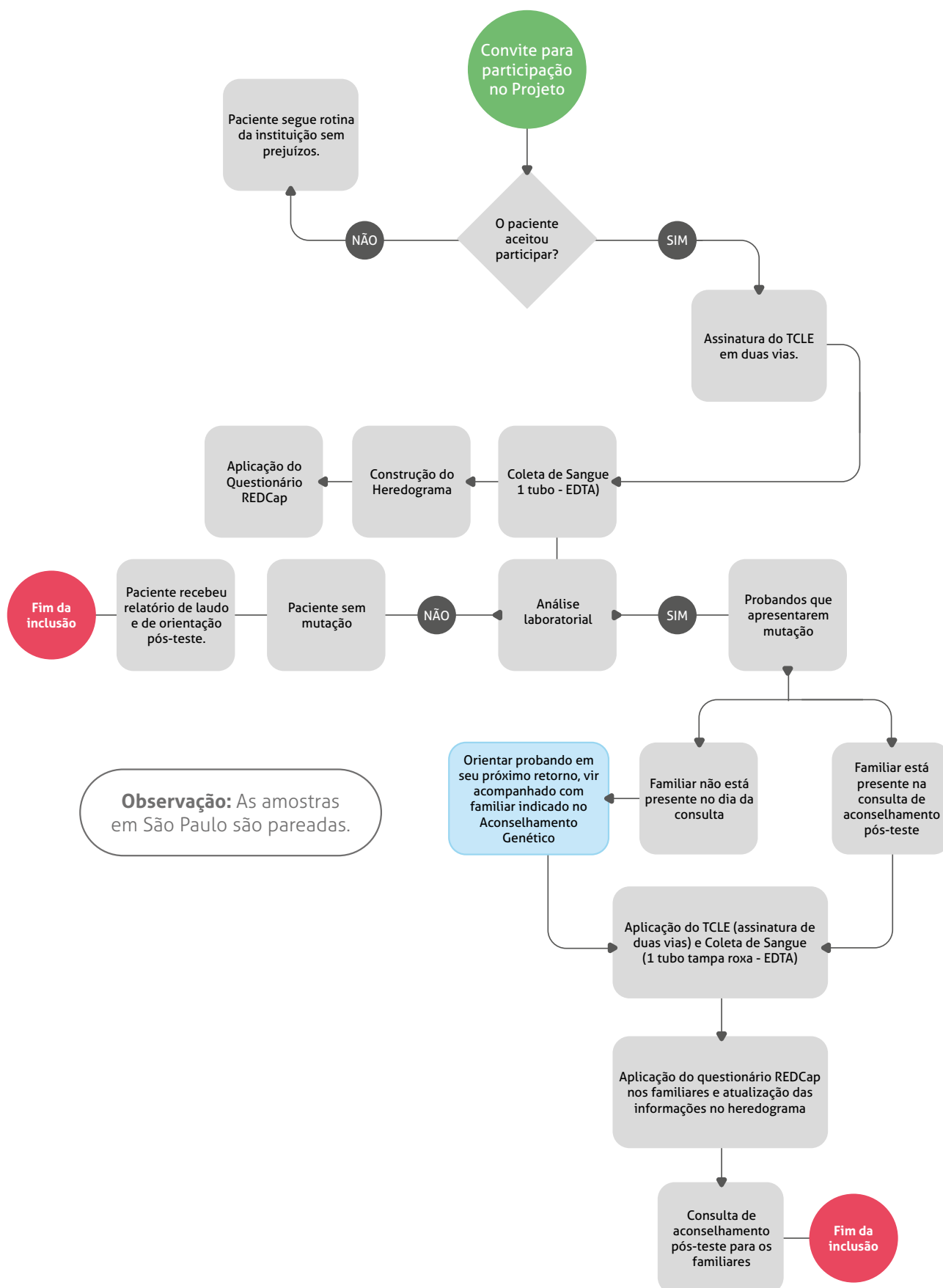


Imagem 10 - Fluxo geral do processo de inclusão do Subprojeto I – Oncologia.

3. Procedimentos de coleta e registro de dados

Após a aplicação e a assinatura do TCLE, o enfermeiro deve coletar dados epidemiológicos, clínicos e familiares, os quais devem ser inseridos na plataforma REDCap®. A coleta de dados é composta por entrevista e análise de prontuários, sendo realizada ao longo do projeto em diferentes momentos, como visitas presenciais de probandos e familiares.

O entrevistador deve se comportar de maneira imparcial e explicar ao entrevistado a importância de responder aos questionários e às perguntas de maneira verdadeira, ressaltando que o conteúdo em nada interfere na relação indivíduo-pesquisador. Deve também explicar o conteúdo da entrevista e o tempo estimado.

Se necessário, o paciente pode entrar em contato posteriormente para uma entrevista presencial e o preenchimento dos dados.

Como obter os dados epidemiológicos?

Os dados epidemiológicos são obtidos pela entrevista com o participante (caso-índice e familiares) e estão relacionados com fatores de risco para desenvolvimento de câncer.

Como obter os dados clínicos?

Os dados clínicos deverão ser obtidos pela análise no prontuário do paciente. Elaborou-se uma ficha de coleta de dados exclusiva para o projeto, a qual foi transformada num banco de dados no REDCap®, onde devem ser registradas as informações.

O REDCap® é um sistema criado em 2004 por pesquisadores da Vanderbilt University, nos Estados Unidos. Ele conta com suporte financeiro do National Institute of Health (NIH) e tem apoio técnico-científico do REDCap Consortium, constituído por mais de 2,6 mil instituições, em mais de 117 países, nos 6 continentes. Suas estruturas e funções independem do subprojeto, e as regras para o preenchimento são padronizadas.

O **software** tem ferramentas que permitem o gerenciamento dinâmico de dados, reduzindo drasticamente os principais problemas de qualidade, além de permitir 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 nas informações confiáveis. Para acessar o banco de dados do Subprojeto I, deve-se entrar no endereço eletrônico: <https://redcapbrasil.com.br>.



Imagem 11 - Acesso ao ambiente REDCap – BP.

Ao entrar, insira o nome de usuário (**username**) e a senha fornecidos pelo Centro Coordenador.

Na tela My Projects, acesse o projeto 17540, como indicado abaixo.

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	■	🔧
--	---	-----	----------	---	---

Imagem 12 - Projeto 17540.

Para adicionar um probando, acesse “add/edit records” e selecione “Add new record”. Preencha as fichas do REDCap® e clique no círculo cinza em frente de cada ficha.

Data Collection

- Record Status Dashboard
- Add / Edit Records
- Record ID 2
- Dados Administrativos
- Dados Demograficos
- Questionario 1
- Questionario 2
- Questionario 3
- Comorbidades
- Antecedentes Familiares
- Dados Diagnostico Do Tumor Atual
- Tratamento Neoadjuvante
- Mama Biopsia
- Colon E Reto Biopsia
- Colon E Reto Cirurgia
- Prostata Biopsia
- Prostata Cirurgia
- Tratamento Complementar
- Recidiva
- Seguimento
- Amstras Biologicas

Applications

- Calendar
- Data Exports, Reports, and Stats
- Field Comment Log
- File Repository

Help & Information

- Help & FAQ
- Video Tutorials
- Suggest a New Feature
- Contact REDCap administrator

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	⦿
Amstras Biologicas	⦿

Imagem 13 - Visualização das Fichas do Subprojeto – Oncologia.

Nesse projeto, é preciso fazer o upload de alguns arquivos. Para isso, acesse “upload file” para enviar os arquivos correspondentes. Depois, clique em “escolher ficheiro” e localize o arquivo.

Equipe responsável		Save & Exit Form Save & Go To Next Form -- Cancel --
Data de inclusão no estudo * must provide value	Today D-M-Y	
Coordenador(a) médico(a) local * must provide value		
Enfermeiro (a) responsável pelo preenchimento de dados * must provide value		
Enfermeiro (a) responsável pela aplicação do TCLE * must provide value		
Arquivo do TCLE digitalizado * must provide value	Upload file	
Enfermeiro (a) responsável pelo aconselhamento genético * must provide value		
Enfermeiro (a) responsável pelo aconselhamento genético * must provide value		
Arquivos de laudos * must provide value	Upload file	
Form Status		
Complete?	Incomplete	Save & Exit Form Save & Go To Next Form -- Cancel --

Imagem 14 - Tela para upload de arquivos na ficha “Dados administrativos”

Ao finalizar o preenchimento de alguma ficha, selecione "Save and go to next form" para passar ao formulário seguinte. O REDCap® vai informar caso algum item fique sem preenchimento. Para verificar as fichas preenchidas, basta acessar "Record status dashboard", onde aparecerão os registros do seu centro e o estado atual de preenchimento. Para ter acesso à codificação do banco de dados, acesse "Codebook"; para sair, acesse "Log out".

REDCap®

Logged in as erika.santos | Log out

My Projects
REDCap Messenger

Project Home and Design

Project Home · Codebook
Project status: Development

Data Collection

Record Status Dashboard
View data collection status of all records
Add / Edit Records
Create new records or edit/view existing ones

Hide data collection instruments

- 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

Applications

Calendar

BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

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 PID 683

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.

Legend for status icons:

- Incomplete
- Incomplete (no data saved)
- Unverified
- Complete

Dashboard displayed: [Default dashboard]

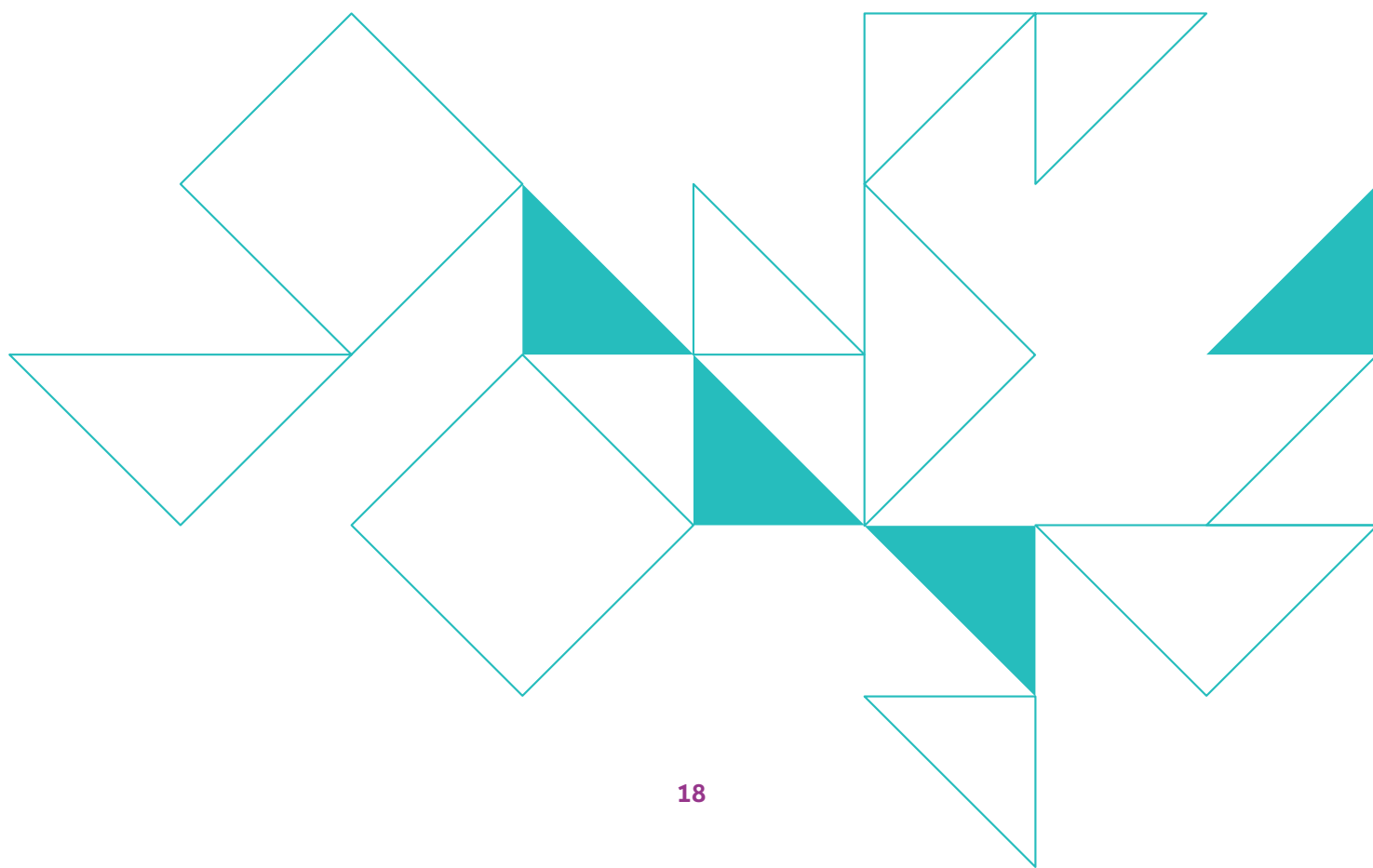
Displaying record Page 1 of 1: "1" through "1" of 1 records ALL (1) records per page

+ Add new record

Displaying: Instrument status only | Lock 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
1	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete	Incomplete

Imagem 15 - Controle de preenchimento.



Formulários do Subprojeto I Oncologia

Neste material, apresentaremos uma visão geral dos formulários do subprojeto-1. O Centro Coordenador dispõe de um caderno com todas as variáveis incluídas no projeto. Para ter acesso a ele, solicite o codebook pelo e-mail bancodedados.genoma@bp.org.br. Os formulários REDCap® foram organizados para facilitar a coleta de dados e posterior análise, estando divididos em:

- Dados administrativos — Além dos dados de identificação, o enfermeiro deve adicionar uma via digitalizada do TCLE e via digitalizada dos laudos que comprovam a presença de neoplasia.
- Dados demográficos
 - Questionário 1: Investigação clínica de risco genético para câncer, doenças cardíacas e congênitas, comorbidades e antecedentes familiares.
 - Questionário 2: Investigação de fatores de risco ambientais e condições socioeconômicos.
 - Há outra doença oncológica prévia?
 - Qual era a idade no momento do diagnóstico?
 - Quantos tumores primários já teve?
 - Já fez tratamento para HPV?
 - Faz uso de algum medicamento?
 - Qual classe de medicamento?

- Antecedentes familiares.
- Dados do diagnóstico do tumor atual.
- Tratamento neoadjuvante.

- Biopsia de mama.
- Cirurgia de mama.
- Carcinoma ductal in situ (CDIS), tipo histológico (assinalar todos que se aplicam).
- Biopsia de colón e reto.
- Cirurgia de colón e reto.
- Biopsia de próstata.
- Cirurgia de próstata.
- Tratamento complementar.
- Recidiva.
- Tratamento complementar.
- Seguimento.
- Amostras biológicas.



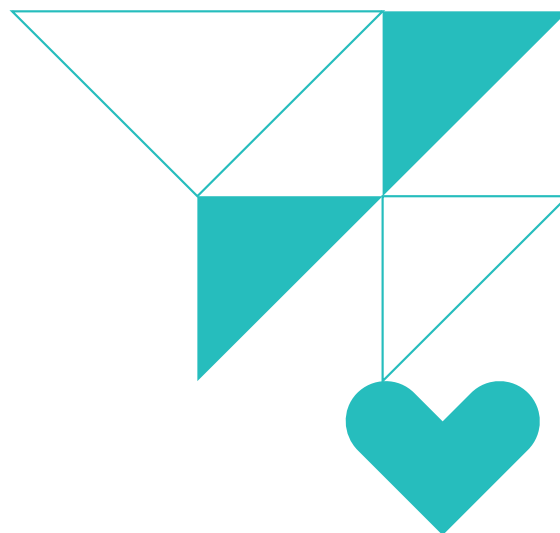
4. Registro dos dados familiares e confecção do heredograma

Como Obter a História Familiar?

A história familiar de câncer é um dos aspectos mais importantes na avaliação do risco. Ela 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 se dar pelas informações dos parentes de primeiro grau do probando ou caso-índice, que despertou a atenção para a história familiar. Os familiares de primeiro grau são pais, irmãos e filhos, os quais podem compartilhar 50% dos genes com o probando. Depois de coletadas as informações, deve ser investigada a ocorrência de câncer nos familiares de segundo grau (tios, avós e sobrinhos) e, finalmente, a história dos familiares de terceiro grau (primos e bisavós). Os familiares de segundo grau podem compartilhar 25% dos genes, e os de terceiro, 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 perguntar sobre lesões benignas, como pólipos intestinais ou lesões de pele. Se possível, os casos de câncer devem ser comprovados por meio de relatórios anatomopatológicos, atestados de óbito ou relatórios médicos, pois é frequente o relato errôneo de tumores.

Devem ser registradas informações sobre a exposição ambiental e hábitos como tabagismo, etilismo, obesidade e sedentarismo, fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de câncer. Além disso, deve ser investigado o casamento consanguíneo e a etnia (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), que é a representação gráfica da história familiar e usado para visualizar as informações necessárias para a avaliação de risco, auxiliando no diagnóstico das doenças genéticas e permitindo identificar modos de herança. Também é útil para identificar indivíduos sob risco e relacionamentos sociais e biológicos (Bennett et al., 1995; Bennett et al., 2008).

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

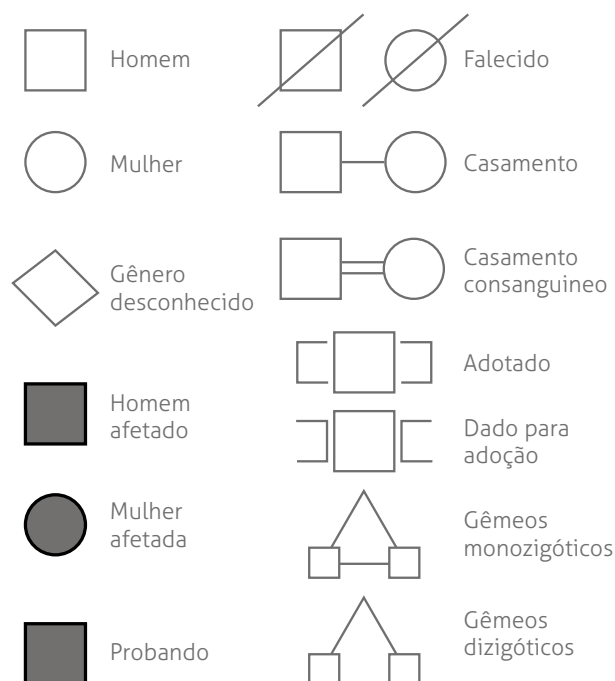
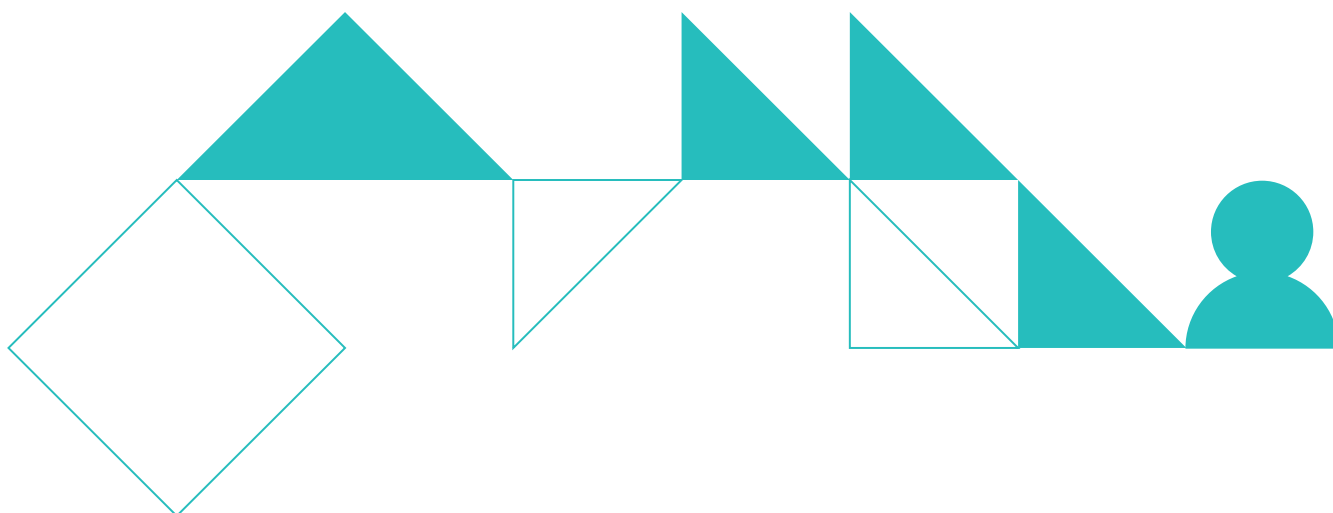


Imagem 16 - Símbolos utilizados para a confecção do heredograma. Fonte: Adaptado de Bennett et al. (1995; 2008).



A imagem 17 apresenta o exemplo de um heredograma de três gerações de uma família com Síndrome de Lynch, doença hereditária de câncer colorretal.

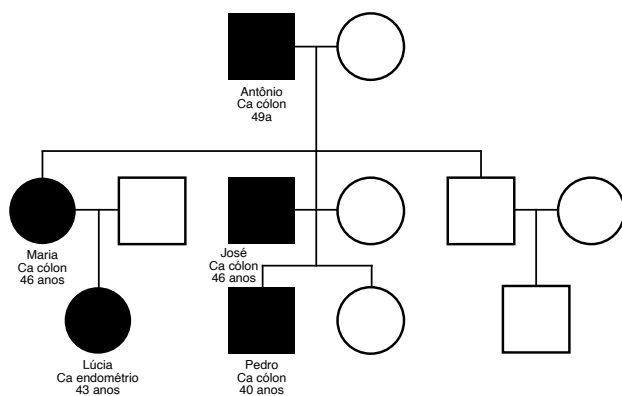
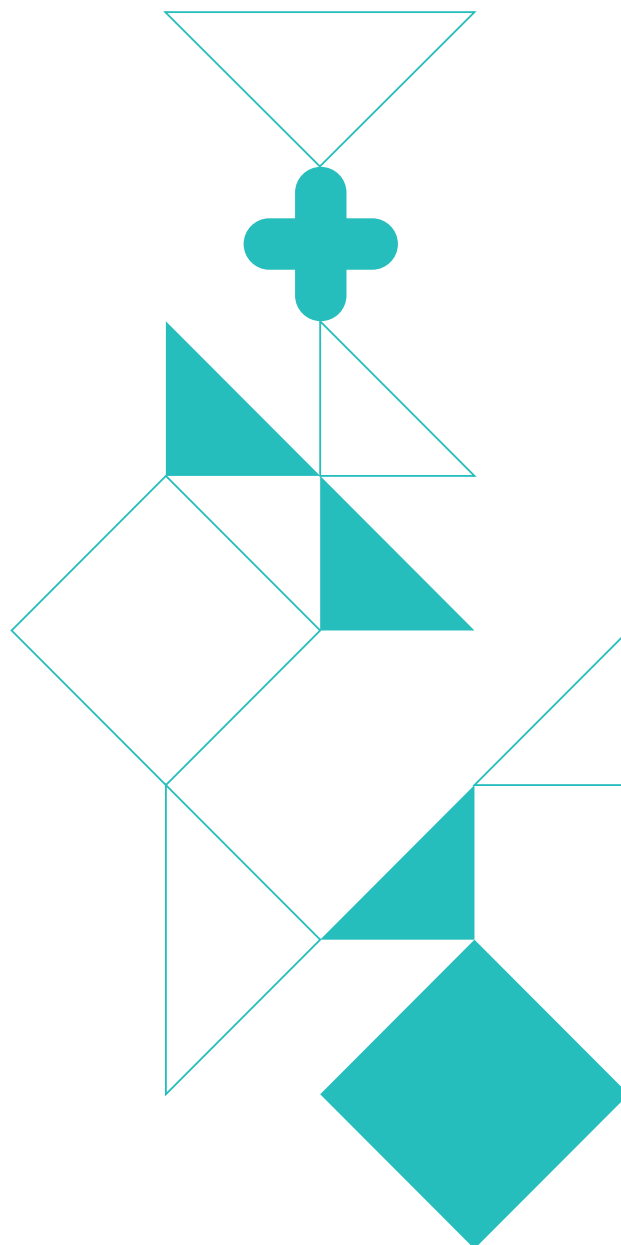


Imagem 17 - Exemplo de um heredograma com três gerações de uma família com Síndrome de Lynch. Fonte: Criado pela conteudista com base em Bennett et al. (1995; 2008).

Nota: Abaixo de cada símbolo estão o nome do indivíduo, o tipo de tumor e a idade ao diagnóstico.

Deve-se realizar o heredograma numa folha de papel A4, na horizontal, identificando com nome completo e data de nascimento apenas os indivíduos que assinaram o TCLE. Para aqueles vivos que não assinaram, colocar o primeiro nome e a idade atual. Para indivíduos com neoplasias, registrar a localização do tumor primário, a histologia (se disponível) e a idade do indivíduo ao diagnóstico — caso o probando não saiba a idade exata, registrar a aproximada. Para indivíduos com doenças cardiovasculares, registrar o diagnóstico dessas doenças e a idade ao diagnóstico — caso o probando não saiba, registrar a aproximada.

Por fim, deve-se conferir com o probando se as informações estão corretas e verificar se alguma informação precisa ser validada. Após isso, basta digitalizar o heredograma e fazer o upload na ficha correspondente ao participante.



5. Para saber mais sobre heredogramas e seus símbolos

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 pelo código genético do paciente e do tumor.

Dessa forma, as amostras serão germinativas e somáticas. As primeiras se referem àquelas que avaliam o DNA constitucional do paciente, ou seja, o DNA que ele recebeu no momento de sua fecundação. Qualquer tecido é útil para a avaliação do DNA de um indivíduo, ao considerar que nosso código genético é o mesmo em todas as células. As amostras mais utilizadas em razão da praticidade na coleta e da extração do DNA são as de sangue periférico e as de saliva.

Coleta de Sangue

A coleta a vácuo do sangue periférico deve ser realizada em dois tubos com anticoagulante EDTA. Antes, é preciso verificar se o TCLE fora devidamente assinado e conferir a identificação do probando ou familiar em documento oficial com foto, registrando os dados do

participante no sistema do laboratório parceiro com a etiqueta correspondente.

A coleta deve ser realizada respeitando as técnicas de segurança e assepsia necessárias ao procedimento. Devem ser coletados dois tubos por paciente, com 3 ml de sangue periférico cada. Após a coleta, os tubos devem ser suavemente homogeneizados 5 a 8 vezes e armazenados em geladeiras com temperatura entre 2º e 8º graus até o momento do transporte, registrando tudo no REDCap®.

Coleta tecido

A coleta do tecido (tecido tumoral) será realizada apenas para os participantes do Grupo II.

Antes, é importante verificar se os formulários pré-teste foram preenchidos e se o heredograma do caso-índice foi realizado, bem como se o TCLE está assinado, incluindo a decisão sobre saber ou não dos resultados do teste e de possíveis achados secundários. Lembra-se de conferir a identificação do participante 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 a biopsia do tecido tumoral, para os casos de câncer de mama. Devem-se identificar dois tubos de coleta com etiqueta ou marcador permanente do laboratório parceiro.

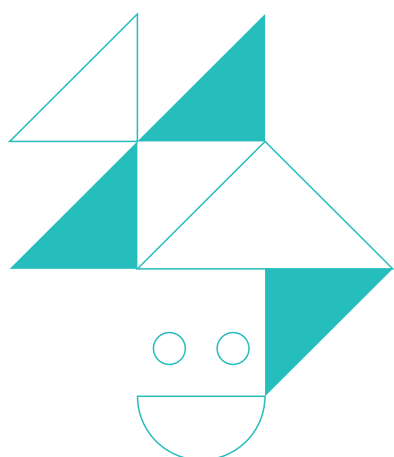
De modo similar, é crucial esclarecer dúvidas a respeito do processo de

coleta de fragmento de tecido tumoral. O patologista fará a separação de dois fragmentos de tecido tumoral (amostras-espelho), os quais serão imediatamente congelados e armazenados em tambor de nitrogênio líquido (N2L). Esses fragmentos devem conter pelo menos 60% de células tumorais e ter uma taxa máxima de necrose de 20%.

O material deve permanecer armazenado em tambor de nitrogênio líquido (N2L) até o momento do transporte, pois 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.

Os profissionais precisam usar os equipamentos de proteção individual (EPIs), como óculos e luvas térmicas, para evitar queimaduras por contato com N2L.

É importante monitorar e registrar o tempo de isquemia — tempo entre a remoção cirúrgica ou por biópsia do tecido do paciente e a preservação do fragmento por congelação em nitrogênio líquido — e quaisquer alterações significativas na temperatura da sala de cirurgia/biópsia.



Transporte de Amostras

Para o transporte das amostras biológicas, os tubos devem ser condicionados de forma a minimizar as chances de quebrarem ou vazarem dentro das caixas de transporte, as quais devem ser preparadas para 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 será realizado pelo laboratório parceiro, que fará o processamento das amostras biológicas, atendendo a normas da Associação Internacional de Transportes Aéreos. É importante avaliar se os gelos recicláveis foram previamente congelados, se estão disponíveis em quantidade suficiente e se as caixas térmicas têm espessura adequada para o transporte.

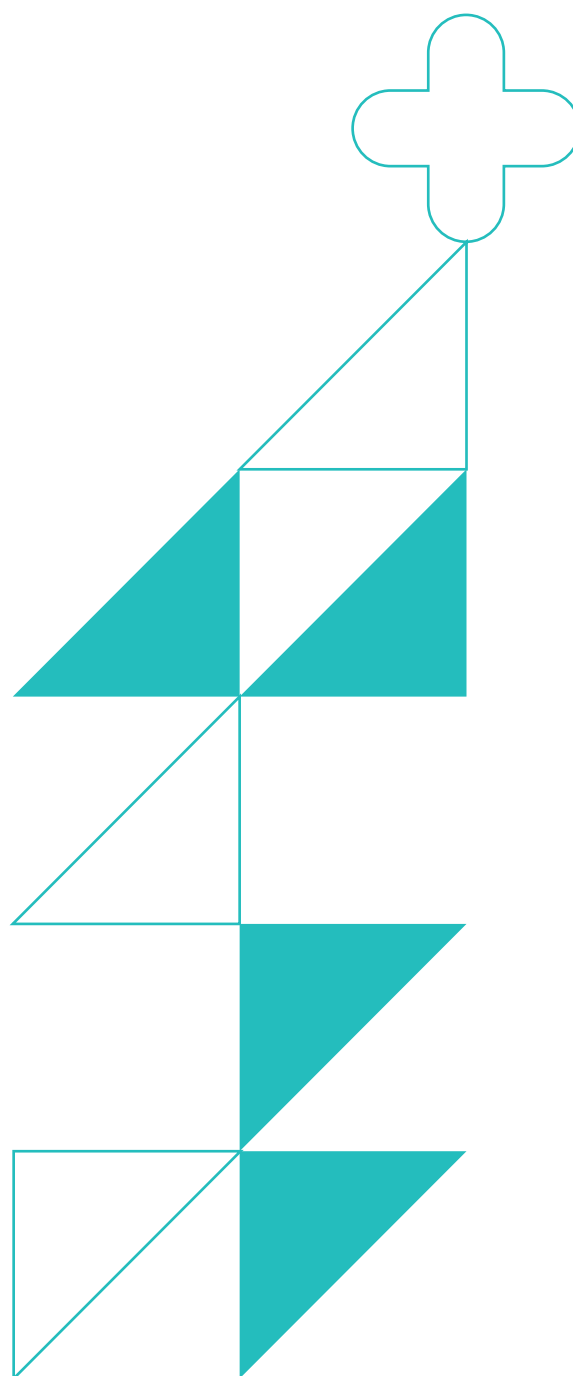
Por último, deve-se conferir se os tubos estão bem fechados, identificados de maneira legível e dentro da caixa destinada ao transporte, a fim de evitar movimentação que produza atrito e lesão nos tubos.

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.

Ao final do sequenciamento, os dados brutos deverão ser enviados à Beneficência Portuguesa. 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 o preparo dos relatórios técnicos (laudos), serão feitas pelas equipes de análise laboratorial e aconselhamento genético da BP.



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, McGaughan 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, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines.

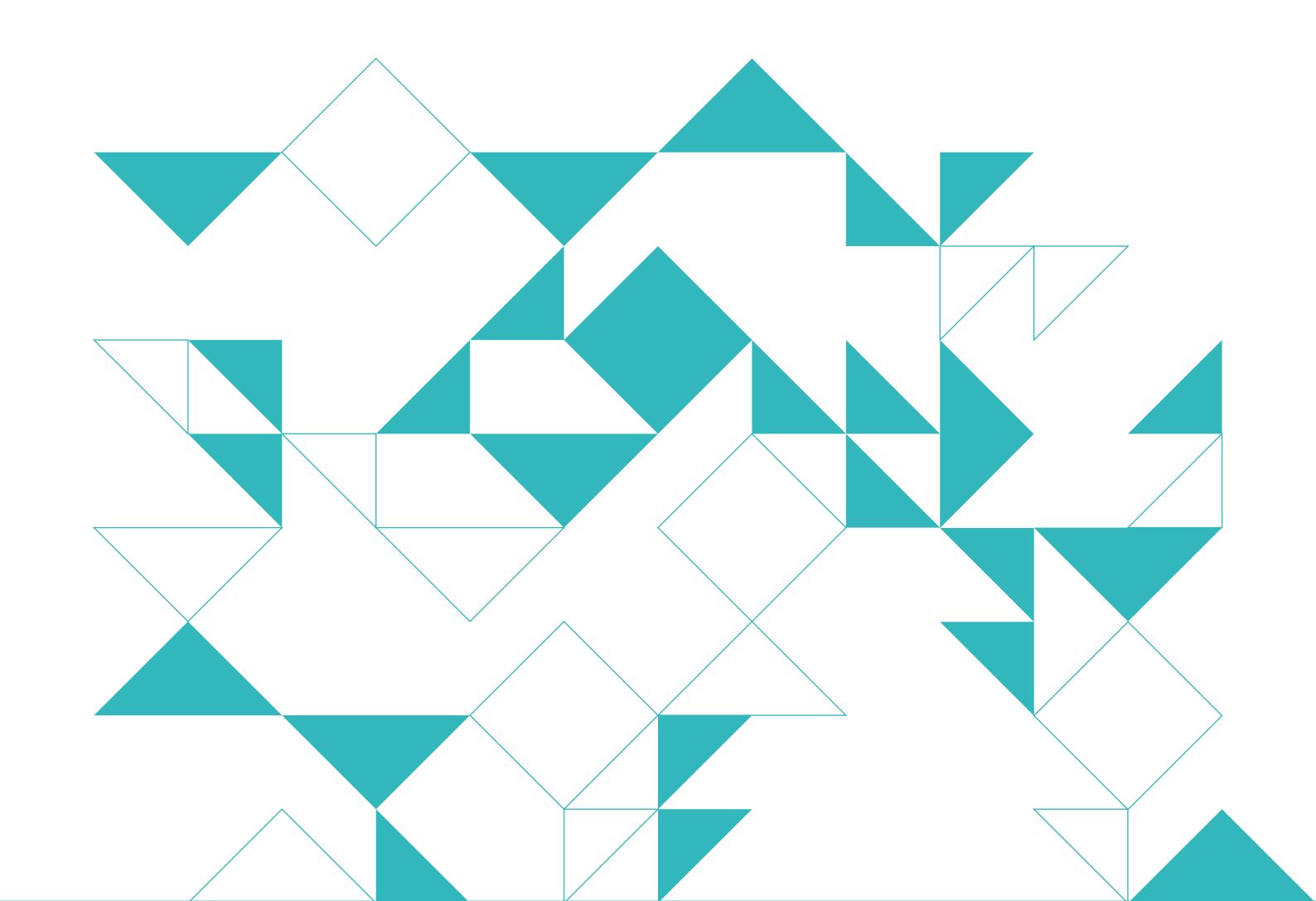
2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(41):2873-926

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 JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart.



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

/bporgbr
bp.org.br