

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**FABRÍCIO VILHENA DE CASTRO SOUZA
LUCAS DE SOUZA GONZAGA
RENAN RODRIGUES DE CAMARGO
VINÍCIUS DE QUEIROZ AGUIAR**

**FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO PARA MUTAÇÕES NOS GENES
BRCA1/2 E SUA APLICABILIDADE NO BRASIL**

**VOLTA REDONDA
2021**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO PARA MUTAÇÕES NOS GENES
BRCA1/2 E SUA APLICABILIDADE NO BRASIL**

Artigo apresentado ao módulo VIII do curso de medicina do UniFOA como parte dos requisitos para construção do Portfólio.

Alunos:

Fabício Vilhena de Castro Souza

Lucas de Souza Gonzaga

Renan Rodrigues de Camargo

Vinícius de Queiroz Aguiar

Orientadora:

Claudia Yamada Utagawa

Coorientadora:

Heloisa Magda Resende

RESUMO

Aproximadamente 10% dos casos de câncer (CA) de mama e de ovário são hereditários, sendo que mutações nos genes BRCA1/2 são responsáveis por cerca de 45% desses casos. O diagnóstico de câncer hereditário impacta no seguimento, tratamento e prognóstico da paciente e de sua família. A realização do teste molecular para detecção das mutações requer o preenchimento dos critérios estabelecidos pela diretriz da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no Brasil. Percebe-se, todavia, dificuldade no reconhecimento e encaminhamento das pacientes de risco para os serviços especializados, devido à complexidade do preenchimento dos critérios e pelo desconhecimento por parte dos médicos. A introdução de ferramentas de avaliação de risco para mutações dos genes BRCA1/2 poderia auxiliar na identificação de portadoras. O objetivo do estudo foi comparar ferramentas disponíveis para a triagem dessas pacientes, considerando se esses instrumentos contemplam os critérios da diretriz da ANS, servindo de instrumento para indicação de testes genéticos no contexto brasileiro. Trata-se de um estudo exploratório, realizado a partir de um algoritmo para a comparação entre os critérios determinados pelas ferramentas e os estabelecidos pela diretriz da ANS. As ferramentas selecionadas foram a Manchester Scoring System (MSS), Referral Screening Tool (RST), Ontario Family History Assessment Tool (Ontario-FHAT), Pedigree Assessment Tool (PAT), Tyrer-Cuzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool (IBIS) e a Seven-Question Family History Screening (FHS-7). A ferramenta RST aparece como a principal alternativa para ser utilizada no contexto brasileiro, visto que possibilita o preenchimento de um maior número de critérios da diretriz da ANS e apresenta maior facilidade para aplicação, seguida pela Ontario-FHAT e a MSS, sendo que as três são aplicadas em papel e são disponibilizadas na língua inglesa.

Palavras-chave: câncer de mama; síndrome hereditária de câncer de mama e ovário; testes genéticos; genes BRCA 1; genes BRCA2.

ABSTRACT

Approximately 10% of cases of breast and ovarian cancer (BC) are hereditary, and mutations in the BRCA1/2 genes are responsible for almost 45% of these cases. The diagnosis of hereditary cancer impacts the follow-up, treatment, and prognosis of the patient and her family. The molecular test to detect mutations requires meeting the criteria established by the guideline of the National Agency for Supplementary Health (ANS) in Brazil. However, there is a perceived difficulty in recognizing and referring patients at risk to specialized services due to the complexity of fulfilling the criteria and the physicians' lack of knowledge. The introduction of risk assessment tools for BRCA1/2 gene mutations could help identify carriers. The aim of this study was to compare available tools for screening these patients, considering whether these tools meet the criteria of the ANS guideline, serving as a tool for indicating genetic testing in the Brazilian context. This is an exploratory study, based on an algorithm for comparison between the criteria determined by the tools and those established by the ANS guideline. The tools selected were the Manchester Scoring System (MSS), Referral Screening Tool (RST), Ontario Family History Assessment Tool (Ontario-FHAT), Pedigree Assessment Tool (PAT), Tyrer-Cruzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool (IBIS) and the Seven-Question Family History Screening (FHS-7). The RST tool appears as the main alternative to be used in the Brazilian context, since it allows the fulfillment of a larger number of criteria of the ANS guideline and is easier to apply, followed by the Ontario-FHAT and the MSS, all three of which are applied on paper and are available in English

Keywords: breast cancer; hereditary breast and ovarian cancer syndrome; genetic testing; BRCA 1 gene; BRCA2 gene.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Algoritmo de avaliação de câncer hereditário por questões chaves ...7

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios ANS (2021) relacionados às questões chaves	8
Quadro 2 – Análise das ferramentas de avaliação do risco para presença de mutação BRCA1/2	10
Quadro 3 – Avaliação dos critérios da ANS preenchidos por ferramenta	12

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 METODOLOGIA	7
3 RESULTADOS.....	10
4 DISCUSSÃO	13
5 CONCLUSÃO	16
6 REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

O câncer (CA) de mama é a neoplasia de maior incidência na população feminina mundial e foi a principal causa de morte por câncer nesse grupo em 2018. Estima-se que o CA de mama será responsável por 24,2% do total de novos casos de câncer.¹ No Brasil, foram previstos 66.280 novos casos de CA de mama para o ano de 2020, com uma incidência de 61,6 casos a cada 100 mil habitantes, representando 29,7% dos cânceres em mulheres no país.² Em contrapartida, o câncer de mama em homens é menos frequente, sendo responsável por, aproximadamente, 0,3% dos casos na população masculina e representando 1% de todos os casos de CA de mama na população norte americana.³

O CA de ovário possui uma incidência menor na população mundial, quando comparado ao CA de mama, representando 1,6% do total de novos casos previsto no mundo, entretanto sua mortalidade é significativamente maior que no câncer de mama.¹ De acordo com o Bray et al.,¹ foram previstos 295.414 novos casos no ano de 2018 e 184.799 mortes em decorrência da neoplasia maligna de ovário no mundo,¹ ou seja, uma letalidade de aproximadamente 62%, enquanto para o CA de mama essa taxa é de aproximadamente 30%.¹ A alta mortalidade pode ser explicada devido ao fato de que a maioria dos diagnósticos é realizada em estágio avançado da doença, quando a letalidade é maior.⁴

Todo o câncer é uma doença genética e decorre de mutações em genes que controlam a proliferação celular, em geral de células somáticas. Estimam-se, entretanto, que cerca de 10% dos cânceres de mama e ovário são hereditários, ocasionados por mutações gênicas em células germinativas levando a carcinogênese, podendo ser transmitidas dentro de um grupo com certo grau de parentesco, por meio de uma transmissão vertical.^{5, 6} Outros fatores, tais como meio ambiente, etnia, subtipo do tumor e idade de diagnóstico, também são importantes para a etiopatogenia e prognóstico, levando ao entendimento de que o câncer é uma doença multifatorial e com diversas variáveis a serem consideradas.^{7,8}

No tocante genético da doença, as mutações nos genes BRCA1, BRCA2, CHECK2, MUTYH, PALB2 e ATM são responsáveis por 72,9% dos casos de câncer de mama e ovário hereditários,⁹ sendo que os genes BRCA1 e BRCA2 compreendem

44,6% destes.¹⁰ Além disso, as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão associadas também, ao desenvolvimento de CA de pâncreas, próstata e melanoma.¹¹

Os genes BRCA1 e BRCA2 desempenham funções essenciais em diferentes processos celulares, incluindo o reparo de lesões no DNA, ativação e regulação transcricional, além do controle do ciclo celular, da proliferação e diferenciação celular, sendo classificados como genes supressores de tumor.¹² As deficiências funcionais devido às mutações nos genes que comprometem o reparo do DNA, prejudicam a estabilidade do material genético e a apoptose da célula danificada, podendo levar à permanência dessas mutações nas células-filhas.¹³ Dessa forma, quando mutados, tais genes estão diretamente ligados a uma maior susceptibilidade ao câncer de mama e ovário.¹²

As descobertas das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 nas mulheres com susceptibilidade para o CA de mama e ovário, nos anos 90, gerou a possibilidade de uma abordagem individualizada para a prevenção secundária do CA, que visa o diagnóstico precoce da doença^{14,15}. O sucesso dessa iniciativa também está associado à possibilidade de oferecer um protocolo de rastreio para as pacientes de risco e intervenções profiláticas, quando indicadas, como mastectomia e ooforectomia, ou medicamentos que poderiam reduzir a chance do surgimento da doença.¹⁶⁻¹⁸

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) especifica em suas Diretrizes os critérios necessários para a qualificação, ou não, da paciente com história de CA de mama e/ou ovário para a realização do teste molecular.¹⁹ Os critérios definidos pelo Rol são voltados apenas para a saúde suplementar, não sendo aplicados para o Sistema Único de Saúde (SUS).¹⁹

Verifica-se, entretanto, dificuldade no reconhecimento e encaminhamento das pacientes de risco para os serviços especializados, decorrente tanto da complexidade do preenchimento dos critérios impostos pelas Diretrizes como pelo desconhecimento por parte dos médicos acerca desses critérios.^{19,20}

Uma forma de auxiliar os médicos nesse reconhecimento poderia ser a utilização de ferramentas que permitam o rastreio. Existem diversas ferramentas de avaliação de risco para presença de mutação dos genes BRCA1/2 em pacientes disponibilizadas e já validadas para médicos generalistas.²¹ Essas ferramentas avaliam o risco a partir de perguntas pré-definidas, com as respostas sendo pontuadas para determinar a necessidade de avaliação de um especialista.²¹

Dessa forma, o objetivo do estudo foi comparar ferramentas disponíveis para médicos não especialistas para a triagem de pacientes com risco de serem portadoras das mutações nos genes BRCA1/2, considerando se essas ferramentas contemplam os critérios da diretriz da ANS, servindo de instrumento para indicação de testes genéticos no contexto brasileiro.

2 METODOLOGIA

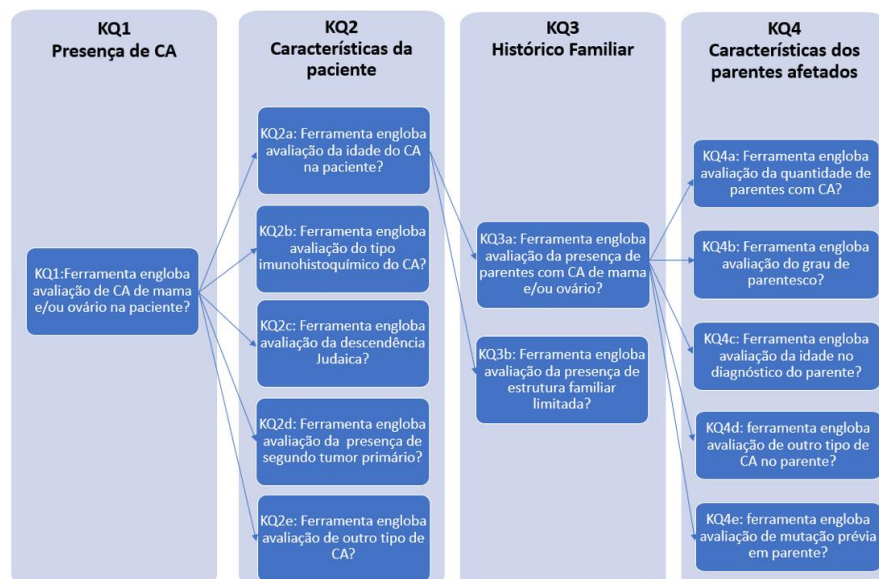
Trata-se de um estudo exploratório, realizado a partir da comparação entre os critérios determinados por ferramentas de avaliação de risco para mutações nos genes BRCA1/2 e os estabelecidos pela diretriz da ANS (2021) para realização de teste genético, com o objetivo de determinar a aplicabilidade de tais ferramentas para o preenchimento dos critérios da diretriz.

As ferramentas de avaliação de risco escolhidas no presente estudo foram as recomendadas pelo *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) como ferramentas de utilização pelo não especialista para identificação de indivíduos com alta probabilidade de serem portadores de mutações nos genes BRCA1/2.²¹

A comparação foi realizada a partir de um algoritmo elaborado pelos autores baseado em questões-chaves (*key-questions*, em inglês), fundamentados pelo estudo de Nelson et al.²¹ (Figura 1). O algoritmo teve a finalidade de avaliar se as perguntas utilizadas pelas ferramentas selecionadas possibilitavam o preenchimento dos critérios para realização do teste genético.

O algoritmo estabelece treze questões chaves que englobam os critérios determinados pela ANS (2021) e, através delas, avalia, de forma individualizada, se as ferramentas podem ser aplicadas na diretriz.

Figura 1. Algoritmo de avaliação de câncer hereditário por questões chaves



Fonte: os autores

O quadro 1 relaciona as questões-chaves a serem respondidas para o preenchimento de cada critério estabelecido pela ANS (2021).

Quadro 1. Critérios ANS (2021) relacionados às questões chaves

Critérios ANS	Questões-Chaves
1ª: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 35 anos	KQ1 + KQ2a
1ªbl: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 50 anos e um segundo tumor primário da mama	KQ1 + KQ2a + KQ2d
1ªbll: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 50 anos e ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e/ou ovário	KQ1 + KQ2a + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1ªc: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 60 anos se câncer de mama triplo negativo	KQ1 + KQ2a + KQ2b
1ªdl: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama feminino em idade ≤ 50 anos	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b + KQ4c
1ªdll: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama masculino em qualquer idade	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1ªdIII: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de ovário em qualquer idade	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1ªdIV: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama em qualquer idade	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1ªdV: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de pâncreas ou próstata (escore de Gleason > 7) em qualquer idade	KQ1 + KQ4a + KQ4b + KQ4d
2ª: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário (tumor epitelial) em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1
3ª: cobertura obrigatória para homens com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1
4ª: cobertura obrigatória para pacientes com câncer de pâncreas e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade	KQ2e + KQ4a + KQ4b + KQ4d
5ª cobertura obrigatória para pacientes com câncer de próstata (escore de Gleason ≥ 7) e ≥ 2 familiares de 1º, 2º e 3º graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade	KQ2e + KQ4a + KQ4b + KQ4d
6ªa: cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi com câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1 + KQ2c

6°b: cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi com câncer de ovário em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1 + KQ2c
6°c: cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi com câncer de pâncreas em qualquer idade e ≥ 1 familiar 1°, 2° e 3° graus com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata (escore Gleason ≥ 7)	KQ2c + KQ2e + KQ3a + KQ4a + KQ4b + KQ4d
7°: cobertura obrigatória para pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados ou não com câncer, independente do sexo, quando houver mutação deletéria em BRCA1 ou BRCA2 em familiar de 1°, 2° e 3° graus	KQ4e
8°: cobertura obrigatória para indivíduos com câncer de mama isolado, que tenham estrutura familiar limitada. Estrutura familiar limitada é a ausência, em pelo menos um dos ramos (materno ou paterno) da família, de pelo menos 2 mulheres familiares de 1°, 2° e 3° graus que tenha vivido além dos 45 de idade no momento da avaliação. Incluem-se nesta descrição indivíduos que desconhecem dados de sua família biológica	KQ1 + KQ3b
9°: cobertura obrigatória para indivíduos com câncer de mama, mas com estrutura familiar limitada (ausência de 2 familiares de 1°, 2° ou 3° graus do sexo feminino em uma das linhagens – materna ou paterna - que tenha vivido além dos 45 anos de idade).	KQ1 + KQ3b

Fonte: os autores

3 RESULTADOS

Das sete ferramentas de avaliação de risco recomendadas pelo *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), para identificação de indivíduos com alta probabilidade de serem portadores de mutações nos genes BRCA1/2 foram selecionadas seis para o presente estudo. As ferramentas selecionadas foram a *Manchester Scoring System* (MSS),^{22,23} *Referral Screening Tool* (RST),²⁴ *Ontario Family History Assessment Tool* (Ontario-FHAT),²⁵ *Pedigree Assessment Tool* (PAT),²⁶ *Tyrer-Cruzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool* (IBIS)²³ e a *Seven-Question Family History Screening* (FHS-7).²⁷ A ferramenta BRCAPRO²³ foi excluída, por não ser disponível gratuitamente, o que dificultou seu acesso e utilização.

O quadro 2 apresenta o resultado de cada ferramenta enfocando a linguagem utilizada, o formato de aplicação do questionário (*software* ou em papel), a pontuação, a sensibilidade e a especificidade das ferramentas. Além disso, estão dispostos os dados coletados da história pessoal da paciente e dados familiares relacionados à síndrome do câncer de mama e ovários hereditários.

Quadro 2. Análise das ferramentas de avaliação do risco para a presença de mutação BRCA1/2

	FHS-7	IBIS	MSS	ONTARIO-FHAT	PAT	RST
<i>Língua</i>	Inglês, português	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês
<i>Aplicação</i>	Papel	<i>Software</i>	Papel	Papel	<i>Software</i>	Papel
<i>Questionário</i>	7 perguntas	12 perguntas	5 perguntas	7 perguntas	5 perguntas	13 perguntas
<i>História Pessoal</i>	-	História ginecológica e de CA de ovário	-	-	-	História de CA
<i>Ancestralidade</i>	-	Judeu Asquenazes	-	-	Judeu Asquenazes	Descendência Judaica
<i>História Familiar</i>	Parentes de 1º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau

<i>Dados coletados sobre câncer na família</i>	Tipo de CA (Mama, ovário e colorretal) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Quantidade de parentes afetados	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Presença de mutação	Tipo de CA (Mama, ovário, pâncreas e próstata) Sexo do familiar Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama, ovário, próstata e colorretal) Grau de parentesco Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Quantidade de parentes com CA
<i>Pontuação</i>	Referenciar se ≥ 1 ponto	Cálculo estatístico	Pontuação ≥ 10 indica probabilidade $> 10\%$ de mutação	Referenciar se ≥ 10 pontos	Referenciar se ≥ 8 pontos	Referenciar se ≥ 2 pontos
<i>População testada</i>	População sem história de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário	População com história familiar de CA de mama e ovário	População com história familiar de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário
<i>Sensibilidade</i>	88%	77%	58-93%	91-94%	95,9%	81,2%
<i>Especificidade</i>	56%	56,5%	33-71%	15-51%	20,1%	91,9%

Fonte: os autores

Todas as ferramentas foram testadas e validadas em populações. A FHS-7 é a única ferramenta desenvolvida no Brasil e foi usada para avaliar 9218 mulheres sem diagnóstico prévio de CA atendidas em clínicas de atenção primária no estado do Rio Grande do Sul, Brasil.²⁷

A IBIS foi testada em 7352 famílias do consórcio alemão de CA de mama e ovário hereditário e, também, em 2189 no Canadá e Reino Unido, com histórico de mutações desconhecido.²³ Na MSS, 3302 famílias com histórico de CA foram avaliadas no Reino Unido e no Canadá.^{22,23} A Ontario-FHAT foi avaliada em 3750 famílias com histórico de CA no Canadá e nos EUA. Na PAT, 3906 mulheres sem diagnóstico de CA de mama e que estavam realizando mamografia para rastreamento foram avaliadas,²⁵ assim como, 2464 mulheres com as mesmas características foram avaliadas com a RST.²⁴

O quadro 3 apresenta a análise das questões chaves respondidas de cada ferramenta que atenderiam ou não aos critérios estabelecidos pela ANS.

Quadro 3. Avaliação dos critérios da ANS preenchidos por ferramenta

FERRAMENTAS	QUESTÕES CHAVES													CRITÉRIOS ANS
	KQ 1	KQ2 a	KQ 2b	KQ 2c	KQ 2d	KQ 2e	KQ 3a	KQ 3b	KQ 4a	KQ 4b	KQ 4c	KQ 4d	KQ 4e	
MSS	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	-
RST	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	1a, 1bII, 1c, 1dI, 1dII, 1dIII, 1dIV, 2, 3, 6a, 6b
Ontario - FHAT	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	-
PAT	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	-
IBIS	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	S	7
FHS-7	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	N	N	-

S: Sim; N: Não. Fonte: os autores

4 DISCUSSÃO

Os testes moleculares estão disponíveis no país somente para indivíduos que possuem acesso ao sistema de saúde complementar, significando 24% da população brasileira, e preenchem os critérios estabelecidos pela ANS.^{19,28} Apesar da disponibilidade da avaliação molecular para essa parcela da população, boa parte dos médicos não especialistas desconhecem os critérios para realização do teste e, ainda, não são capazes de identificar e referenciar pacientes com risco de serem portadores de mutações genéticas.^{29,30} Alberty-Oller et al.,³¹ verificaram que até 91% dos pacientes que poderiam realizar o teste genético, por apresentar critérios familiares, não foram referenciados aos serviços especializados. Dessa forma, a utilização de ferramentas de fácil acesso e baixa complexidade de preenchimento poderiam ser uma forma mais simples e prática de avaliar o risco de cada paciente por um médico não geneticista, possibilitando uma melhor conduta para a paciente.

No presente estudo, verificou-se que a aplicação das ferramentas avaliadas pode ser feita por meio físico, como papel, ou por *software* de computador, a partir dos sítios eletrônicos de cada plataforma, sendo a IBIS e a PAT aplicadas por meio eletrônico e as demais, aplicadas com a utilização de uma folha impressa com as perguntas. Frente ao cenário da saúde brasileira, que apresenta baixo grau de implementação de tecnologias de informação e comunicação (TICs),³² a utilização de uma ferramenta com *software* para computador e que não apresenta aplicativo para smartphone, poderia ser um empecilho para os profissionais. Nesse sentido, as ferramentas aplicadas com papel e caneta, como a RST, MSS, Ontario-FHAT e FHS-7, parecem mais adequadas para utilização no contexto brasileiro sem acesso às TICs.

Outra questão relevante é que a única ferramenta que é disponibilizada em língua inglesa e portuguesa é a FHS-7. Todas as outras ferramentas são em inglês, o que pode ser uma barreira para a utilização no país.

Em relação à facilidade de aplicação, as ferramentas eletrônicas IBIS e PAT possuem, respectivamente, 12 e 5 perguntas. Na IBIS, as 10 primeiras perguntas são destinadas apenas para a história pessoal da paciente e duas, para histórico familiar, sendo que para cada membro da família elas se desdobram em novas perguntas. Na PAT, as cinco perguntas devem ser respondidas para cada familiar avaliado, o que pode transformar um baixo número de perguntas em uma avaliação mais extensa.

Isso pode dificultar o uso do formulário, uma vez que os profissionais, muitas vezes, podem não ter tempo para preencher todos os dados e conhecimento para utilizar *softwares* de computador, podendo ser uma barreira para tais ferramentas.³³

Pelos critérios da ANS, mulheres que não têm câncer de mama ou ovário não estão incluídas no rol de procedimentos para a realização de teste molecular, a não ser que tenham um parente (1º, 2º ou 3º grau) com mutação conhecida relacionada ao câncer hereditário.¹⁹ A RST é a única que leva em consideração a presença ou não de CA mama na paciente como critério de pontuação. As demais ferramentas não consideram esse dado pessoal para pontuação, mas permitem sua utilização em pacientes com histórico pessoal de CA de mama. A ferramenta RST também foi a que mais atendeu aos critérios da ANS para realização do teste molecular entre todas as analisadas, visto que, possibilita o preenchimento de 11 dos 18 critérios estabelecidos, conforme o quadro 3. Ainda no contexto de pacientes com história pessoal de CA de mama, as ferramentas MSS e Ontario-FHAT permitem o preenchimento de seis critérios e a PAT e FHS-7 de cinco.

A ferramenta IBIS é comumente utilizada para o rastreamento em diversos países,³⁴ porém, como ela não é voltada para rastreamento em pacientes com diagnóstico de CA de mama, não permite o preenchimento dos critérios estabelecidos pela ANS, com exceção do critério 7, que avalia a presença de mutações prévias em familiares independente da história pessoal da paciente.

Em populações de judeus Ashkenazi, existem três mutações fundadoras nos genes BRCA1/2 comuns, com uma frequência de 2,5% de ser portador, maior que na população geral, o que faz com que a incidência de CA de mama e ovário seja maior em tal população.³⁵ De acordo com o último censo demográfico existem aproximadamente 107 mil judeus residentes no país, com a maior concentração no estado de São Paulo (47,56%), seguido do estado do Rio de Janeiro (22,78%).³⁶ Nesse contexto, a avaliação da descendência judaica torna-se importante para a atenção básica principalmente no eixo Rio de Janeiro e São Paulo, sendo que as ferramentas IBIS, PAT e RST possibilitam tal avaliação.

Em relação a outros tipos de câncer associado à síndrome de CA de mama e ovário hereditário, os critérios da ANS estabelecem que pacientes com CA de pâncreas e, também, homens com CA de próstata, devem realizar o teste molecular quando apresentarem história familiar de CA de mama, ovário, pâncreas ou próstata.¹⁹ Nenhuma das ferramentas, entretanto, contemplam tais critérios visto que foram

desenvolvidas para pacientes com CA mama e ovário, mas não de pâncreas e próstata.

O critério 1dV da ANS permite a realização do teste molecular em mulheres com CA de mama associado a presença de dois ou mais parentes com CA de pâncreas ou próstata. Nesse quesito, somente as ferramentas Ontario-FHAT e MSS propiciam a avaliação da presença de CA em tais órgãos em parentes, o que possibilitaria o preenchimento desse critério.

Ademais, os critérios da ANS relacionados a presença de um segundo tumor primário na mama e estrutura familiar limitada (1b1 e 8) não são avaliados em nenhuma das ferramentas. A estrutura familiar limitada foi relacionada a um aumento de risco 2,8 vezes maior da paciente ser portadora das mutações.¹⁸

Em relação à sensibilidade das ferramentas, os estudos na literatura demonstraram que a PAT, a Ontario-FHAT, a FHS-7 e a RST, apresentam uma maior sensibilidade comparadas às outras ferramentas, sendo a RST, a única que apresenta especificidade maior do que 90%.

O estudo apresenta algumas limitações. O estudo avaliou apenas ferramentas disponíveis de forma gratuita, o que excluiu algumas ferramentas validadas para utilização em outros países como a BRCAPRO²³.

Um ponto importante a se ressaltar é que, como as diretrizes da ANS só permitem a realização de teste molecular em pacientes com história pessoal de câncer ou em pessoas sem câncer, mas com mutações diagnosticadas na família, um grupo grande de pacientes deixa de ser rastreada, como por exemplo, pessoas sem câncer, mas com histórico familiar sugestiva.¹⁹ Isso, portanto, impacta na análise das ferramentas frente à sua aplicabilidade para o atendimento da diretriz da ANS.

Outra questão é que as ferramentas possibilitariam o encaminhamento da paciente para AG antes da realização de um teste molecular. O AG é um processo essencial na abordagem dos indivíduos com risco genético, sendo dividido em aconselhamento pré e pós teste genético.^{37,38} Durante o AG pré-teste, a paciente é avaliada sobre a necessidade de realizar o teste genético para as mutações, a partir do preenchimento dos critérios impostos pela diretriz da ANS,¹⁹ e deve ser orientada quanto aos benefícios e limitações do teste genético, enquanto no AG pós-teste, ocorre a interpretação dos resultados e discussão das possíveis abordagens terapêuticas disponíveis.^{37,38}

5 CONCLUSÃO

O estudo mostrou que dentre as ferramentas disponíveis para avaliação de risco para mutações BRCA1/2 em pacientes, a RST possibilita o preenchimento do maior número de critérios da diretriz da ANS, seguida da MSS e Ontario-FHAT, inclusive no aspecto de facilidade de aplicação da ferramenta, podendo serem utilizadas no contexto brasileiro. A RST é um instrumento com boa sensibilidade e especificidade para o rastreio.

A MSS e a Ontario-FHAT são as únicas que avaliam outros tipos de cânceres nos familiares como risco genético, além de mama e ovário, relacionados aos genes BRCA1/2. Para pacientes de origem judaica, a RST parece mais adequada dentre as três ferramentas, por ser a única que leva em consideração esse dado.

A FHS-7, apesar de preencher apenas cinco critérios, poderia ser também uma opção mais bem adaptada para o cenário brasileiro, uma vez que foi desenvolvida para essa finalidade e é em língua portuguesa.

6 REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 [acesso em 12 dez. 2019];68(6):394–424. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
2. Brasil. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2019 [acesso em 04 maio 2020]. 122 p. Disponível em: http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2019 [acesso em 01 maio 2020]. 834 p. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 [acesso em 10 ago. 2020.];67(1):7–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/>.
5. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer.* 2019 [acesso em 17 fev. 2020];19(1):535. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5756-4>.
6. Garber JE, Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *J Clin Oncol.* 2005 [acesso em 05 mar. 2020];23(2):276–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15637391>.
7. Dantas ÉLR, Lima Sá FH, Carvalho SM de F, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genetics of Hereditary Cancer. *Rev bras cancerol.* 2009 [acesso em 19 fev. 2020];55(3):263–9. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/67_revisao_literatura1.pdf.
8. Lax SF. Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. *Pathologe.* 2017 [acesso em 17 fev. 2019];38(3):149–55. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00292-017-0298-5>.
9. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015 [acesso em 12 fev. 2020];26(7):1291–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478970/>.

10. Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet.* 2013 [acesso em 10 jan. 2020];132(8):845–63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552954>.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic. NCCN website. 2021 [acesso em 20 ago. 2021]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
11. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer.* 2019 [acesso em 21 fev. 2020]; 10(9):2109-2127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548160/>.
13. Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev bras cancerol.* 2005 [acesso em 20 fev. 2020];51(4):325–30 Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf.
14. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin.* 2011 [acesso em 05 mar. 2020];61(5):327–59. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346864/pdf/nihms350241.pdf>.
15. Guo F, Scholl M, Fuchs EL, Berenson AB, Kuo Y. *BRCA* testing in unaffected young women in the United States, 2006-2017. *Cancer.* 2020 [acesso em 10 fev. 2020];126(2):337–43 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31568561>.
16. Metcalfe KA, Snyder C, Seidel J, Hanna D, Lynch HT, Narod S. The use of preventive measures among healthy women who carry a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Fam Cancer.* 2005 [acesso em 10 jan. 2020];4(2):97–103. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951959>.
17. Narod SA, Foulkes WD. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2004 [acesso em 12 jan. 2020];4(9):665–76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15343273>.
18. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, et al. Limited Family Structure and *BRCA* Gene Mutation Status in Single Cases of Breast Cancer. *JAMA.* 2007 [acesso em 05 mar. 2020];297(23):2587–95. Disponível em: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/13/2/654.full.pdf>.
19. Brasil. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021. Brasília (DF): Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); 2021 [acesso em 10 ago. 2019]. 151 p. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf.

20. Bellcross CA, Kolor K, Goddard KAB, Coates RJ, Reyes M, Khoury MJ. Awareness and Utilization of BRCA1/2 Testing Among U.S. Primary Care Physicians. *Am J Prev Med.* 2011 [acesso em 10 dez. 2019];40(1):61–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146769>.
21. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2019 [acesso em 17 jul. 2020];322(7):666–85. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2748514>.
22. Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, et al. Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer: Validation of the MSS. *Int J Cancer.* 2014 [acesso em 31 mar. 2021];135(10):2352–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700448/>.
23. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, Evans DG, Shenton A, Eeles R, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet.* 2008 [acesso em 31 mar. 2021];45(7):425–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413374/>.
24. Bellcross CA, Lemke AA, Pape LS, Tess AL, Meisner LT. Evaluation of a breast/ovarian cancer genetics referral screening tool in a mammography population. *Genet Med.* 2009 [acesso em 31 mar. 2021];11(11):783–9. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/19752737>.
25. Gilpin C, Carson N, Hunter A. A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center: Family history assessment in breast cancer. *Clin Genet.* 2000 [acesso em 31 mar. 2021];58(4):299–308. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11076055/>.
26. Hoskins KF, Zwaagstra A, Ranz M. Validation of a tool for identifying women at high risk for hereditary breast cancer in population-based screening. *Cancer.* 2006 [acesso em 31 mar. 2021];107(8):1769–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967460/>.
27. Ashton-Prolla P, Giacomazzi J, Schmidt AV, Roth FL, Palmero EI, Kalakun L, et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. *BMC Cancer.* 2009 [acesso em 31 mar. 2021];9(283):1–9. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-9-283>.

28. Dados gerais [Internet]. Agência Nacional de Saúde Suplementar. [acesso em 10 ago. 2021]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index.php/aans/quem-somos/227-dados-gerais>
29. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla P. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2020 [acesso em 10 ago. 2021];(6):439–52. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.19.00170>
30. Sandoval RL, Leite ACR, Barbalho DM, Assad DX, Barroso R, Polidório N, et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. *PLoS ONE*. 2021 [acesso em 10 ago. 2021];16(2):e0247363. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247363>
31. Albery-Oller JJ, Weltz S, Santos A, Pisapati K, Ru M, Weltz C, et al. Adherence to NCCN Guidelines for Genetic Testing in Breast Cancer Patients: Who Are We Missing? *Ann Surg Oncol*. 2021 [acesso em 10 ago. 2021];28(1):281–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918176/>
32. Santos A de F dos, Fonseca Sobrinho D, Araujo LL, Procópio C da SD, Lopes ÉAS, Lima AM de LD de, et al. Incorporação de Tecnologias de Informação e Comunicação e qualidade na atenção básica em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2017 [acesso em 10 ago. 2021];33(5). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000505003&lng=pt&tlng=pt
33. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015 [acesso em 10 ago. 2021];17(1):70–87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25394175/>
34. Terry MB, Liao Y, Whittemore AS, Leoce N, Buchsbaum R, Zeinomar N, et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. *Lancet Oncol*. 2019 [acesso em 10 ago. 2021];20(4):504–17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799262/>
35. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The Risk of Cancer Associated with Specific Mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997 [acesso em 10 ago. 2021];336(20):1401–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145676/>
36. Censo [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [acesso em 10 ago. 2021]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pesquisa/23/22107?localidade1=35&localidade2=43>

37. McCuaig JM, Stockley TL, Shaw P, Fung-Kee-Fung M, Altman AD, Bentley J, et al. Evolution of genetic assessment for BRCA-associated gynaecologic malignancies: a Canadian multisociety roadmap. *J Med Genet.* 2018 [acesso em 10 jul. 2021];55(9):571–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552954>.
38. Walsh MF, Nathanson KL, Couch FJ, Offit K. Genomic Biomarkers for Breast Cancer Risk. Stearns V, organizador. *Adv Exp Med Biol.* 2016 [acesso em 10 jul. 2021];882:1–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987529/>.