

Natalia Campacci

**RASTREAMENTO POPULACIONAL DE FAMÍLIAS COM PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA
AO CÂNCER DE MAMA E/OU COLORRETAL**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação da Fundação
PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof^ª Dr^ª Edenir Inêz Palmero

Barretos, SP

2013

Natalia Campacci

**RASTREAMENTO POPULACIONAL DE FAMÍLIAS COM PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA
AO CÂNCER DE MAMA E/OU COLORRETAL**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação da Fundação
PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos
para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof^a Dr^a Edenir Inêz Palmero

Barretos, SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Marcos Davidson Muniz Fernandes
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

C186r Campacci, Natalia.
Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal. / Natalia Campacci. - Barretos, SP 2013.

165f. : il.

Orientadora: Dra. Edenir Inêz Palmero.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2013.

1. Oncogenética. 2. Aconselhamento genético. 3. Câncer hereditário. 4. Câncer de mama. 5. Câncer colorretal. I. Autor. II. Palmero, Edenir Inêz. III. Título.

CDD 616.99449

FOLHA DE APROVAÇÃO

Natalia Campacci

Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 09/08/2013

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Benedito Mauro Rossi

Instituição: Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos

Prof.^a Dra. Patricia Ashton-Prolla

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof.^a Dra. Milena Jorge Simões Flória Lima Santos

Instituição: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Prof.^a Dra. Edenir Inêz Palmero

Orientadora

Prof.^a Dra. Denise Peixoto Guimarães

Presidente da Banca Examinadora

“Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas, não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos”.

“Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.”

DEDICATÓRIA

Dedico à todas as mulheres que abriram seus livros de história familiar de câncer para que um dia, assim espero, as histórias sejam contadas de maneira diferente.

Dedico a todas as pessoas que trabalharam muito e fizeram essa máquina de idéias engrenar não desistindo dela, mesmo sendo uma máquina cheia de planos um tanto quanto mirabolantes com “n” gigantescos, dificuldades com auxílio de planos “B”, “C” ... “Z” mas que graças a todas essas pessoas, eles deram certo.

Dedico às pessoas que compreenderam minha ausência, minhas oscilações de humor e, mesmo assim ficaram ao meu lado. Em especial Thiago Ramos Camargo, Edenir Inêz Palmero, Maria Cecília Maricato Campacci, Ithamar Clóvis Campacci Júnior e Lucas Campacci.

AGRADECIMENTOS

Em meio a tantos conflitos cheguei a Barretos e me deparei em um mundo diferente: cheio de realidades desconhecidas que pareciam estar muito erradas, mas, me jogou em uma estrada certa que me conduziu a uma copa de café onde conheci minha mentora científica Edenir Inêz Palmero.

A ela agradeço por ter confiado e acreditado em mim, em meio a tantos empasses no decorrer desses dois anos. Tudo o que acontece em nossa vida nos marca e, trabalhar como trabalhamos deixou uma marca muito colorida, como nenhuma outra. Aprendi a ter força de vontade com todos os exemplos diários recebidos de minha orientadora. A força, a coragem de ser pesquisadora, orientadora, mãe tudo ao mesmo tempo é digno de reverência, já que todas as suas ações são feitas com maestria. Hoje é uma marca de exemplo que tenho para levar. Espero ter deixado marcas boas e que possamos no futuro colorir novas experiências. Muito obrigada por me mostrar um mundo novo, cheio de possibilidades.

Agradeço muito, com uma força jamais conhecida, ao Thiago Ramos Camargo que foi o melhor companheiro do mundo! Obrigada pelas noites em claro, pelas palavras de carinho, pelo esforço e dedicação para comigo e para com esse trabalho tão importante para mim. Sem você e sem seus maravilhosos cafés com pudim na madrugada, isso não seria possível. Obrigada por ficar ao meu lado mesmo que em silêncio nos momentos de angústia, tristeza, desespero e mau humor não deixando que eu desistisse de acreditar em mim. Obrigada por me fazer vivenciar o real significado do que é companherismo.

Muito obrigada a toda a minha família que compreendeu minhas ligações de ansiedade, minhas breves conversas e principalmente minha ausência. Em especial a minha mãe, Maria Cecília que apesar de tudo me recebia com sorrisos de estímulo me dando forças para continuar, ao meu pai Ithamar Júnior que com as poucas palavras expressava sábios conselhos de conforto e ao meu irmão Lucas, que teve em muitas situações, lidar sozinho com seu crescimento, compreendendo que nem sempre eu poderia estar ao seu lado.

Obrigada aos meus avós, Ithamar Campacci, Nita Campacci, Antônio Maricato e Mara Maricato, pelo carinho, pelos abraços e olhares confortantes cheios de confiança.

Agradeço muito a Sandra Regina Campacci, Ana Lúcia Maricato Basci, Carmen Silvia Maricato, Ana Carolina Maricato Basci pelas orações, palavras de estímulo e por nunca descreditarem em mim!

Obrigada a minha companheira, Belinha, que muitas vezes ficou sem brincar com sua bolinha e ficou deitada ao meu lado me transmitindo uma enorme sensação de conforto com sua companhia.

Agradeço muito às minhas amigas, mais conhecidas como o Eixo Orgulho – Ana, Bruna (Corote), Carolina (Carolzinha), Heloisa (Helô), Sabrina (Sá), Silvana (Prô), que desde a faculdade nunca deixaram de me estimular a acreditar em mim!

Obrigada aos meus amigos que estiveram por perto quando precisei e me compreenderam quando me afastei. Em especial a Clau Fragelli, Flávia Coltri Eguchi, Adriana Cruvinel Carloni, Renato José da Silva, Letícia Yamane, Ana Carolina Laus e Gabriel Luís Augusto.

À toda equipe do NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador). Em especial ao meu chefe, José Huberto Fregnani que me apoiou a realizar esse projeto e compreendeu o quão era importante essa etapa em minha vida. Para todos os Coordenadores e Assistentes de Projetos que foram incrivelmente amigos me auxiliando com meu trabalho e respeitando meu silêncio e desespero que as vezes tomava conta de nossa sala.

Muito obrigada a toda a equipe de confecção de banco de dados do NAP que sem eles nada estaria pronto! Em especial aos responsáveis pelas análises Cleyton, estatístico que em horas vagas foi, e continua sendo, meu super amigo me auxiliando a organizar idéias e a acreditar que a vida ainda pode ser um lindo musical! E também, a Rossana, epidemiologista, que aos “quarenta e cinco minutos do segundo tempo” me deu uma grande ajuda com algumas análises.

Agradeço em especial a todas as mulheres que disponibilizaram de seu tempo para contar um pouco de sua história e abrir seus corações, muitas vezes angustiados.

Agradeço a toda essa obra de vida, que não foi ao acaso, pois tenho certeza que todo o esforço realizado poderá modificar algumas histórias nos futuro.

“(...)hoje eu caibo nesse mesmo corpo que já coube
na minha mãe, na minha avó e antes delas minha
tataravó e, antes delas um milhão de gerações distantes,
dentro de mim(...)”

Arnaldo Antunes

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer – aspectos gerais	1
1.1.1	Fatores de risco para o câncer	2
1.2	Câncer Hereditário	4
1.2.1	Conceitos e epidemiologia	4
1.2.2	Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer	5
1.2.2.1	Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário	6
1.2.2.2	Outras síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama	8
1.2.2.2.1	Síndrome de Li-Fraumeni	8
1.2.2.2.2	Síndrome de Cowden	11
1.2.2.2.3	Síndrome de Sethre-Chotzen	12
1.2.2.3	Síndromes de Prediposição Hereditária ao câncer de Mama e câncer Colorretal	12
1.2.2.4	Síndromes de predisposição hereditária ao câncer colorretal	13
1.2.2.4.1	Síndrome de Lynch	13
1.2.2.4.2	Polipose Adenomatosa Familiar	16
1.2.2.4.3	Síndrome de Peutz-Jeghers	17
1.2.2.5	Câncer Gástrico Difuso Hereditário	18
1.3	Realidade nacional	19
1.4	O Hospital de Câncer de Barretos	21
1.4.1	O desenvolvimento do departamento de Oncogenética no Hospital de Câncer de Barretos/Fundação Pio XI	23
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	26

3.1	Objetivo Geral	26
3.2	Objetivos Específicos	26
4	METODOLOGIA	27
4.1	Estratégia de investigação e delineamento do estudo	27
4.2	Critérios de inclusão e exclusão	34
4.3	Análises estatísticas	34
4.4	Aspectos éticos	35
5	RESULTADOS	36
5.1	Aplicação do Questionário de Rastreamento Primário	37
5.1.1	Sensibilidade e Especificidade	43
5.2	Aplicação do Questionário de Rastreamento Secundário	44
5.2.1	Validação das abordagens utilizadas	47
5.2.1.1	Questionários Aplicados por Telefone	47
5.2.1.2	Questionários Aplicados por Carta	48
5.2.2	Grau de Concordância entre QRP e QRS	49
5.2.3	Análises dos resultados obtidos com os heredogramas – Identificação e caracterização dos indivíduos em risco para câncer hereditário.	51
5.2.3.1	História familiar e história familiar de câncer	51
5.2.3.2	Critérios Clínicos, Estimativas de Risco de Câncer e de Probabilidade de Mutação	59
5.3	Dados epidemiológicos e fatores de risco para câncer – caracterizando nossa população	68
6	DISCUSSÃO	77
7	CONCLUSÃO	90
8	PERSPECTIVAS	91
9	REFERÊNCIAS	92

ANEXOS

ANEXO 1 - Questionário de Rastreamento Primário	103
ANEXO 2 - Questionário de Rastreamento Primário -Piloto	104
ANEXO 3 - Questionário de Rastreamento Secundário (Abordagem Pessoal e por Telefone)	105
ANEXO 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Abordagem Pessoalmente	124
ANEXO 5 - Guia Informativo	127
ANEXO 6 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Abordagem Telefone	129
ANEXO 7 - Carta de apresentação – Abordagem Carta	130
ANEXO 8 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Abordagem Carta	131
ANEXO 9 - Questionário de Rastreamento Secundário - Abordagem Carta	132
ANEXO 10 - Carta de Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa	143
ANEXO 11 - Resultados Suplementares	144
ANEXO 12 - Artigo enviado para publicação	153

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estados onde atuam as Unidades Móveis do Departamento de Prevenção.	23
Figura 2 - Fluxograma representando as etapas do estudo.	33
Figura 3 - Fluxograma representando as principais etapas do estudo.	36
Figura 4 - Questionário Piloto de Rastreamento Primário.	37
Figura 5 - Total de casos com resposta afirmativa por questão referente ao Questionário Piloto de Rastreamento Primário (n=2.157).	39
Figura 6 - Questionário “Oficial” de Rastreamento Primário (QRP).	39
Figura 7 - Estados de procedência das 20.000 que responderam o QRP.	41
Figura 8 - Total de casos com resposta afirmativa por questão no Questionário de Rastreamento Primário (n=3.121).	43
Figura 9 - Mapa da procedência das mulheres que responderam pelo menos um sim no QRP (3.121 casos).	44
Figura 10 - Variação do número de familiares de primeiro e segundo grau.	54
Figura 11 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Gail vital.	62
Figura 12 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Claus.	63
Figura 13 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Myriad.	64
Figura 14 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Penn II para mutação em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> .	65
Figura 15 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Maschester para mutação em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> .	66
Figura 16 - Procedência das mulheres que preencheram os questionários epidemiológicos.	69

Figura 17 - Idade média mínima e máxima com relação a idade da primeira menstruação.	72
Figura 18 - Idade média, mínima e máxima com relação a idade da primeira gestação.	73
Figura 19 - Idade média mínima e máxima com relação a idade da primeira amamentação.	74
Figura 20 - Frequência do IMC com a sua classificação de acordo com os dados do Ministério da Saúde.	75
Figura 21 - Variação do peso ao longo dos anos.	76
Figura 22 - Frequência de realização de atividade física ao longo da vida.	76
Figura Suplementar 1 - Curva ROC referente as questões Q1, Q2ABC e Q3 no QRP.	148
Figura Suplementar 2 - Curva ROC referente a questão Q2, por item A, B e C, do QRP.	149
Figura Suplementar 3 - Curva ROC referente a a relação entre as questões Q1 ou Q2, Q1 ou Q3, Q2 ou Q3 e Q1 ou Q2 ou Q3 do QRP.	150
Figura Suplementar 4 - Curva ROC referente a a relação entre as questões Q1, Q2ABC, Q3, Q1 ou Q2, Q1 ou Q3, Q2 ou Q3 e Q1 ou Q2 ou Q3 do QRP.	151
Figura Suplementar 5 - Curva ROC referente a a relação entre as questões Q2ABC, Q1 ou Q2, Q1 ou Q2 ou Q3 do QRP.	152

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Número de pacientes que responderam o Questionário de Rastreamento Primário por estado brasileiro (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 38
- Tabela 2** - Número de participantes da Etapa de Rastreamento Primário, com respectivos números de pelo menos uma resposta afirmativa no QRP por Local de Preenchimento do Questionário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 40
- Tabela 3** - Número de participantes da Etapa de Rastreamento Primário, por estado Brasileiro (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 42
- Tabela 4** - Número de questionários realizados, por abordagem (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 46
- Tabela 5** - Número de participantes com pelo menos uma resposta afirmativa no QRP, por local de preenchimento do QRS (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 47
- Tabela 6** - Valores de Kappa para reprodutibilidade da forma de abordagem por telefone, comparada com abordagem presencial (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 48
- Tabela 7** - Valores de Kappa para reprodutibilidade da forma de abordagem por carta, comparada com telefone e presencial (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 49
- Tabela 8** - Tabela Referente à Reprodutibilidade do Questionário de Rastreamento Primário quando comparado ao Questionário de Rastreamento Secundário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 50
- Tabela 9** - Local de ocorrência do câncer no probando que respondeu o Questionário de Rastreamento Secundário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 52
- Tabela 10** - Número de familiares de primeiro grau afetados com câncer (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013). 55
- Tabela 11** - Número de familiares de primeiro grau afetados com câncer antes dos 50 anos de idade (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2012). 56

Tabela 12 - Número de familiares de segundo grau afetados com câncer (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	57
Tabela 13 - Número de familiares de segundo grau afetados com câncer antes dos 50 anos de idade (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	58
Tabela 14 - Tipos de câncer presentes na família e suas respectivas frequências (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	59
Tabela 15 - Critérios Clínicos evidenciados nos Heredogramas (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	60
Tabela 16 - Cálculos de risco de câncer de mama conforme os modelos de Claus e Gail (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	61
Tabela 17 - Cálculos de probabilidade de mutação conforme os modelos de Myriad, Penn II e Manchester (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	61
Tabela 18 - Relação entre a presença de critério clínico e a classificação dos cálculos de risco (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	67
Tabela 19 - Relação entre a presença de critério clínico e a forma de realizar o questionário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	68
Tabela 20 - Caracterização das mulheres participantes do estudo (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	70
Tabela Suplementar 1 - Descrição de número de critérios clínicos com a quantidade de respostas afirmativas no Questionário de Rastreamento Primário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	145
Tabela Suplementar 2 - Especificidade e Sensibilidade por questão do Questionário de Rastreamento Primário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	146
Tabela Suplementar 3 - Relações entre a área sob a curva ROC e os respectivos valores de p das questões do QRP (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).	147

LISTA DE ABREVIATURAS

AG – Aconselhamento Genético

AUC – *Area under the curve*

CCR – Câncer Colorretal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LFL- Lifraumeni-Like

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAF – Polipose Adenomatosa Familiar

QRP – Questionário de Rastreamento Primário

QRS – Questionário de Rastreamento Secundário

RCV – Risco Cumulativo Vital

SLF - Síndrome de Li-Fraumeni Like

SUS – Sistema Único de Saúde

WHO – *World Health Organization*

RESUMO

Campacci N. *Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal. Dissertação (Mestrado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2013.

O câncer de mama e o câncer colorretal estão entre as neoplasias mais frequentes em mulheres na região sudeste do Brasil. Além disso, até 10% dos indivíduos portadores dessas neoplasias podem pertencer a famílias com predisposição hereditária ao câncer. Existem poucos dados no Brasil sobre a incidência populacional de agrupamentos familiares de câncer de mama e câncer colorretal. Assim como não há uma política de ação para o rastreamento de populações de baixo poder sócio-econômico pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo possui como objetivo identificar e caracterizar indivíduos em risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal em uma amostra de base populacional.

A inclusão no estudo deu-se através de um questionário de três perguntas sobre história pessoal e familiar de câncer (Questionário de Rastreamento Primário - QRP). Para a aplicação do QRP foi utilizada a rede de prevenção já existente no Hospital de Câncer de Barretos (unidades fixa e móveis). O QRP foi aplicado a um grupo amostral (de base populacional) de 20.000 mulheres. Dentre as 20.000 mulheres que participaram da fase inicial do estudo, 3.121 (15,6%) possuíam pelo menos uma das questões afirmativas, ou seja, apresentavam alguma história pessoal e/ou familiar de câncer. Das mulheres que responderam afirmativamente 17,7% responderam “sim” na questão referente a história **pessoal** de câncer antes do 50 anos de idade (Q1); 46%, 21% e 14,6% responderam pelo menos um “sim” com relação a história **familiar** de câncer de mama, intestino e ovário, respectivamente, sempre considerando uma idade ao diagnóstico inferior aos 50 anos. A terceira pergunta do questionário abordava a presença de três ou mais familiares com câncer antes dos 50 anos de idade (Q3), sendo que 25,6% responderam afirmativamente. Todas as mulheres que responderam de forma afirmativa a pelo menos uma das 3 perguntas do QRP foram convidadas a responder a um Questionário de Rastreamento Secundário (QRS), em uma segunda fase do estudo. O QRS contém questionamentos referentes a dados epidemiológicos, de história familiar e de fatores de risco para câncer e, para a sua

aplicação, utilizamos 3 abordagens diferentes: presencial, por telefone ou por carta. Duzentas e vinte mulheres responderam o QRS pessoalmente, 1.408 por telefone e 310 por carta, resultando num total de 1.938 mulheres incluídas nessa fase. Uma análise desses casos mostrou que 439 (22,7%) heredogramas apresentaram pelo menos um critério clínico. Os dados obtidos nesse estudo possibilitaram conhecer a nossa população e também rastrear tumores precoces com Predisposição Hereditária nas famílias/indivíduos identificadas com a possibilidade de tratamento precoce.

ABSTRACT

Campacci N. *Population screening of families with hereditary predisposition to breast and / or colorectal. Dissertation (Master's degree)*. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2013.

Breast cancer and colorectal cancer are among the most common cancers in women in southeastern Brazil. In addition, about 10% of individuals with these neoplasms may belong to families with hereditary predisposition to cancer. Few data exist in Brazil on the population incidence of family groups of breast cancer and colorectal cancer. Just as there is no policy of action for screening populations of low socioeconomic status by the Brazilian government health system - Sistema Único de Saúde (SUS). This study aims to identify and characterize individuals at risk for hereditary syndromes predisposing to breast cancer and / or colorectal cancer in a population-based sample.

Inclusion in the study was made through a three questions questionnaire about personal and familial history of cancer (Primary Screening Questionnaire - QRP). For the application of QRP was used prevention network existing in Barretos Cancer Hospital (fixed and mobile units). The QRP was applied to a sample group (population-based) of 20,000 women. Among the 20,000 women who participated in the initial phase of the study, 3,121 (15.6%) had at least one affirmative answer on the 3-questions questionnaire, ie, had some personal history and / or familial history of cancer. From women who responded affirmatively 17.7% answered "yes" to the question of personal history of cancer before the age of 50 (Q1), 46%, 21% and 14.6% answered at least one "yes" with respect family history of breast, bowel and ovarian cancers, respectively, when considering an age at diagnosis less than 50 years. The third question of the questionnaire dealt with the presence of three or more relatives with cancer before the age of 50 (Q3), and 25.6% answered affirmatively. All women who responded affirmatively to at least one of the three questions QRP were invited to answer a Secondary Screening Questionnaire (QRS), in a second phase of the study. The QRS contains questions pertaining to the epidemiological data, family history and risk factors for cancer and for their application, we used three different approaches: presential, by telephone or by letter. Two thousand and twenty women completed the QRS personally, by phone 1408 and 310 by letter, giving a total of 1,938 individuals included in this phase. An analysis of these cases showed that 439 (22.7%) pedigrees had at least one clinical criteria.

These data allowed to know our people and also identify families / individuals at-risk for hereditary cancer predisposition syndromes and include them in cancer prevention/screening programs.

1 Introdução

1.1 Câncer – aspectos gerais

A palavra câncer, originária do grego *karkinos* (caranguejo) significa neoplasma, um novo tecido que destrói as partes onde se desenvolve, tomando-lhe o lugar e tendendo a se generalizar. Sinônimo também de “doença devastadora” ou “doença ruim” pela população como um todo (1).

Assustador, não só em seu nome, o câncer também se evidencia em grandes números. De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), o impacto global do câncer vem aumentando de forma significativa nos últimos 30 anos. Isso se dá, em parte, devido às características demográficas como o contínuo crescimento populacional, característico de países de baixo e médio desenvolvimento e à maior longevidade da população, característica essa de países desenvolvidos e em desenvolvimento (2). Além disso, mais de dois terços das mortes por câncer ocorrem nos países com renda média a baixa (2).

Os dados estatísticos mais recentes publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO), estimavam para o ano de 2008, um total de 12.066.254 casos de câncer, com exceção do câncer de pele não-melanoma (3), número que tende a se elevar a cada ano.

No Brasil as estimativas para o ano de 2012 apontam para a ocorrência de 518.510 casos novos de câncer, sendo distribuídos por sexo com os números de 257.870 novos casos para o sexo masculino e 260.649 novos casos para o sexo feminino (4). Os tipos mais incidentes, conforme estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), com exceção do câncer de pele tipo não-melanoma, serão os cânceres de próstata com 60.180 novos casos e pulmão com 17.210 novos casos para o sexo masculino e, câncer de mama com 52.680 novos casos e colo de útero com 17.540 novos casos no sexo feminino. O terceiro tipo de câncer mais incidente na população tanto masculina quanto feminina é o câncer colorretal, representando 14.180 novos casos para o sexo masculino e 15.960 novos casos para o sexo feminino (4).

A partir dos dados acima referidos, podemos, portanto, compreender o câncer como um problema de saúde pública, já que abrange um número enorme e crescente de

indivíduos, o que gera a necessidade de promoção e proteção da saúde individual e coletiva por meio de atuação nas dimensões públicas (5).

Com relação às estratégias para o controle do câncer, a Organização Mundial de Saúde refere que as mesmas podem ser voltadas tanto para indivíduos sintomáticos, quanto para assintomáticos (6). Ações voltadas aos indivíduos assintomáticos são aquelas que possuem como objetivos i) reduzir o risco de recorrência do câncer através do controle da exposição aos fatores de risco, ação denominada como prevenção primária, e, ii) detectar doenças e/ou lesões precursoras em fase inicial, chamada de ação de rastreamento. Já as ações que identificam os indivíduos sintomáticos são chamadas de diagnósticas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde cerca de 40% das mortes por câncer poderiam ser evitadas, ressaltando a importância da prevenção no controle do câncer (2). É nesse sentido que o Brasil possui um histórico, desde a implementação do Sistema Único de Saúde, voltado para estratégias de prevenção e controle do câncer, com a intenção de diminuir seus índices de incidência e mortalidade (7). Dentro dessa perspectiva de redução da incidência de câncer foi criada, em 2005, a Portaria nº 2439 do Ministério da Saúde (8) a qual propõe e orienta a organização da Rede de Atenção Oncológica prevendo as seguintes ações: *“Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos”*.

1.1.1 Fatores de risco para o câncer

Para a área da saúde, a definição de risco engloba várias condições que podem ameaçar a saúde de uma população ou até mesmo a sua qualidade de vida (9). O risco de câncer em uma população depende tanto das suas características sociais, ambientais, políticas e econômicas, quanto das características biológicas do indivíduo (9, 10).

A incidência da maioria dos tumores malignos está relacionada com as causas ambientais como o vírus, fumo, ingestão de alimentos, substâncias químicas e radioativas e poluentes em geral (9-12). Adicionalmente, as condições sociais e hábitos de vida como comportamento sexual, realização de atividades físicas e obesidade, também se enquadram como potenciais fatores de risco (9, 13, 14).

Além disso, estudos recentes mostram que o *status* sócio-econômico médio a alto interfere nos hábitos de vida, identificando que essa classe social possui, com maior frequência, hábitos como o fumo, consumo de bebidas alcoólicas e uma alimentação rica em

proteínas animais, que realizam uma ação local e sistêmica na mucosa colorretal através da produção de agentes carcinogênicos resultando, portanto, no desenvolvimento do câncer colorretal (14-16).

Quanto ao câncer de mama, estudos mostram que características do estilo de vida, como o sedentarismo e a consequente obesidade, podem ser fatores de risco potenciais para o desenvolvimento desta neoplasia (17). O risco de câncer relacionado a características antropométricas ainda é controverso. Estudo realizado por Fagherazzi e colaboradores avaliou 7.247 mulheres ao longo de 12 anos e não encontrou uma relação entre a altura do indivíduo e o câncer de mama, mas, ainda existem muitos fatores a serem avaliados em conjunto com essa variável, como por exemplo o IMC e medidas de cintura que demonstraram uma associação com o aumento do risco de câncer em mulheres na pós-menopausa (18).

Além disso, existem estudos que revelam que a menarca precoce, nuliparidade, o uso de contraceptivos orais, realização de reposição hormonal pós menopausa e a história familiar de câncer de mama e ovário, podem aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida (19-23). Por outro lado, análises recentes conseguiram identificar fatores que podem minimizar o risco para câncer de mama, como por exemplo, a amamentação, por realizar a diferenciação do tecido da mama e por reduzir o número de ciclos ovulatórios (24).

Não menos importante, mas muitas vezes menos conhecidos, a idade e a história familiar também representam fatores de risco significativos para o desenvolvimento de câncer, principalmente quando se trata do câncer de caráter hereditário (25, 26). No caso do câncer colorretal por exemplo, a presença do mesmo em familiares de primeiro grau com idade inferior a 50 anos causa um aumento de risco relativo de 1,72%, variando de 1,34% a 2,19% quando comparados a famílias sem história da doença (27-30).

Estudos e conceitos relacionados a fatores de risco devem ser cada vez mais explorados, uma vez que, conhecer os fatores de risco permite identificar precocemente os indivíduos com um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer e, também, de forma muito importante torna possível a realização de políticas preventivas à população (9, 10).

1.2 Câncer Hereditário

1.2.1 Conceitos e epidemiologia

Tumores hereditários ocorrem a partir de uma predisposição herdada, que tem como origem alterações germinativas, as quais conferem a seu portador um risco de câncer significativamente maior que o da população (31).

Estima-se que para a maior parte dos tumores malignos conhecidos, 5 a 10% sejam de caráter hereditário (23, 25, 32-35), representando, portanto, para as estimativas Brasileiras do ano de 2012 a ocorrência de 25.952 a 51.851 casos de tumores malignos hereditários, o que é assustador tanto pelas suas proporções numéricas quanto pelo fato de que a maior parte destes tumores não é reconhecida como de origem hereditária (4, 25).

As famílias com câncer hereditário, de uma forma geral, apresentam uma ou mais das seguintes características: i) Dois ou mais familiares diagnosticados com câncer; ii) Um membro da família diagnosticado com câncer antes dos 50 anos de idade; iii) Vários membros da família afetados pelo mesmo tipo de câncer; iv) Um familiar afetado por mais de um tipo de câncer e v) Um ou mais membros da família afetados com um câncer raro (34, 36).

É de extrema importância o reconhecimento de um indivíduo afetado por câncer hereditário, para que seja possível a identificação dos familiares em risco e sua inclusão em programas de redução de risco e/ou prevenção do câncer (23, 33, 37-43).

Para que esse reconhecimento aconteça é necessário que os profissionais da saúde estejam devidamente preparados para identificar os sinais de alerta, ou seja, diagnosticar adequadamente uma família em risco para câncer hereditário e encaminhá-la a um profissional especializado (médico geneticista ou com o devido preparo para tal função). A forma mais eficaz para que esse primeiro reconhecimento aconteça é a conscientização, por parte dos profissionais da saúde, sobre a importância que a história familiar pode ter no diagnóstico de cada paciente e que, para isso, deve haver uma comunicação adequada e humanizada com os pacientes. Indivíduos/famílias em risco para câncer hereditário devem ser encaminhados a centros/profissionais especializados e, nesse momento, a história familiar deverá ser a mais aprofundada e detalhada possível, dentro de um contexto de Aconselhamento Genético (AG) (44, 45).

De acordo com o Manual Operacional da Rede Nacional de Câncer Familiar (25), o Aconselhamento Genético é o processo de comunicação que lida com os problemas associados a ocorrência ou às possibilidades de ocorrência de um distúrbio genético em uma família.

O AG Oncológico tem como função identificar os indivíduos portadores de Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) e auxiliar no planejamento das medidas de vigilância ou de prevenção para as mais diversas situações que demonstrem alto risco de desenvolvimento de câncer. Esse processo possui a seguinte dinâmica: 1) A coleta de informações pessoais e familiares; 2) Identificação do diagnóstico para o conhecimento do prognóstico; 3) Definição da estimativa de risco; 4) Transmissão das informações relevantes sobre a evolução, transmissão, condutas de vigilância e redução de risco; 5) Avaliação psicológica; 6) Suporte e seguimento prospectivo (25, 46).

Conforme mencionado acima, uma das partes essenciais do AG para câncer implica na construção do heredograma, que deve ser o mais amplo possível e conter pelo menos três gerações, incluindo a história familiar paterna e materna e a confirmação, sempre que possível, dos casos de câncer com os laudos anatomopatológicos. A confirmação dos casos de câncer permite um maior detalhamento sobre o tipo histopatológico dos tumores, o que pode auxiliar no diagnóstico de muitas síndromes de predisposição hereditária ao câncer (47). Após uma análise criteriosa de um heredograma é possível verificar se a história contida nele preenche os critérios clínicos para uma SPHC (48-50).

1.2.2 Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer

As Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer podem ser definidas como afecções genéticas nas quais neoplasias malignas parecem se aglomerar em algumas famílias e, além disso, estão associadas ao alto risco de desenvolvimento de um ou mais tipos de tumores (47, 51-53).

Os fatores mais importantes e que podem evidenciar uma síndrome de predisposição hereditária são a idade jovem ao diagnóstico de câncer, múltiplos tumores, tumores bilaterais, presença de tumores raros, padrão de herança autossômico dominante e, em alguns casos, a origem étnica (26, 54-56). Diante desses indícios deve-se encaminhar esses indivíduos/famílias para a realização do AG de câncer e, nos casos em que for indicado e

possível, a realização de testes genéticos para a identificação de mutações em genes associados ao câncer hereditário pode ser sugerida.

Dentre os principais tumores associados às síndromes hereditárias de predisposição ao câncer destacam-se os tumores colorretais e de mama. Além de fazerem parte do espectro tumoral de grande parte das síndromes de predisposição hereditária ao câncer, são tipos de câncer de grande incidência na população Brasileira. Dados do INCA mostram que o câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente na população feminina brasileira e, o câncer colorretal o terceiro, tanto para a população feminina quanto para a masculina (4).

1.2.2.1 Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário

Com relação ao câncer de mama hereditário pode-se afirmar que representa aproximadamente 7% de todos os casos de câncer de mama (40). A principal síndrome envolvida é a Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário, a qual ocorre, principalmente, devido à presença de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (32, 57-59). Mutações germinativas em outros genes como *PTEN*, *TP53*, também estão relacionadas com o câncer de mama hereditário (33).

Enfatizando os genes *BRCA1* e *BRCA2*, a frequência de mutações germinativas nesses dois genes, na população em geral, varia de 1 em 140 a 1 em 300 (60). Portadores de mutação germinativa no gene *BRCA1* têm um risco cumulativo vital (RCV) de desenvolver câncer de mama de 40% a 65% até os 80 anos de idade (60, 61). Além disso, o RCV para câncer de ovário nessas pacientes também é significativamente maior, e pode chegar até 40% aos 80 anos de idade (58, 61, 62).

. O risco cumulativo vital para câncer de mama em mulheres portadoras de mutações germinativas no gene *BRCA2* é similar ao risco de portadoras de mutações germinativas em *BRCA1* (40% a 65% até os 80 anos de idade) (60, 62, 63), enquanto que o risco para câncer de ovário é de 15% a 30% (61, 64). Homens com mutações germinativas em *BRCA2* têm um RCV significativamente maior que a população de desenvolver câncer de mama, cerca de 6% até os 70 anos de idade, o que representa um aumento de 80-100 vezes o risco da população em geral (64).

Conforme a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), famílias que apresentem um ou mais dos critérios abaixo mencionados são classificadas como possuindo,

cl clinicamente, a Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário e deverão ser adequadamente acompanhadas. Os critérios em questão são (65):

- Três ou mais casos de câncer de mama e um caso de câncer de ovário em qualquer idade ou;
- Mais de três casos de câncer de mama em idade menor ou igual a 50 anos ou;
- Pares de irmãs (ou mãe e filha) com uma das seguintes combinações de tumores diagnosticados em idade inferior a 50 anos: i) dois casos de câncer de mama; ou ii) dois casos de câncer de ovário; ou iii) um caso de câncer de mama mais um caso de câncer de ovário.

Além dos critérios preconizados pela ASCO, existem e são amplamente aceitos mundialmente, os critérios propostos pela NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (66), os quais são menos restritivos e mais abrangentes que os da ASCO e incluem:

- Família com mutação detectada em BRCA1 e BRCA2;
- História pessoal de câncer de mama associada a um ou mais dos seguintes critérios: i) diagnóstico antes dos 40 anos; ii) diagnóstico antes dos 50 anos ou 2 tumores primários de mama (bilateral ou ipsilateral) associado a um ou mais casos de câncer de mama em idade menor ou igual a 50 anos ou um caso de câncer de ovário; iii) diagnóstico em qualquer idade, com 2 familiares próximos com câncer de mama e/ou ovário em qualquer idade; iv) familiar do sexo masculino com câncer de mama; v) história pessoal de câncer de ovário; vi) ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias;
- História pessoal de câncer de ovário;
- História pessoal de câncer de mama em homem, particularmente se forem observados um ou mais dos seguintes critérios: i) familiar do sexo masculino com câncer de mama; ii) familiar do sexo feminino com câncer de mama e/ou ovário.

Conforme Bevers e colaboradores, o rastreamento de câncer em portadoras de mutação pode ocorrer da seguinte forma (66-68):

- Casos de câncer de mama feminino: auto exame de forma mensal a partir dos 18 anos de idade; exames clínicos da mama anualmente ou semestralmente a partir do 25 anos de idade e a mamografia e ressonância magnética de forma semestral a partir dos 25 anos de idade.

- Casos de câncer de mama masculino: auto-exame mensal; exame clínico da mama anualmente e mamagrafia anual em homens portadores de mutação e que possuem ginecomastia.

- Casos de câncer de ovário: ecografia transvaginal e dosagem de CA-125 a partir dos 35 anos de idade ou 5 a 10 anos antes da idade do diagnóstico mais precoce, de forma semestral.

- Casos de câncer de próstata: realização do toque retal e dosagem do PSA a partir dos 40 anos de idade de forma anual.

Com relação a suas estratégias de redução de risco é conhecido na literatura que a mastectomia bilateral profilática é a intervenção com maior redução do risco de câncer de mama, principalmente em mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, especialmente se houver história prévia de hiperplasia atípica (37, 69). É importante lembrar que junto com a mastectomia deve-se oferecer o suporte psicológico, uma vez que a imagem corporal também se modifica, o que pode alterar a rotina social e íntima da paciente (70).

Além disso a realização da ooforectomia bilateral profilática também tem um valor significativo para a redução do risco de câncer de ovário em mulheres mutadas, podendo ser reduzido até 90% o risco de câncer de ovário e em 50% o risco para câncer de mama (71).

Outras opções não cirúrgicas podem ser válidas como a quimioprevenção que se mostra eficaz e menos invasiva (72).

1.2.2.2 Outras síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama

1.2.2.2.1 Síndrome de Li-Fraumeni

Uma Síndrome de Predisposição Hereditária considerada rara mas com grande importância é a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e sua variante, Li-Fraumeni *like* (LFL). A SLF foi descrita pela primeira vez em 1969 por Li e Fraumeni (73, 74) e é causada pela presença de uma mutação germinativa no gene *TP53*. A SLF e sua variante LFL se caracterizam pelo aparecimento precoce de vários cânceres específicos, dentre eles sarcoma, câncer de mama, adrenocortical, carcinoma de plexo coróide, tumores de sistema nervoso central e uma gama de outros tumores, a maioria deles com diagnóstico na infância ou no início da idade adulta (75).

Um indivíduo com mutações germinativas no gene TP53, e, portanto, com SLF/LFL apresenta um risco estimado de desenvolver tumores de 50% antes dos 30 anos de idade (versus 1% para a população em geral) e, esse risco pode chegar a 90% aos 70 anos de idade (33, 76, 77).

No Brasil, uma mutação particular no éxon 10 do gene *TP53* (situado na região correspondente ao domínio de oligomerização da proteína), mais precisamente no códon 337 (c.1010G>A, p.R337H) vêm sendo descrita em várias famílias aparentemente não-relacionadas. A mutação foi primeiramente identificada em crianças com carcinoma adrenocortical da região de Curitiba, Paraná (78). Posteriormente vários estudos corroboraram a alta frequência dessa mutação na população das regiões Sul e Sudeste do Brasil e seu possível impacto na epidemiologia do câncer no Brasil (79-83). Além disso, considerando a elevada frequência da mutação p.R337H nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, a presença de um efeito fundador foi investigada e comprovada (84).

Os critérios para o diagnóstico para a Síndrome de Li-Fraumeni Clássica, Li-Fraumeni *like* e de suas variantes são:

- Li-Fraumeni Clássico: Sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos) e familiar de primeiro grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) e familiar de primeiro ou segundo graus que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade.

- Li-Fraumeni *like* conforme proposto por Birch *et al.*: Câncer na infância ou sarcoma, tumor do sistema nervoso central ou câncer adrenocortical antes dos 45 anos e familiar de primeiro grau ou segundo grau com câncer típico da Síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma, câncer de mama, tumor do sistema nervoso central, câncer adrenocortical ou leucemia) em qualquer idade e familiar de 1º ou 2º graus com qualquer câncer antes dos 60 anos.

- Li-Fraumeni *like* conforme proposto por Eeles *et al.*: Tipo 1: presença de dois familiares de primeiro ou segundo graus com câncer típico da SLF em qualquer idade (sarcoma, câncer de mama, tumor SNC, leucemia, câncer adrenocortical, melanoma, câncer de próstata, câncer pancreático) e o Tipo 2: sarcoma em qualquer idade no probando com dois dos seguintes tumores (podendo estar presentes no mesmo indivíduo): câncer de mama em idade inferior a 50 anos de idade e/ou câncer típico da Síndrome de Li-Fraumeni antes dos 60 anos de idade ou sarcoma em qualquer idade.

- Li-Fraumeni like conforme proposto por Chompret *et al.*: Sarcoma, tumor do sistema nervoso central, câncer de mama ou câncer adrenocortical antes dos 36 anos e familiar de primeiro grau ou segundo grau com câncer antes dos 46 anos ou; familiar com múltiplos tumores primários em qualquer idade; múltiplos tumores primários, incluindo dois tumores que sejam do tipo sarcoma, tumor do sistema nervoso central, câncer de mama ou câncer adrenocortical, com o primeiro tumor diagnosticado antes dos 36 anos, independente da história familiar; câncer adrenocortical em qualquer idade e independente da história familiar.

Devido a grande diversidade de tumores que podem aparecer no decorrer da vida perante a essa síndrome, cada família deve ser avaliada de forma de forma cautelosa, buscando o máximo de informações possíveis e também devem ser feito exames periódicos de imagem para investigar o aparecimento de novos tumores (85).

De acordo com o protocolo de rastreamento estabelecidos pelo NCCN, as ações preventivas compreendem em (86):

- Treinamento para o autoexame da mama mensal a partir dos 18 anos;
- Exame clínico das mamas semestral a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do tumor de mama ocorrido em familiar jovem;
- Mamografia e ressonância magnética das mamas anual a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do tumor de mama ocorrido em familiar jovem;
- Orientar sobre a possibilidade de mastectomia, avaliando caso a caso, levando em consideração a proteção, redução de risco e opções de reconstrução;
- Orientar sobre limitações no rastreamento de diversas lesões associadas à LFS, devido ao maior risco para o desenvolvimento de mais de um tumor primário, o *screening* deve ser realizado em pacientes Li-Fraumeni que sobreviveram a um primeiro câncer com bom prognóstico;
- Exame clínico anual com foco na detecção de tumores raros e novos tumores primários, incluindo avaliação neurológica e dermatológica;
- Considerar a inclusão de colonoscopia a cada 2-5 anos a partir de 25 anos;
- Acompanhamento direcionado à história familiar de câncer;
- Explicar ao paciente os sinais e sintomas do câncer;
- Orientar familiares sobre o risco e sobre a importância do teste genético.

1.2.2.2.2 Síndrome de Cowden

É uma doença genética de herança autossômica dominante com características fenotípicas como lesões cutâneas típicas e maior predisposição a diversas neoplasias como pólipos intestinais hamatomatosos, doenças fibrocísticas da mama e tumores malignos na tireóide, na mama e no endométrio (87-89).

O gene associado à essa síndrome é o *PTEN* que atua no ciclo celular como supressor de tumor controlando a proliferação celular (90). A mutação no gene *PTEN* é encontrada em aproximadamente 80% dos indivíduos com diagnóstico clínico para a Síndrome de Cowden (91).

Os critérios para o diagnóstico clínico dessa síndrome são divididos em três categorias tendo um ou mais desses: (1) pelo menos seis lesões patognômicas de pele; (2) dois critérios maiores (sendo um macrocefalia ou doença de Lhermitte-Duclos); (3) um critério maior e pelo menos três critérios menores; (4) quatro critérios menores(92).

Os critérios patognômicos consistem em: lesões mucocutâneas, triquilemomas faciais, ceratose acrais, pápulas papilomatosas e lesões mucosas. Já os critérios maiores são: carcinoma de mama, carcinoma não medular de tireoide, macrocefalia, doença de Lhermitte-Duclos, carcinoma de endométrio. Por fim, os critérios menores são: lesões de tireoide sendo adenoma ou bócio, retardo mental, hamatomas gastrointestinais, doença fibrocística da mama, lipomas, fibromas, tumores genitourinários ou malformações (92).

As recomendações de rastreamento e seguimento são voltadas para a identificação precoce dos tumores que fazem parte da síndrome e estão indicadas para aqueles que têm o diagnóstico clínico, são portadores obrigatórios pelo heredograma ou têm mutação confirmada no gene *PTEN*. Não há consenso na literatura quanto aos exames de seguimento que devem ser solicitados para afetados, sua periodicidade e à idade de início. As diretrizes de rastreamento sugeridas pelo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network Guidelines*) são:

- Para câncer de tireoide é recomendado exame clínico e ecografia anual a partir dos 18 anos de idade ou cinco anos antes do diagnóstico mais precoce na família;

- Para câncer de mama a mamografia e ultrassonografia são recomendadas a partir dos 30 anos de idade ou 5 anos do diagnóstico mais precoce na família;

- Para câncer renal é recomendado citologia urinária e ecografia renal anualmente;

- Para câncer de ovário recomenda-se a ultrassonografia transvaginal e dosagem de CA-125 de forma semestral a partir dos 35 anos de idade ou 5-10 anos antes da idade do diagnóstico mais precoce na família;

- Para o câncer de endométrio recomenda-se biópsia aspirativa a partir dos 35-40 anos de idade ou cinco anos antes do diagnóstico mais precoce na família. No caso de ultrassonografia, esta deve ser feita anualmente em mulheres pós-menopausicas.

Síndrome de Sathre-Chatzidakis Essa síndrome possui um padrão de herança autossômica dominante caracterizada pela craniossinostose, assimetria facial, braquicefalia, sindactilia e blefaroptose (93).

É uma síndrome rara que possui a maior parte seu diagnóstico através da clínica. Além disso pode possuir casos de translocação cromossômica envolvendo o braço curto do cromossomo 7. As mutações germinativas no gene *TWIST1* são identificadas em indivíduos com essa síndrome (94), e estudos mostram que o câncer de mama faz parte do fenótipo dessa síndrome (95).

Até o momento, nenhuma diretriz de rastreamento de câncer de mama foi recomendada em mulheres afetadas pela síndrome Sathre-Chatzidakis, embora alguns autores enfatizem a importância do rastreamento mamográfico para detecção precoce de tumores mamários.

1.2.2.3 Síndromes de Prediposição Hereditária ao câncer de Mama e câncer Colorretal

Essa síndrome foi descrita por Meijers-Heijboer *et al* (96) de forma a associar a síndrome a mutações germinativas de baixa penetrância no gene *CHEK2*. Esse gene é composto por 15 éxons e desempenha um papel importante na rede de sinalização de danos do DNA por codificar uma proteína quinase que está envolvida no controle de checagem do ciclo celular (97). Variantes do tipo *CHEK2* 1100delC estão relacionadas, de fato, ao

desenvolvimento de câncer de mama e câncer colorretal, principalmente em caucasianos (98)

Portadoras da mutação tiveram risco duas vezes maior de desenvolver um segundo câncer de mama e menor tempo de sobrevivida livre de recorrência, segundo estudo realizado por Weisher *et al.*(99),através de uma meta-análise, concluíram que a mutação 1100delC em *Chek2* é claramente associada a um risco três a cinco vezes maior para o desenvolvimento de câncer de mama.

Para o diagnóstico clínico da Síndrome de câncer de Mama e Cólon Hereditário, são utilizados os critérios propostos por Meijers-Heijboer *et al* , que são:presença de pelo menos dois indivíduos com câncer de mamasendo eles aparentados de primeiro ou segundo grau, com pelo menos um diagnóstico em idade inferior a 60 anos e:

- Pelo menos um indivíduo com câncer de mama e de cólon diagnosticados em qualquer idade ou,
- Pelo menos um indivíduo com câncer colorretal com idade menor que 50 anos, familiares de primeiro ou segundo grau de um indivíduo com câncer de mama ou,
- Pelo menos dois indivíduos com câncer colorretal diagnosticado em qualquer idade e pelo menos um familiar em primeiro ou segundo graus com câncer de mama.

Há, ainda, os Critérios propostos por Nasseem *et al*, que compreendem os seguintes pontos de uma história familiar:

- Probando com câncer de mama e câncer colorretal diagnosticados em qualquer idade e um caso adicional de câncer de mama ou câncer colorretal em um familiar de primeiro ou segundo grau ou,
- Probando com câncer colorretal antes dos 50 anos de idade, com um familiar de primeiro ou de segundo grau com câncer de mama antes dos 50 anos de idade ou,
- Pelo menos dois pacientes com câncer colorretal diagnosticados em qualquer idade, com pelo menos um familiar de primeiro ou de segundo grau diagnosticado com câncer de mama menor que 50 anos de idade ou, pelo menos dois familiares de primeiro ou segundo grau diagnosticados com câncer de mama.

1.2.2.4 Síndromes de predisposição hereditária ao câncer colorretal

Síndrome de LynchA Síndrome de Lynch (SL) ou HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer colorretal e é

considerada uma das síndromes hereditárias mais comuns na espécie humana, com incidência entre 1:660 e 1:2.000 indivíduos (100). A SL apresenta caráter autossômico dominante e é causada principalmente por mutações germinativas nos genes do sistema MMR (*mismatch repair system*) de reparo de danos ao DNA (principalmente nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*). Indivíduos portadores da SL apresentam um risco de desenvolvimento de CCR de 60% a 80% (versus 5% que é o risco para a população em geral) (101) e, além disso, possuem um aumento no risco de desenvolver tumores extracolônicos como o câncer de endométrio (RCV de 40% a 60%, versus risco populacional de 3%); câncer gástrico (RCV aproximado de 19%); câncer do trato biliar (RCV de 17,5%); trato urinário (RCV de 10%); e RCV de 10% a 12% para câncer de ovário, além de um risco aumentado para câncer de mama, pâncreas, intestino delgado, sistema linfático, sistema hematopoiético e cérebro (102-104). O risco de qualquer tumor metacrônico pode chegar a 90% após o tratamento do câncer colorretal, e 75% após o tratamento de câncer de endométrio (105, 106).

Conforme já enfatizado anteriormente, identificar pacientes em risco para câncer hereditário é fundamental para o direcionamento a condutas específicas de rastreamento de câncer, permitindo a detecção da doença em estádios menos avançados e, dessa forma, aumentando a possibilidade de cura. Para auxiliar na identificação e classificação das famílias em risco e promover uma padronização internacional no diagnóstico clínico da SL, foram estabelecidos alguns critérios clínicos, dentre os quais destacam-se os critérios de Bethesda e de Amsterdam (107, 108).

- Critérios Bethesda
 - Indivíduos que preenchem os Critérios de Amsterdam;
 - Indivíduos com dois tumores relacionados à SL, incluindo CCR sincrônico ou metacrônico, ou tumores extracolônicos;
 - Indivíduos com CCR, e um parente de primeiro grau com CCR, e/ou tumor extracolônico relacionado à síndrome, e/ou adenoma colorretal, um dos tumores diagnosticado antes dos 45 anos, e o adenoma diagnosticado antes dos 40 anos;
 - Indivíduos com CCR, ou câncer endometrial, diagnosticado antes de 45 anos;
 - Indivíduos com câncer no cólon direito, com padrão histológico indiferenciado (sólido/cribriforme), antes dos 45 anos;
 - Indivíduos com CCR, com células em anel de sinete, diagnosticado antes dos 45 anos;

- Indivíduos com adenomas, diagnosticados antes dos 40 anos.

Devido a dificuldade de diagnosticar famílias pequenas, em 2004, foi publicada uma revisão dos critérios de Bethesda que foi discutida em um encontro internacional de Câncer Colorretal não polipomatoso (109).

- Critérios Bethesda revisados:
 - CCR diagnosticado antes dos 50 anos;
 - Presença de CCR sincrônico ou metacrônico, ou outro tumor extracolônico, associado à síndrome, independentemente da idade;
 - CCR com histologia sugerida de Instabilidade de Microssatélites (presença de linfócitos infiltrando o tumor, reação linfocítica Crohn's-like, diferenciação mucinosa ou em anel de sinete ou padrão de crescimento medular), diagnosticado em pacientes com menos de 60 anos;
 - CCR diagnosticado em um ou mais parentes de primeiro grau, com tumor relacionado à síndrome, com um dos tumores tendo sido diagnosticado antes dos 50 anos;
 - CCR diagnosticado em um ou mais parentes de primeiro ou segundo graus, com tumores relacionados à síndrome, independentemente da idade.

- Critérios Amsterdam I

- Pelo menos três membros de uma mesma família com CCR;
- Um dos membros parente em primeiro grau dos outros dois;
- Pelo menos duas gerações acometidas;
- Pelo menos um dos membros com CCR em idade inferior a 50 anos;
- Exclusão de polipose adenomatosa familiar (FAP).

Passando a considerar outras neoplasias o Critério de Amsterdam foi modificado em 1999 pelo Grupo Colaborativo Internacional em HNPCC (IGC/HNPCC). Os critérios modificados foram denominados de Amsterdam II e compreendem os seguintes quesitos (110, 111):

- Critérios Amsterdam II

- Três familiares com uma das neoplasias associadas à Síndrome de Lynch (CCR, adenocarcinoma de endométrio, carcinoma de células transicionais de vias excretoras

renais, adenocarcinoma de intestino delgado), sendo um parente em primeiro grau dos outros dois, envolvendo pelo menos 2 gerações e com um ou mais casos diagnosticados antes dos 50 anos de idade.

Na prática clínica o diagnóstico da Síndrome de Lynch é baseado principalmente nos critérios de Amsterdam. No entanto, dependendo do contexto, a utilização de um ou outro critério é preconizada. Por exemplo, famílias pequenas ou com tumores com características atípicas poderão ser perdidas se apenas os critérios de Amsterdam forem levados em consideração.

1.2.2.4.1 Polipose Adenomatosa Familiar

Outra síndrome de predisposição hereditária ao câncer colorretal que merece destaque e que representa 1% de todos os casos de câncer colorretal é a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), causada pela presença de mutações germinativas no gene *APC*. A FAP caracteriza-se pelo surgimento de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon ou no reto. Pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar apresentam o risco de 15% para a formação de adenoma aos 10 anos de idade e, esse mesmo risco aumenta para cerca de 90% aos 30 anos de idade. Todos os pacientes com FAP apresentarão a doença ao longo da vida, pois a mesma tem penetrância praticamente completa. Inicialmente são pólipos benignos que progridem inexoravelmente para adenocarcinoma por volta dos 35 anos de idade (33, 112, 113).

Com relação as neoplasias colônicas associadas a PAF pode-se citar os pólipos, adenocarcinoma de duodeno, de região periampular e também hiperplasia de glândulas fúndicas, pólipos e adenocarcinoma de estômago (114, 115).

A PAF pode ser classificada clinicamente de acordo com a idade de surgimento dos pólipos, o número de pólipos, a idade de surgimento do câncer colorretal e a presença de manifestações extracolônicas (116) sendo:

- PAF Clássica: presença de mais de 100 pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto. Esses indivíduos desenvolvem centenas a milhares de pólipos adenomatosos entre a segunda e a terceira década de vida e a idade média ao diagnóstico de CCR em indivíduos sem tratamento é 40 anos. Manifestações extracolônicas são frequentes nesses pacientes (116).

- PAF Profusa: definida como a presença de milhares de pólipos, mais de 5 mil, ou seja, uma polipose grave com surgimento de pólipos na primeira ou segunda década de vida. A idade média ao diagnóstico de câncer colorretal em indivíduos sem tratamento é 34 anos. Manifestações extracolônicas também são frequentes nesses pacientes (116).

- PAF Atenuada: Esse é o grupo em que se encontram as definições mais heterogêneas, cerca de 10% dos casos de PAF podem ser classificados assim. Em geral, pode ser definida pela presença de menos de 100 pólipos adenomatosos com surgimento numa idade mais tardia, em torno da quarta ou quinta décadas de vida. O gene normalmente alterado nesses casos é o *MUTYH*. O câncer colorretal também ocorre mais tarde e estes pacientes usualmente não apresentam manifestações fora do trato digestório (117, 118).

Indivíduos com PAF precisam participar de protocolos de rastreamento precoce para câncer pois possuem um risco muito maior que a população geral (119). Fatores ambientais também podem aumentar esse risco como etilismo, tabagismo, sedentarismo e dieta pobre em frutas e verduras (119). É indicado para esses pacientes em risco a colectomia profilática em torno dos 20 a 25 anos de idade pois diminui consideravelmente o aparecimento do câncer colorretal. Além disso, pacientes com FAP devem realizar avaliações periódicas, pois ainda possuem o risco para outros tumores como o do trato gastrointestinal (120).

1.2.2.4.2 Síndrome de Peutz-Jeghers

É uma síndrome autossômica dominante caracterizada pela associação de pólipos gastrointestinais, sendo mais comum no intestino delgado, e a presença de pigmentação mucocutânea principalmente na mucosa oral, nos dedos das mãos e dos pés e na região perianal (121).

Essa síndrome está associada a mutações germinativas no gene *LKB1/STK11* (122, 123) que possui nove éxons e função de supressão tumoral. Portadores dessa mutação possuem um risco cumulativo vital aumentado para câncer colorretal, gástrico, pancreático e de ovário (124).

Para a identificação dessa síndrome há a necessidade de um diagnóstico clínico adequado e, na presença de indivíduos com fenótipos clássicos o resultado molecular deve ser positivo para a mutação em *STK11*. Alguns critérios foram propostos, em 1987 por

Giardiello e colaboradores (125), para o diagnóstico clínico e estão baseados na presença de indivíduos com diagnóstico histopatológico de hamartoma confirmado e dois ou mais dos seguintes critérios:

- História familiar consistente com herança autossômica dominante;
- Hiperpigmentação mucocutânea;
- Polipose em intestino delgado.

Com relação aos indivíduos com história pessoal sugestiva, mas sem história familiar de Peutz-Jeghers, o diagnóstico depende da presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos do tipo Peutz-Jeghers. Já para indivíduos com parentes de primeiro grau com Síndrome de Peutz-Jeghers, a presença da hiperpigmentação mucocutânea é suficiente para o diagnóstico clínico(125).

Ainda não está muito claro qual o melhor rastreamento para essa síndrome, porém pelo tipo de tumores característicos a realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia devem ser realizadas, principalmente se há sintomas gastrointestinais (121). Além disso Tomlinson *et al* publicaram em 1997 o seguinte manejo (121):

- Endoscopia Digestiva Alta com frequência anual a partir dos 10 anos (ou antes dos 10 anos na presença de sintomas sugestivos) e ressecção de qualquer pólipó maior do que 1 mm;
- Rastreamento do intestino delgado com endoscopia a partir dos 10 anos;
- Colonoscopia de três em três anos a partir dos 25 anos e ressecção de qualquer pólipó maior do que 1 mm;
- Mamografia a partir dos 25 anos;
- Ecografias abdominal e pélvica anuais, a partir dos 25 anos;
- Exame do colo de útero anual, a partir dos 20 anos de idade;
- Exame anual dos testículos, a partir dos 10 anos.

Apesar da existência do esquema clínico acima exposto, ainda é visto na literatura a necessidade de estudos que correlacionem cada vez mais o genótipo-fenótipo para identificação precoce dos indivíduos acometidos com essa síndrome (124).

1.2.2.5 Câncer Gástrico Difuso Hereditário

A síndrome de câncer gástrico difuso possui padrão de herança autossômico dominante e está associada a mutações germinativas no gene *CDH1*. O gene *CDH1* tem como função codificar a E-caderina, uma molécula de adesão célula-célula e sua disfunção ainda não possui os mecanismos bem estabelecidos mas sabe-se que em 70% dos casos de carcinomas gástricos estão presente a disfunção dessa molécula (126).

Geralmente, os indivíduos afetados possuem o diagnóstico de câncer gástrico difuso antes dos 40 anos de idade, possuindo um risco cumulativo vital de 40% para mulheres de desenvolverem carcinoma lobular de mama (127, 128).

Os critérios para o diagnóstico clínico foram revisados e publicados em 2004 por Brooks-Wilson e colaboradores (129) e consistem na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios:

- Dois ou mais casos de câncer gástrico na família, com, pelo menos, um caso de câncer gástrico difuso antes dos 50 anos;
- Três ou mais casos de câncer gástrico na família, em qualquer idade, com pelo menos um caso de câncer gástrico difuso;
- Indivíduo diagnosticado com câncer gástrico difuso antes dos 45 anos;
- Indivíduo com câncer gástrico difuso e carcinoma lobular de mama;
- Um indivíduo com câncer gástrico difuso e outro com carcinoma lobular de mama;
- Um indivíduo com câncer gástrico difuso e outro com câncer colorretal com histologia do tipo anel de sinete.

O rastreamento de indivíduos de alto risco é através da história familiar juntamente com confirmação anatomopatológica. Ainda é controverso o rastreamento por gastroscopia devido a grande taxa de falso-negativos, por isso a gastrectomia profilática é considerada o melhor meio de redução de risco para indivíduos com mutação em *CDH1* e para aqueles que não optam pela cirurgia há o rastreamento através da endoscopia guiada pela cor do azul de metileno ou vermelho congo (130).

1.3 Realidade nacional

Avanços recentes relacionados com a prática da Genética Clínica vêm sendo observados, como a criação da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica em

janeiro de 2009 (131). Essa política de atenção integral possui como proposta organizar uma rede de serviços que realize ações de promoção, prevenção, diagnóstico, aconselhamento e terapêutica para os casos identificados. Além disso o objetivo maior é que essa política seja incorporada e implementada pelo SUS (Sistema Único de Saúde) em todos os níveis de atenção, articulando dessa forma a rede básica com ações de prevenção e identificação de casos a serem encaminhados para atenção especializada (132).

A Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica representa um grande avanço para o sistema de saúde, porém ainda se faz distante para a realidade do Câncer Hereditário, principalmente na atenção primária, local onde deveria estar bem fundamentada, uma vez que serve de porta de entrada para os usuários do Sistema Único de Saúde e possui como ênfase do serviço a prevenção e a identificação de risco.

Dentre os principais fatores que corroboram para os entraves dessa portaria destacam-se a falta de recursos humanos especializados para atender a esse tipo de demanda. Brunoni (133) mostra em seu estudo que existe uma deficiência de recursos humanos especializados para a identificação e atendimento à famílias e/ou indivíduos em risco para o desenvolvimento de câncer ao longo da vida. Isso se dá, em parte, devido a carência de um ensino voltado e especializado nessa área nas grades curriculares Brasileiras (134).

No Brasil, portanto, existem poucos serviços especializados no diagnóstico de síndromes de predisposição hereditária ao câncer, bem como no acompanhamento prospectivo destes pacientes e seus familiares. Esses serviços estão, em sua maioria, alocados em Hospitais-Escola e também em instituições privadas oferecendo, nesses casos, um atendimento de alto custo, deixando o acesso cada vez mais restrito e dificultoso (49, 135). Agravando as dificuldades de acesso, esses centros de ensino (Hospitais Escola) se localizam em grandes centros populacionais (geralmente em capitais), deixando a população das regiões remotas sem acesso ao serviço (136).

Outra causa importante para a falta de acesso aos serviços especializados no diagnóstico e manejo das SPHC é o desconhecimento, por parte da população em geral, da existência e importância desse tipo de serviço, uma vez que nossa população é altamente heterogênea tanto do ponto de vista socioeconômico quanto sociocultural (48).

A falta de atenção adequada para o AG em câncer promove um atraso no desenvolvimento da prevenção de câncer hereditário, bem como provoca um

desconhecimento sobre a prevalência dessas síndromes. Estabelecer uma rotina de atendimento de pacientes portadores de alguma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, juntamente com suas famílias, é fundamental. Esse atendimento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, com as informações organizadas em um registro de famílias (banco de dados), e deve incluir aconselhamento de risco, com indicação de testes genéticos de predisposição quando possível, rastreamento, tratamento e seguimento (23, 40).

1.4 O Hospital de Câncer de Barretos

O Hospital de câncer de Barretos é hoje um centro de referência terciária para tratamento de câncer e atende cerca de 10.000 casos novos de câncer por ano. Sua missão é: “Desenvolver e proporcionar assistência médico-hospitalar em Oncologia, com qualidade e humanização, para todas as pessoas de todos os grupos sociais, preferencialmente do Sistema Único de Saúde (SUS) do estado e do país, apoiada por programas de prevenção, ensino e pesquisa”. Os pacientes atendidos são procedentes de 468 cidades do estado de São Paulo e de outras 1300 cidades de outros estados do Brasil, sendo 99% via SUS.

A partir de 1994, o Hospital de Câncer de Barretos passou a se preocupar com medidas não somente curativas, mas também preventivas e começou a atuar na prevenção do câncer, por meio do rastreamento de indivíduos assintomáticos. O Departamento de Prevenção que inicialmente atendia indivíduos da região de Barretos ampliou a sua área de atuação para outras regiões do Estado de São Paulo, e para outros Estados como Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Goiás, Bahia e Rondônia (Figura 1). Nos últimos anos foram incorporadas novas tecnologias ao Departamento de Prevenção melhorando a qualidade de todos os processos envolvidos no rastreamento, levando a um aumento da detecção precoce de cânceres de mama, com níveis comparáveis aos dos Estados Unidos, que vem atuando nesta área desde 1964 (137, 138).

Hoje o Departamento de Prevenção atua através de duas principais frentes: o Instituto de Prevenção Ivete Sangalo, situado junto ao HCB, e as unidades móveis de rastreamento do câncer, dispendo de um ônibus e seis caminhões compostos por um cavalo-trator e semi-reboque (equipadas com sala para mamografia, exame ginecológico, de próstata, câmara escura e sala para cirurgias). O desenvolvimento das unidades móveis de prevenção tem como principais objetivos o rastreamento e a detecção precoce dos tumores, bem como

contribuir para a redução da mortalidade por câncer em municípios do interior do estado de São Paulo bem como de diversos estados das regiões Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste do Brasil. Além disso, outra meta importante do rastreamento refere-se a sensibilização/mobilização de gestores, mulheres e profissionais de saúde (agentes comunitários de saúde, médicos e enfermeiros) para a prevenção e detecção precoce do câncer.



Figura 1 - Estados onde atuam as Unidades Móveis do Departamento de Prevenção.

1.4.1 O desenvolvimento do departamento de Oncogenética no Hospital de Câncer de Barretos/Fundação Pio XI

O Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) foi criado devido à necessidade de um acompanhamento diferenciado aos pacientes/famílias que apresentavam história familiar ou pessoal de câncer sugestivas de hereditariedade como fator originário e pela ausência de serviços que disponibilizassem esse tipo de serviço de forma gratuita à população SUS residente longe das Capitais onde esse serviço é oferecido. Embora tendo sido oficializado apenas em 2010, a Oncogenética do HCB iniciou suas atividades em 2008, através do seguimento clínico de pacientes com histórico familiar de câncer, principalmente daquelas famílias com vários casos de um mesmo tipo de câncer ou diferentes tumores relacionados ao espectro de determinada síndrome, tumores em indivíduos jovens, tumores raros ou pacientes com tumores bilaterais, multifocais ou múltiplos.

O atendimento oferece acompanhamento multidisciplinar (equipe composta por médico geneticista, médicos oncologistas, patologista, geneticista molecular, enfermeira e psicóloga) e é integrado com todas as especialidades. Tem como principal função fazer o diagnóstico das síndromes genéticas ligadas ao câncer e realizar o AG e orientação dos pacientes e familiares sobre as possibilidades de diagnóstico precoce e prevenção. Pacientes

e familiares considerados de “alto risco genético” recebem, sem qualquer ônus, todo o acompanhamento clínico e cirúrgico necessário, determinado individualmente, conforme resultado do teste genético (o qual também é oferecido pela Instituição) e/ou conforme a história familiar.

No entanto, apesar da gratuidade do serviço oferecido pelo HCB e dos constantes esforços para o recrutamento de famílias de alto risco para câncer hereditário pelos diversos centros Brasileiros, sabemos que o acesso da população em geral aos serviços especializados (como a Oncogenética) ainda é restrito, e, conseqüentemente muitas famílias de alto risco permanecem sem o acompanhamento médico e suporte necessários. Além disso, nosso conhecimento sobre a nossa população, suas características e peculiaridades, os fatores de risco a que estão expostas ainda é bastante restrito.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando o pouco conhecimento sobre a prevalência de síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e ao câncer colorretal na população brasileira, a alta probabilidade de desenvolvimento de câncer em indivíduos com predisposição hereditária e a quase inexistência de serviços bem estabelecidos e estruturados de aconselhamento genético, destaca-se a importância da realização de estudos que envolvam um trabalho voltado para a população Brasileira como um todo, e que permitam um maior conhecimento sobre a mesma, assim como possibilitem a identificação de indivíduos/famílias em risco para câncer hereditário, medidas essas fundamentais para a implementação de estratégias adequadas de rastreamento e prevenção do câncer.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar e caracterizar indivíduos em risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal em uma amostra de base populacional.

3.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a sensibilidade e especificidade de um instrumento desenvolvido para a detecção de famílias e/ou indivíduos em risco para a predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal;

2. Determinar a prevalência de antecedentes familiares de câncer, idade ao diagnóstico e grau de parentesco dos familiares afetados;

3. Determinar a prevalência de síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama em uma amostra de base populacional da rede pública de saúde;

4. Determinar a prevalência de síndromes de predisposição hereditária ao câncer colorretal em uma amostra de base populacional da rede pública de saúde;

5. Validar métodos alternativos (telefone e carta) de aplicação de questionário epidemiológico e construção de heredograma;

6. Caracterizar uma amostra de base populacional quanto a fatores de risco para câncer de mama e câncer colorretal.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de investigação e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo de caráter populacional (estudo de prevalência).

Realizou-se uma análise de uma amostra populacional de conveniência com 20.000 indivíduos do sexo feminino. O estudo foi realizado entre setembro de 2011 até maio de 2013, através da integração entre dois departamentos do Hospital de Câncer de Barretos, o Departamento de Oncogenética e o Departamento de Prevenção e foi subdividido da seguinte em três etapas:

Etapa 1 – Rastreamento Primário: A etapa de inclusão das mulheres no estudo foi realizada utilizando a estrutura já estabelecida pelo Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos, que conta com uma unidade fixa de prevenção situada junto ao HCB, e com unidades móveis que percorrem o interior do estado de São Paulo, bem como outros estados das regiões Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste. A inclusão no estudo deu-se através do preenchimento de um questionário específico, elaborado por nós e denominado Questionário de Rastreamento Primário (QRP) (Anexo 1).

Com a intenção de facilitar para os sujeitos de pesquisa participarem da etapa subsequente do estudo, as unidades de prevenção incluídas foram a unidade fixa de Barretos e as unidades móveis que percorrem a região de Barretos, Jales e Araçatuba. Essas regiões são distritais da cidade de Barretos e possuem acordos prévios entre as prefeituras desses municípios e o HCB, garantindo transporte gratuito aos pacientes recrutados.

O instrumento de inclusão (QRP) possuía 3 questões fechadas possuindo a escolha entre “SIM” e “NÃO” e, somente em uma das questões havia a possibilidade de preenchimento de forma aberta. A primeira questão referia-se à presença de história pessoal de câncer antes dos 50 anos de idade, com um campo aberto para preenchimento do tipo de câncer; a segunda questão possuía sub-itens relacionados à presença de câncer de mama, intestino e/ou ovário em familiares de primeiro ou segundo grau antes dos 50 anos de idade; a terceira questão indagava sobre a presença de câncer antes dos 50 anos em três ou mais familiares de primeiro ou segundo grau. Todos os indivíduos que responderam “SIM” a pelo menos 1 das 3 perguntas foram convidados (via carta e/ou contato telefônico) a participar de uma segunda etapa de rastreamento.

Os questionários primários aplicados foram recolhidos semanalmente e computados em um banco de dados (SPSS). O banco de dados passou por uma revisão detalhada e análise de consistência interna de banco de dados, reduzindo a probabilidade de análises incorretas.

Antes de iniciar a aplicação oficial do QRP, realizou-se uma etapa “piloto”, no intuito de analisar a facilidade de aplicação do questionário e a sua aceitação. O QRP utilizado nessa fase teste encontra-se no Anexo2. Com base nos resultados obtidos verificou-se que era possível a aplicação do QRP, porém havia a necessidade de um maior detalhamento, principalmente nas questões 1 e 2 e, o questionário sofreu pequenas alterações, conforme pode ser observado no Anexo 1.

A amostra piloto não foi incluída nas análises estatísticas globais desse estudo.

Etapa 1.1- Validação do Questionário de Rastreamento Primário – Sensibilidade e Especificidade: Visando uma validação do questionário primário (QRP), o mesmo foi re-aplicado (re-teste) em uma amostra aleatoriamente definida (sorteio) de casos positivos (Pelo menos um SIM) e negativos (Todas as questões respondidas com NÃO).

Além disso, em um segundo momento (após a aplicação do QRS), com o auxílio dos dados dos heredogramas, foi possível calcular a sensibilidade e especificidade do nosso instrumento. Para o cálculo da sensibilidade e especificidade, consideramos, como padrão-ouro, o preenchimento de critério clínico para alguma síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama ou colorretal, ou seja, no cálculo da sensibilidade e especificidade o verdadeiro positivo foi aquele que respondeu afirmativamente ao QRP e que preenchia critérios clínicos para alguma SPHC quando abordado na segunda etapa.

Etapa 2 – Rastreamento Secundário: Todos os indivíduos encaminhados para esta segunda etapa do projeto, por terem respondido “SIM” a pelo menos uma questão do Questionário de Rastreamento Primário, responderam a um Questionário de Rastreamento Secundário (QRS).

O Questionário de Rastreamento Secundário é um questionário epidemiológico (Anexo 3) que aborda aspectos demográficos, de história reprodutiva, hormonal, de hábitos de vida como dieta, prática de atividades físicas bem como inclui uma série de questões sobre a história familiar de câncer, tanto do lado materno quanto paterno e engloba dados

referentes ao número de pessoas afetadas por câncer, tipo de câncer, idade ao diagnóstico, dentre outros (esse questionário foi adaptado a partir dos modelos elaborados e validados pela Rede Nacional de Câncer Familiar, da qual o Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos é parte integrante).

A aplicação desse questionário foi realizada tanto por uma enfermeira quanto por uma equipe devidamente treinada. As informações obtidas sobre a história familiar de câncer foram utilizadas para a confecção do heredograma. Todos os indivíduos que participaram da etapa de Rastreamento Secundário tiveram seu heredograma confeccionado. Essa confecção se deu a partir do método tradicional: desenho em papel sulfite e caneta, para serem arquivados de forma a facilitar as análises posteriores.

A partir dos dados do heredograma e do questionário epidemiológico foram aplicados os modelos de Claus e Gail para a estimativa de RCV de câncer de mama (139-141). Para estimativa da probabilidade de mutação dos genes *BRCA1/BRCA2* foram utilizados os modelos de Manchester, Penn II e as tabelas de prevalência de mutações de Myriad (142-144). O QRS foi aplicado utilizando três abordagens diferentes: Abordagem Presencial, Abordagem por Telefonema e Abordagem por Carta. Todas as mulheres que participaram da segunda etapa e tiveram uma suspeita de alguma síndrome de predisposição hereditária ao câncer (com base na análise do heredograma), serão encaminhadas para a terceira etapa, onde essa suspeita diagnóstica poderá ser mais aprofundada e ser (ou não) confirmada.

a) Abordagem Presencial: Convocação por telefone para vir ao Hospital de Câncer de Barretos e, uma enfermeira devidamente treinada, que no caso foi a aluna responsável pelo projeto, realizou o atendimento. Após a leitura, esclarecimento de dúvidas e assinatura do TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- (Anexo 4) o atendimento consistiu na realização de uma conversa inicial de esclarecimento geral sobre a importância da prevenção do câncer, da detecção inicial do câncer de mama e colorretal, do conhecimento sobre a história de câncer na família, com exposição e distribuição de material educativo sobre prevenção do câncer e importância dos fatores de risco genéticos para o desenvolvimento do câncer (Anexo 5). Em seguida aplicou-se o QRS (Anexo 3) e confeccionou-se o heredograma (incluindo pelo menos 3 gerações e englobando a história familiar materna e paterna). Todo esse processo foi realizado com uma linguagem simples e de fácil acesso para todos os tipos de pacientes com diferentes graus de escolaridade.

Observação: A logística da vinda dos pacientes de suas cidades até o HCB foi estruturada considerando acordos prévios entre o Departamento de Prevenção e as secretarias Municipais de Saúde das cidades envolvidas.

b) Abordagem por Telefonema: O Questionário de Rastreamento Secundário foi preenchido por um entrevistador, devidamente treinado, por telefone. As conversas por telefone duraram entre 30 a 40 minutos. Durante a ligação realizou-se o preenchimento do questionário epidemiológico e a confecção do heredograma. A linguagem também foi simples e de fácil acesso a todo o tipo de participante com diferentes graus de escolaridade. Um número de telefone específico foi passado para a participante, para que ela pudesse entrar em contato com os responsáveis pelo desenvolvimento do estudo podendo, portanto, esclarecer eventuais dúvidas futuras. Foi dada à participante, mediante a leitura do TCLE, a opção de não participar do estudo e interromper a ligação telefônica se assim o desejasse (Anexo 6).

c) Abordagem por carta: Nessa forma de abordagem foi enviado, via serviço de correios, um envelope contendo: i) uma carta de explicação do projeto e o motivo de a pessoa estar recebendo essa carta, assim como quais eram os procedimentos a serem tomados e os números de telefone dos pesquisadores responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas (Anexo 7); ii) duas vias do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 8); iii) o QRS (Anexo 9) e, iv) um envelope selado para que a participante pudesse devolver o questionário e o TCLE via correio, sem custos.

As formas de abordagem presencial e por telefone possuíram um momento de esclarecimento de dúvidas referentes ao câncer hereditário. As pessoas que participaram através da abordagem presencial tiveram a oportunidade de receber um material educativo, folder, sobre o câncer hereditário (Anexo5).

Etapa 2.2 - Validação das abordagens Telefone e Carta

Houve a preocupação em relação às abordagens telefone e carta utilizadas para a obtenção dos dados epidemiológicos e para a confecção do heredograma, no que concerne a perda de informações e a fidedignidade das mesmas, uma vez que a entrevista realizada

de forma presencial permite a criação de um vínculo com o paciente, o que pode tornar mais fácil (e quem sabe mais acurado) o preenchimento do instrumento do estudo.

Nesse sentido realizamos um método comparativo do modo presencial com o modo por telefone. Após um sorteio, realizamos 60 ligações para as mulheres que responderam o questionário pessoalmente e comparamos as respostas enfatizando os seguintes aspectos: Preenchimento de Critério Clínico (Sim/Não e, se sim, Qual), Número de Gerações, Número de Gerações Afetadas, Número total de tumores, Número de familiares de primeiro grau com câncer; Número de familiares de primeiro grau com câncer antes dos 50 anos, Número de familiares de segundo grau com câncer; Número de familiares de segundo grau com câncer antes dos 50 anos. Essas ligações para confirmação foram realizadas por pessoas diferentes das que realizaram a entrevista pessoalmente, sem ter acesso no momento da entrevista ou anteriormente a ela, aos heredogramas e questionários realizados previamente.

Após a validação do método por telefone, foi possível, da mesma forma, validar o método por carta. A validação aconteceu de forma similar à realizada para as ligações telefônicas: sorteio de 60 casos respondidos inicialmente por carta e comparação das respostas com as obtidas em um segundo momento, onde o heredograma foi reconstruído a partir de informações obtidas de forma presencial ou por telefone. Esse procedimento foi realizado por 3 profissionais diferentes que não tiveram contato com os questionários realizados no primeiro momento. As variáveis consideradas para a análise de reprodutibilidade foram: Preenchimento de Critério Clínico (Sim/Não e, se sim, Qual), Número de Gerações, Número de Gerações Afetadas, Número total de tumores, Número de familiares de primeiro grau com câncer; Número de familiares de primeiro grau com câncer antes dos 50 anos, Número de familiares de segundo grau com câncer; Número de familiares de segundo grau com câncer antes dos 50 anos.

A amostragem de 60 indivíduos para cada análise foi estimada com auxílio de cálculos estatísticos específicos para esse propósito.

Todos os casos em que não foi possível o acesso ao participante com uma forma de abordagem, tentou-se uma abordagem alternativa. Nesse sentido, apenas foram considerados como perda aqueles que: i) não possuíam acesso telefônico e/ou endereço no sistema de cadastro do hospital; ii) foram realizadas mais de três ligações em horários diferentes e enviado carta, porém sem sucesso em ambas as abordagens.

Etapa 2.3 – Grau de concordância entre QRP e QRS

Com a intenção de verificar se as respostas presentes no QRP se reproduziam nos heredogramas foi realizado o cálculo do coeficiente de Kappa para medir o grau de concordância das respostas obtidas com o QRP com aquelas obtidas no momento em que foi realizado o Questionário Epidemiológico e a construção do heredograma na etapa de Rastreamento Secundário.

Etapa 3 – Rastreamento Terciário: Após a análise do heredograma confeccionado na etapa 2, todas as pacientes que apresentarem história familiar de câncer sugestiva de alguma síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal (isto é, que preencherem os critérios clínicos preconizados pela NCCN, ASCO, Bethesda, Amsterdam ou ainda que preencherem claramente critérios clínicos para outras síndromes de predisposição hereditária como por exemplo Síndrome de Li-Fraumeni) serão convidadas a participar da outra etapa do estudo, intitulada de Rastreamento Terciário. O Rastreamento terciário se constituirá no processo de Aconselhamento Genético propriamente dito, em que após a aplicação de um TCLE específico do Departamento de Oncogenética, ocorrem uma ou mais consultas de avaliação do risco genético de câncer, efetuada pelo médico geneticista juntamente com a equipe multidisciplinar da Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos. Neste momento o heredograma é novamente confeccionado e os diagnósticos são, na medida do possível, confirmados com laudos anátomo-patológicos, auxiliando dessa forma na confirmação da suspeita diagnóstica feita na segunda etapa, assim como na definição das condutas a serem adotadas. Esta etapa, de Rastreamento Terciário, faz parte de um projeto maior e não foi alvo de investigação do presente trabalho de Mestrado. Além disso, pacientes que se inserirem nessa etapa passam a ser acompanhadas e tratadas dentro da rotina do setor e do hospital, independentemente de sua entrada no departamento ter sido via projeto de pesquisa.

As etapas do estudo serão exemplificados na Figura 2 a seguir.

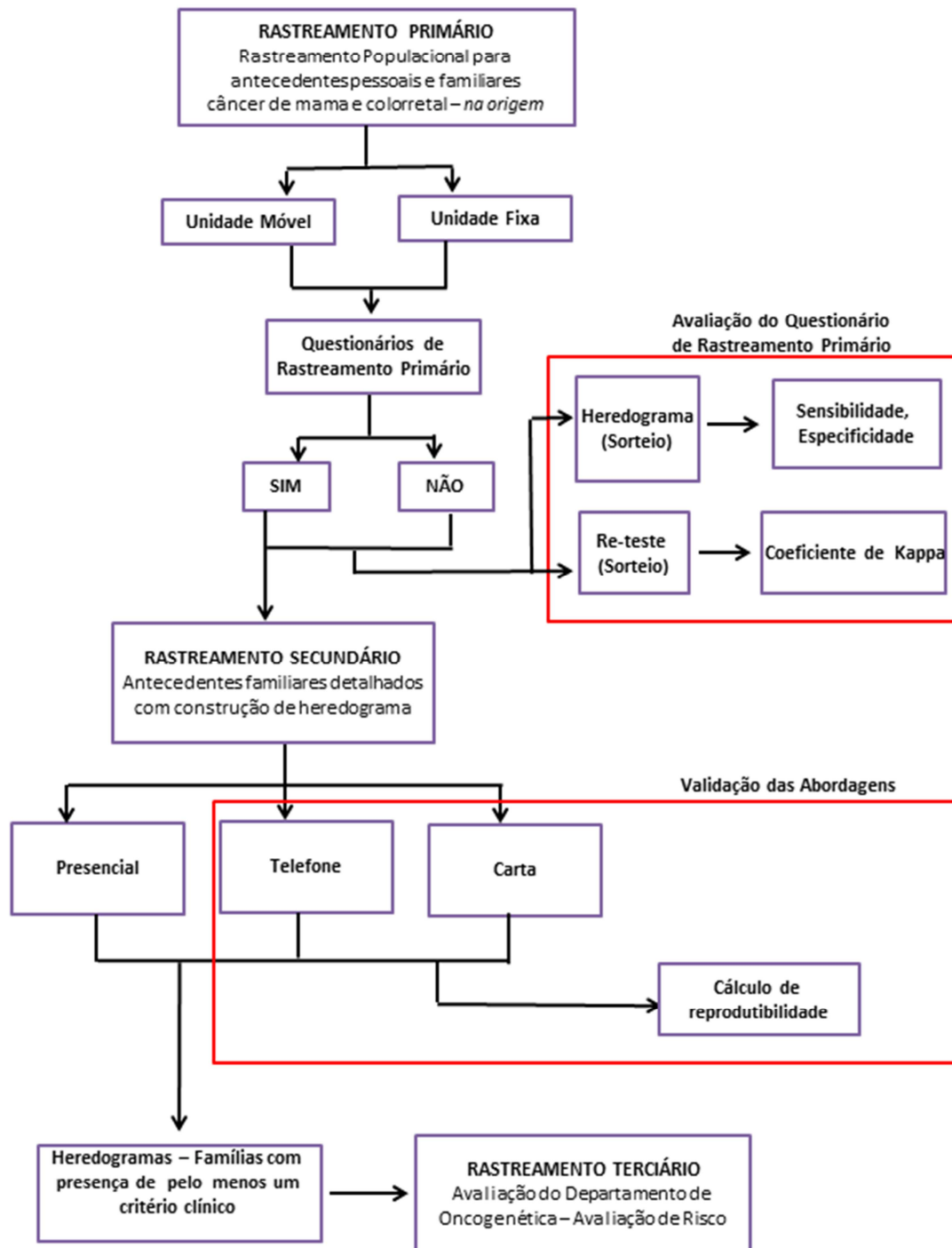


Figura 2 - Fluxograma representando as etapas do estudo.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo todas as mulheres, com idade superior a 18 anos, que estavam realizando exames preventivos junto às unidades móveis e Fixa do Hospital de Câncer de Barretos (unidades móveis que percorrem regiões de Barretos, Jales e Araçatuba).

Foram excluídos os casos em que os questionários não foram devidamente preenchidos (falta de informação e/ou informações ambíguas).

Observação: Os casos dos quais os pacientes não participaram da etapa de Rastreamento Secundária não foram excluídos e sim foi feita uma análise dos dados do primeiro questionário. Para a segunda etapa de análise esses casos foram desconsiderados.

4.3 Análises estatísticas

A descrição dos dados foi realizada em função da média, desvio padrão, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas e frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas.

Para comparação entre duas variáveis qualitativas independentes, utilizou-se o teste de qui-quadrado (ou Exato de Fisher, quando os pressupostos do teste de qui-quadrado não eram satisfeitos).

A reprodutibilidade entre as formas de aplicação do Questionário de Rastreamento Secundário (telefone, carta e presencial) foram mensuradas considerando o Coeficiente de Concordância Kappa (para as variáveis qualitativas) e o Coeficiente de Correlação Intraclass (para as variáveis quantitativas). Os mesmo coeficientes, foram calculados para verificar a concordância entre o questionário primário e o questionário secundário.

Em todo o estudo foi considerado a significância de 0,05 e as análises foram realizadas utilizando o Software SPSS v19.0.

4.4 Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos/Fundação Pio XII, SP, Brasil com o protocolo de número 413/2010 (Anexo 10).

Os autores se comprometeram a respeitar os princípios da confidencialidade e privacidade relacionados ao estudo. As informações somente poderão ser divulgadas publicamente de forma anônima. Os questionários utilizados foram fornecidos pelos investigadores e armazenados e mantidos pelos mesmos. Os dados contidos nesses formulários poderão ser utilizados/acessados somente pelos pesquisadores do estudo e comissão de ética da instituição em que se realiza o estudo. O registro de dados e análise dos mesmos é de responsabilidade dos investigadores principais e está sendo realizado exclusivamente pelos mesmos.

5 RESULTADOS

De forma a sumarizar as diferentes etapas desenvolvidas no presente trabalho, assim como os resultados obtidos em cada uma delas, construímos em fluxograma, o qual encontra-se representado na Figura 3, a seguir.

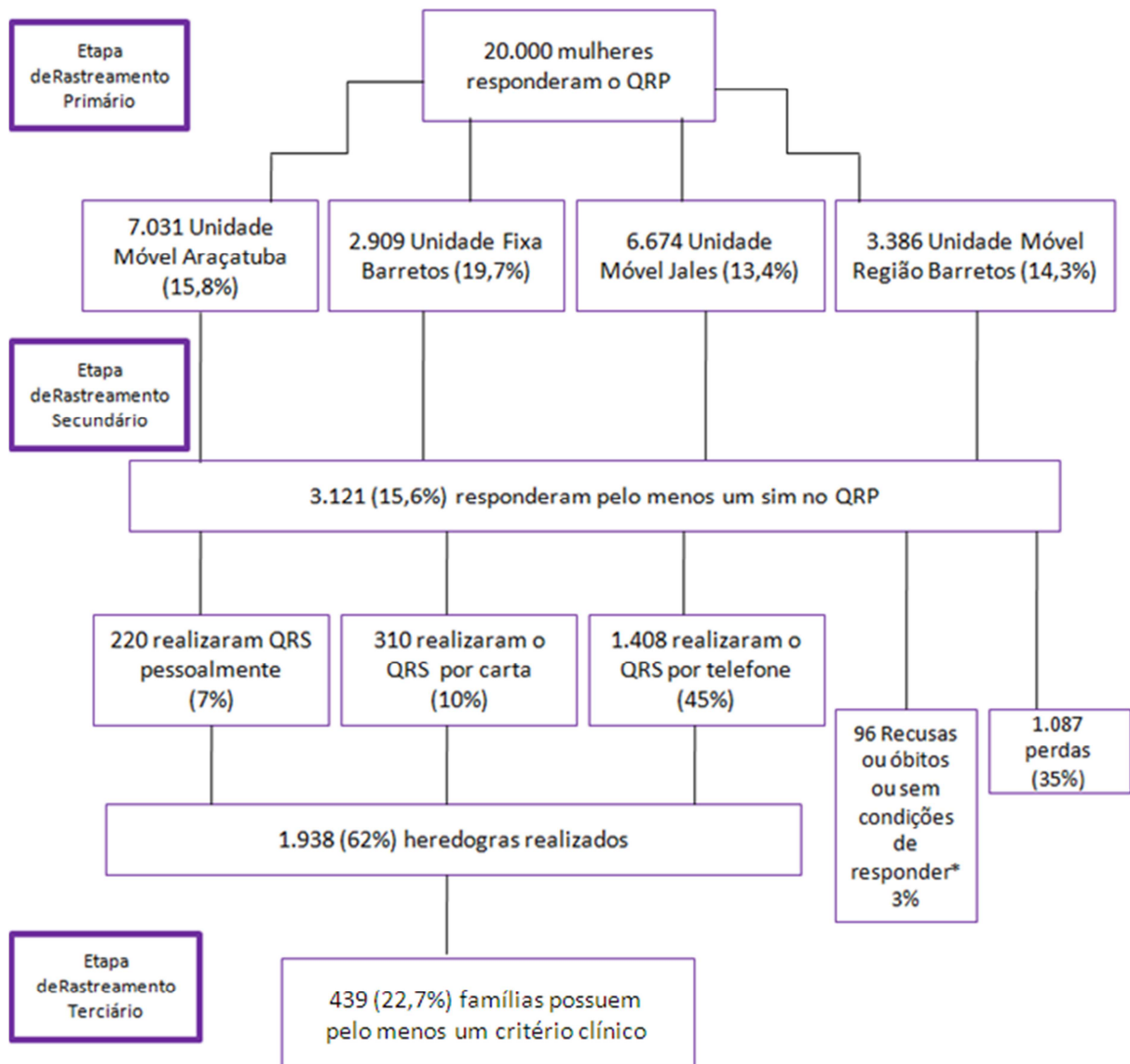


Figura 3 - Fluxograma representando as principais etapas do estudo.

5.1 Aplicação do Questionário de Rastreamento Primário

O início do preenchimento QRP-Piloto, representado na Figura 3, deu-se a partir do dia 09 de Agosto de 2011, na Unidade Fixa do Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. Totalizamos 2.157 questionários aplicados em uma população com média de idade de 52 anos.

Em caso de resposta afirmativa, favor encaminhar para o Hospital de Câncer de Barretos – Departamento de Oncogenética

1) Você teve câncer antes dos 50 anos de idade?

sim não

2) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), algum caso de câncer de mama, ovário ou de intestino antes dos 50 anos de idade?

sim não

3) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade?

sim não

Figura 4 - Questionário Piloto de Rastreamento Primário.

A Tabela 1 mostra o número de casos por estado brasileiro, das mulheres que responderam ao Questionário Piloto de Rastreamento Primário.

Tabela 1 - Número de pacientes que responderam o Questionário de Rastreamento Primário por estado brasileiro (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Estados Brasileiros	Número de Casos (%)
AC	13 (0,6)
AL	3 (0,13)
AM	2 (0,1)
BA	7 (0,3)
DF	5 (0,23)
GO	116 (5,3)
MG	219 (10)
MS	91 (4,2)
MT	84 (4)
PA	7 (0,3)
PI	1 (0,04)
PR	7 (0,3)
RJ	6 (0,2)
RO	89 (4)
RS	1 (0,04)
SC	6 (0,27)
SP	1.495 (69,3)
TO	5 (0,23)
Total	2.157(100)

Os resultados obtidos indicaram que, dentre a amostra analisada, 23,18% (500 casos) apresentavam pelo menos uma resposta afirmativa, ou seja, algum caso de câncer na família. O gráfico abaixo (Figura 5) apresenta um detalhamento dos dados referentes ao Questionário Piloto de Rastreamento Primário.

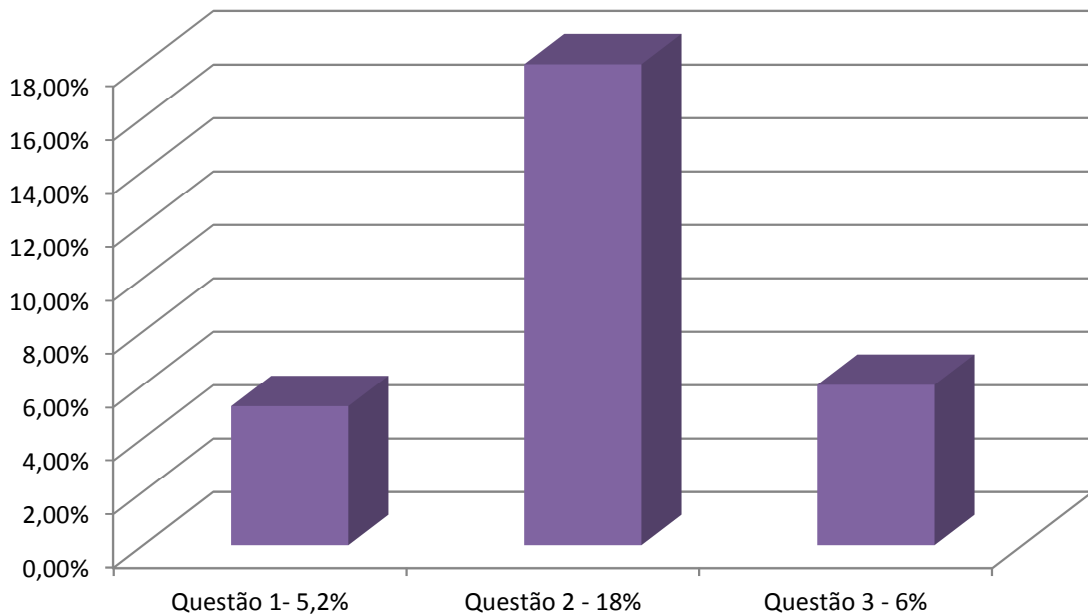


Figura 5 - Total de casos com resposta afirmativa por questão referente ao Questionário Piloto de Rastreamento Primário (n=2.157).

A aplicação do QRP “oficial” teve início em Setembro de 2011 e finalizou em Maio de 2012. No total tivemos 20.000 questionários aplicados em uma amostra de base populacional, referentes aos pacientes atendidos na Unidade Fixa de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos e Unidades Móveis de Jales, Araçatuba e da Região de Barretos.

Os questionários foram recolhidos semanalmente e computados em um banco de dados (SPSS). O banco de dados passou por uma revisão detalhada e análise de consistência interna de banco de dados, reduzindo a probabilidade de análises incorretas.

Questionário de Rastreamento Primário	
Hospital de Câncer de Barretos Departamento de Oncogenética	Etiqueta
1) Você teve câncer antes dos 50 anos de idade?	
<input type="checkbox"/> sim. Qual _____	
<input type="checkbox"/> não	
2) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), algum caso de:	
• Câncer de mama antes dos 50 anos de idade:	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
• Câncer de intestino antes dos 50 anos de idade:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> não
• Câncer de ovário antes dos 50 anos de idade:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> não
3) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade?	
<input type="checkbox"/> sim	
<input type="checkbox"/> não	

Figura 6 - Questionário “Oficial” de Rastreamento Primário (QRP).

A média de idade da amostra foi de 51 anos (DP=9,45), variando de 18 a 79 anos. A tabela a seguir mostra o número de participantes por local de aplicação do Questionário de Rastreamento Primário.

Tabela 2 - Número de participantes da Etapa de Rastreamento Primário, com respectivos números de pelo menos uma resposta afirmativa no QRP por Local de Preenchimento do Questionário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Local de Preenchimento	Número de Participantes	Número de Participantes que respondeu com pelo menos uma resposta afirmativa (%)
Araçatuba*	7.031	1.111 (15,8)
Barretos**	2.909	573 (19,7)
Jales*	6.674	953 (14,3)
Região de Barretos*	3.386	484 (14,3)
Total	20.000	3.121 (15,6)

*Unidade Móvel de Prevenção; **Unidade Fixa de Prevenção

Conforme ilustrado na Figura 7 e demonstrado na Tabela 3, as 20.000 participantes desse estudo são provenientes de 19 diferentes estados brasileiros.

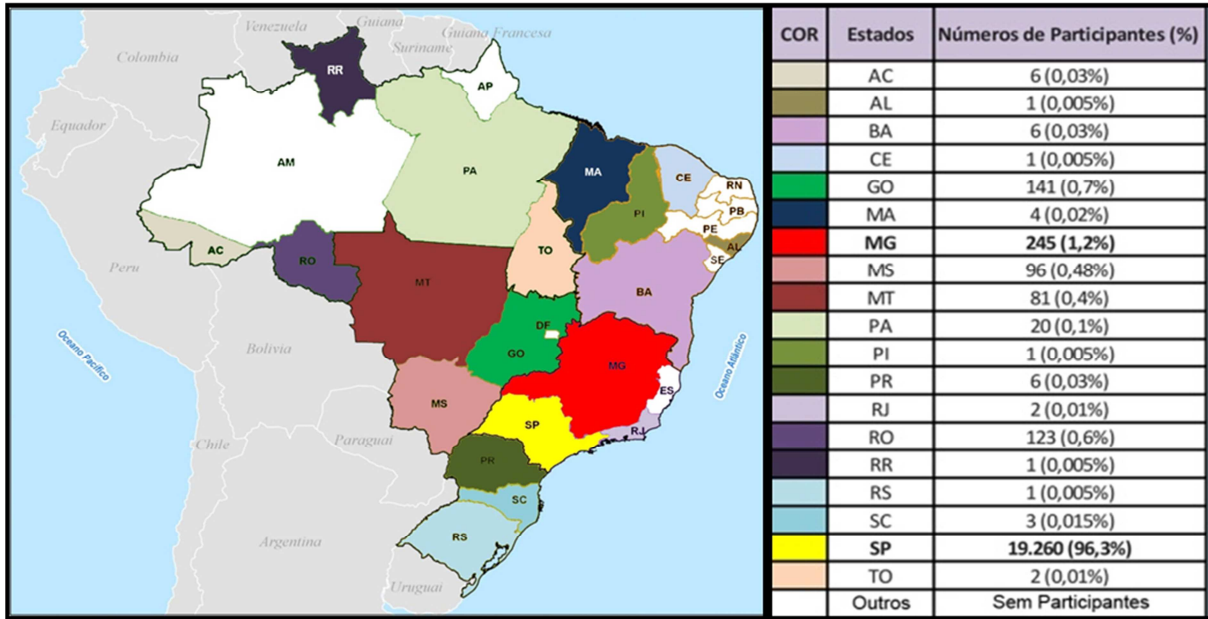


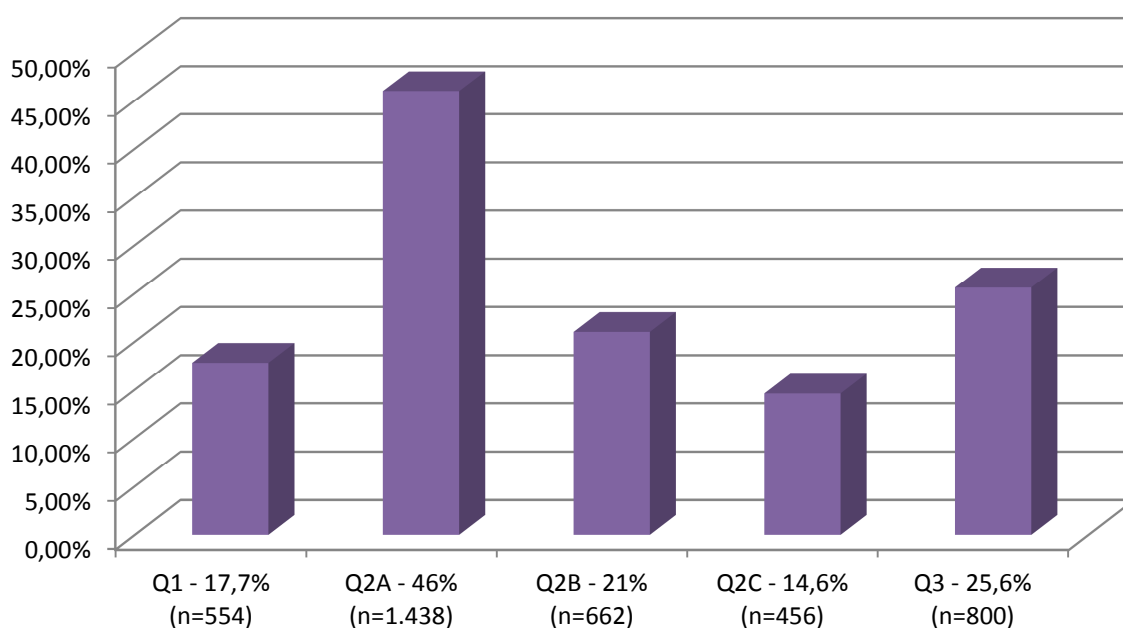
Figura 7 - Estados de procedência das 20.000 que responderam o QRP.

Tabela 3 - Número de participantes da Etapa de Rastreamento Primário, por estado Brasileiro (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Estados	Números de Participantes (%)
AC	6 (0,03)
AL	1 (0,005)
BA	6 (0,03)
CE	1 (0,005)
GO	141 (0,7)
MA	4 (0,02)
MG	245 (1,2)
MS	96 (0,48)
MT	81 (0,4)
PA	20 (0,1)
PI	1 (0,005)
PR	6 (0,03)
RJ	2 (0,01)
RO	123 (0,6)
RR	1 (0,005)
RS	1 (0,005)
SC	3 (0,015)
SP	19.260 (96,3)
TO	2 (0,01)
Total	20.000 (100)

A aplicação do Questionário de Rastreamento Primário resultou em 3.121 casos com pelo menos uma resposta afirmativa (15,6% do total da amostra incluída).

A Figura 8 expõe os dados referentes às respostas afirmativas do Questionário de Rastreamento Primário (QRP).



Q1= Você teve câncer de mama antes dos 50 anos de idade; Q2A= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de mama antes dos 50 anos de idade; Q2B= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de intestino antes dos 50 anos de idade; Q2C= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de ovário antes dos 50 anos de idade; Q3= Há entre seus familiares próximos 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade.

Figura 8 - Total de casos com resposta afirmativa por questão no Questionário de Rastreamento Primário (n=3.121).

5.1.1 Sensibilidade e Especificidade

A sensibilidade deste questionário foi de 94,4% demonstrando uma boa capacidade para detectar os indivíduos em risco para síndromes de predisposição hereditária. Com relação a especificidade obteve-se um valor de 74,3%, mostrando que, conforme previsto quando desenhamos o instrumento, as perguntas são bastante amplas de forma a não “perder” indivíduos em risco, o que faz com que tenhamos em nosso grupo amostral uma parcela significativa de indivíduos que não estejam em real risco para câncer hereditário, mas que por outro lado, minimiza as chances de que algum indivíduo em risco não seja incluído no estudo. Também levando em conta o fato de nosso questionário não ser tão estrito e o fato de as síndromes de predisposição hereditária ao câncer serem relativamente raras, o Valor Positivo Negativo (VPN) do nosso instrumento foi de 98,1% enquanto o Valor Preditivo Positivo (VPP) foi de 48,6%.

5.2 Aplicação do Questionário de Rastreamento Secundário

As mulheres que responderam pelo menos um sim no QRP (3.121) foram convidadas a participar da etapa de Rastreamento Secundário. Essas mulheres residem em 16 diferentes estados brasileiros, conforme mostrado no mapa a seguir (Figura 9).



Figura 9 - Mapa da procedência das mulheres que responderam pelo menos um sim no QRP (3.121 casos).

A etapa de Rastreamento Secundário está concluída e, conforme mencionado anteriormente (Seção 7.1 da Metodologia) houve 3 tipos de abordagens nessa etapa. Todas as mulheres que responderam de forma afirmativa ao QRP foram convidadas a vir ao Hospital de Câncer de Barretos para responder pessoalmente ao QRS e tirar dúvidas referentes à prevenção de câncer.

As pacientes que possuíam dificuldades para ir até o Hospital de Câncer de Barretos, tiveram a possibilidade de responder ao questionário por telefone e, àquelas que trabalhavam e não tinham a possibilidade de responder por telefone foram enviadas cartas com envelopes previamente selados para que elas pudessem retornar o questionário sem gerar nenhum custo para as mesmas.

A utilização de uma ou outra forma de abordagem foi motivada por razões alheias a nossa vontade, tais como as dificuldades de acesso aos participantes que não possuíam horário flexível para comparecer ao Hospital de Câncer de Barretos e/ou que não possuíam telefone e/ou sem endereço cadastrado junto ao Hospital de Câncer de Barretos. Antes de um indivíduo ser considerado como uma perda e, dessa forma ser excluído do estudo, tentou-se, pelo menos, duas abordagens diferentes.

Iniciamos a convocação para o Rastreamento Secundário no dia 23 de Fevereiro de 2012 e, com auxílio das 3 abordagens acima relatadas aplicamos o QRS e confeccionamos o heredograma de 1.938 mulheres (62,1% do total da amostra). A tabela detalha a quantidade de questionários realizados de acordo com a abordagem realizada.

Tabela 4 - Número de questionários realizados, por abordagem (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Abordagem	Realizados	Recusas	Óbitos	Sem condições de responder Questionário*
Pessoalmente	220 (11,35%)	10 (12,6%)	0	0
Carta	310 (16%)	4 (5%)	3 (50%)	0
Telefone	1.408 (72,65%)	65 (82,4%)	3 (50%)	11 (100%)
Total	1.938 (100%)	79 (100%)	06 (100%)	11 (100%)

*Mulheres que não conseguiam responder o questionário por alguma dificuldade como surdez, internação e demência mental e, o familiar não quis responder em nome da participante.

Tivemos um total de 79 recusas, 06 óbitos, 11 mulheres sem condições de responder ao questionário (mulheres que não conseguiam responder o questionário por alguma dificuldade como surdez, internação e demência mental e, o familiar não quis responder em nome da participante) e 1.087 perdas (todas as perdas tiveram pelo menos duas tentativas de abordagens diferenciadas).

Com o intuito de eliminar a possibilidade de viés devido ao número de perdas ser relativamente alta, comparamos (teste qui-quadrado) o perfil de respostas afirmativas do QRP entre o grupo de mulheres que responderam ao QRS e as que não responderam (consideradas aqui como “perdas”) e o resultado não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$), ou seja, o perfil de respostas afirmativas é semelhante, reduzindo a possibilidade de que tenhamos recrutado apenas as de mais alto risco ou as de menor risco.

A Tabela 5 demonstra a quantidade de questionários e heredogramas realizados por local de aplicação.

Tabela 5 - Número de participantes com pelo menos uma resposta afirmativa no QRP, por local de preenchimento do QRS (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Local de Preenchimento	Número de Participantes	Número de Participantes que respondeu pelo menos uma resposta afirmativa	Número de Participantes que realizou o Questionário e Heredograma
Araçatuba	7.031	1.111	699 (63,0%)
Barretos	2.909	573	381 (66,4%)
Jales	6.674	953	550 (57,8%)
Região de Barretos	3.386	484	308 (63,6%)
Total	20.000	3.121	1.938 (62,0%)

5.2.1 Validação das abordagens utilizadas

5.2.1.1 Questionários Aplicados por Telefone

Considerando a reprodutibilidade entre as variáveis consideradas nos dois momentos em questão (questionário respondido de forma presencial versus questionário respondido por telefone), realizou-se o cálculo do coeficiente de Kappa, e, considerando a presença de critérios clínicos como variável de referência, obtivemos um valor de Kappa de 0,976, considerado pela literatura como um valor altamente reprodutível (145), com um erro de 0,023, demonstrando ser factível e confiável a realização deste questionário por telefone. Maiores detalhes encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores de Kappa para reprodutibilidade da forma de abordagem por telefone, comparada com abordagem presencial (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Variável	Coeficiente de Reprodutibilidade ou Concordância	IC. 95%*	
		Inferior	Superior
Critério Clínico	0,976 [#]	0,7089	0,9911
Número de Gerações	0,2948 [#]	0	0,648
Número de Gerações Afetadas	0,610 [#]	0,4218	0,799
Número de Familiares de Primeiro Grau	0,903 [#]	0,818	0,9898
Número de Familiares de Primeiro Grau com Câncer antes dos 50 anos.	0,6864 [#]	0,511	0,8618
Número de Familiares de Segundo Grau	0,6713 [#]	0,5067	0,8359
Número de Familiares de Segundo Grau com Câncer antes dos 50 anos.	0,655 [#]	0,4074	0,9036
Número Total de Tumores	0,806**	0,673	0,884

*IC: Intervalo de Confiança; **Coeficiente de correlação intra-classe: calculado por ser uma variável numérica;

#Kappa.

5.2.1.2 Questionários Aplicados por Carta

Para a validação dos questionários realizados por carta, novamente consideramos a presença de Critérios Clínicos como variável de referência para a validação e, obtivemos um Kappa com valor de 0,850, valor esse considerado altamente reprodutível (145). A tabela 7 apresenta os valores de reprodutibilidade obtidos para as diferentes variáveis consideradas.

Tabela 7 - Valores de Kappa para reprodutibilidade da forma de abordagem por carta, comparada com telefone e presencial (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Variável	Kappa	IC. 95%*	
		Inferior	Superior
Critério Clínico	0,850 [#]	0,7089	0,9911
Número de Gerações	0,641 [#]	0,2167	1
Número de Gerações Afetadas	0,694 [#]	0,5651	0,8243
Número de Familiares de Primeiro Grau	0,9203 [#]	0,8704	0,9702
Número de Familiares de Primeiro Grau com Câncer antes dos 50 anos.	0,8274 [#]	0,7017	0,9531
Número de Familiares de Segundo Grau	0,768 [#]	0,6393	0,8967
Número de Familiares de Segundo Grau com Câncer antes dos 50 anos.	0,5957 [#]	0,3124	0,8790
Número Total de Tumores	0,8610 ^{**}	0,7760	0,9150

*IC: Intervalo de Confiança; **Coeficiente intra-classe: calculado por ser uma variável numérica;

#Kappa.

5.2.2 Grau de Concordância entre QRP e QRS

Ao compararmos as respostas obtidas com o QRP e o QRS para verificarmos o grau de concordância entre os dois instrumentos, obtivemos um valor de kappa de 0,64 ($p < 0,001$), considerado na literatura como um acordo substancial, ou seja, como possuindo uma boa reprodutibilidade (145). No entanto, mesmo considerando uma reprodutibilidade que não é excelente, nosso VPN foi muito alto (98,1), ou seja, não houve “perdas” de famílias potencialmente em risco para câncer hereditário.

A tabela 8 compara o grau de concordância dos QRP e QRS, realizados em 1.938 indivíduos, questão a questão.

Tabela 8 - Tabela Referente à Reprodutibilidade do Questionário de Rastreamento Primário quando comparado ao Questionário de Rastreamento Secundário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Questão	Número de Casos Iguais	% de Concordância
Você teve câncer antes dos 50 anos de idade?	1.801	93,0
Há entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)) algum caso de câncer de mama antes dos 50 anos de idade?	1.536	79,3
Há entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)) algum caso de câncer de intestino antes dos 50 anos de idade?	1.647	85,3
Há entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)) algum caso de câncer de ovário antes dos 50 anos de idade?	1.682	87,1
Há entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)) 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade?	1.541	79,9

5.2.3 Análises dos resultados obtidos com os heredogramas – Identificação e caracterização dos indivíduos em risco para câncer hereditário.

5.2.3.1 História familiar e história familiar de câncer

Foram analisados (após registro em banco de dados e análises rigorosas de consistência interna do mesmo) todos os 1.938 heredogramas. Desses, 220 (11,4%) casos foram realizados pessoalmente, 1.408 (72,6%) pelo telefone e 310 (16%) por carta.

Dentre as mulheres incluídas na segunda parte do estudo (1.938) 282 (14,5%) relataram história pessoal prévia de câncer. Um detalhamento dos tipos de câncer relatados encontra-se na tabela 9.

Tabela 9 - Local de ocorrência do câncer no probando que respondeu o Questionário de Rastreamento Secundário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Tipo de Câncer	N	%
Axila	1	0,35
Bexiga	1	0,35
Boca	1	0,35
Braço	1	0,35
Cabeça	3	1
Calcanho	1	0,35
Canal anal	1	0,35
Colo Uterino	33	11
Coluna	1	0,35
Duodeno	1	0,35
Endometrio	2	0,70
Estômago	3	1
Garganta	2	0,70
Intestino	10	3,5
Laringe	2	0,70
Leucemia	1	0,35
Linfoma	6	2,1
Mama	66	23,4
Mama bilateral	5	1,77
Mama e útero	1	0,35
Mieloma	2	0,70
Olho	1	0,35
Ovário	6	2,1
Ovário e intestino	1	0,35
Pele não melanoma	82	29
Pele melanoma	5	1,77
Polipose	3	1
Pulmão	2	0,70
Rim	1	0,35
Teratoma	1	0,35
Tireóide	20	7
Útero	14	4,96
Útero	14	4,96%
Vesícula	1	0,35
Vulva	1	0,35
Total	282	100

Foi observado, em média, a presença de dois tumores por família (DP=1,67; valor mínimo de 0, valor máximo de 13 tumores). Considerando os tumores relatados e as idades ao diagnóstico observamos 64 casos (3,3%) de câncer de intestino antes dos 45 anos de idade, e 131 (6,7%) casos de câncer de intestino antes dos 50 anos de idade, 35 casos (1,8%) de pares de irmã com câncer de mama antes dos 50 anos, 40 casos (2%) de câncer de ovário antes dos 50 anos.

Dos 1.938 heredogramas confeccionados foi encontrado somente 1 caso (0,05%) de câncer de mama masculino e 1 caso (0,05%) de câncer de mama em mulher de origem judia.

Com relação ao número de gerações observadas nos heredogramas, obtivemos 1.731 famílias cuja representação inclui até a quarta geração representando 89,3% dos casos; para 166 famílias (8,6%) tivemos 3 gerações representadas; para 19 famílias (1%) conseguimos representar até 5 gerações e, para 21 famílias (1%) tivemos apenas 2 gerações representadas no heredograma.

A representatividade de familiares de primeiro e segundo grau teve uma grande variação, conforme demonstrado na Figura 10, variando de 2 a 30 e de 0 a 23 respectivamente, evidenciando que para a grande maioria das famílias incluídas foi possível obter informações acerca de um grande número de familiares.

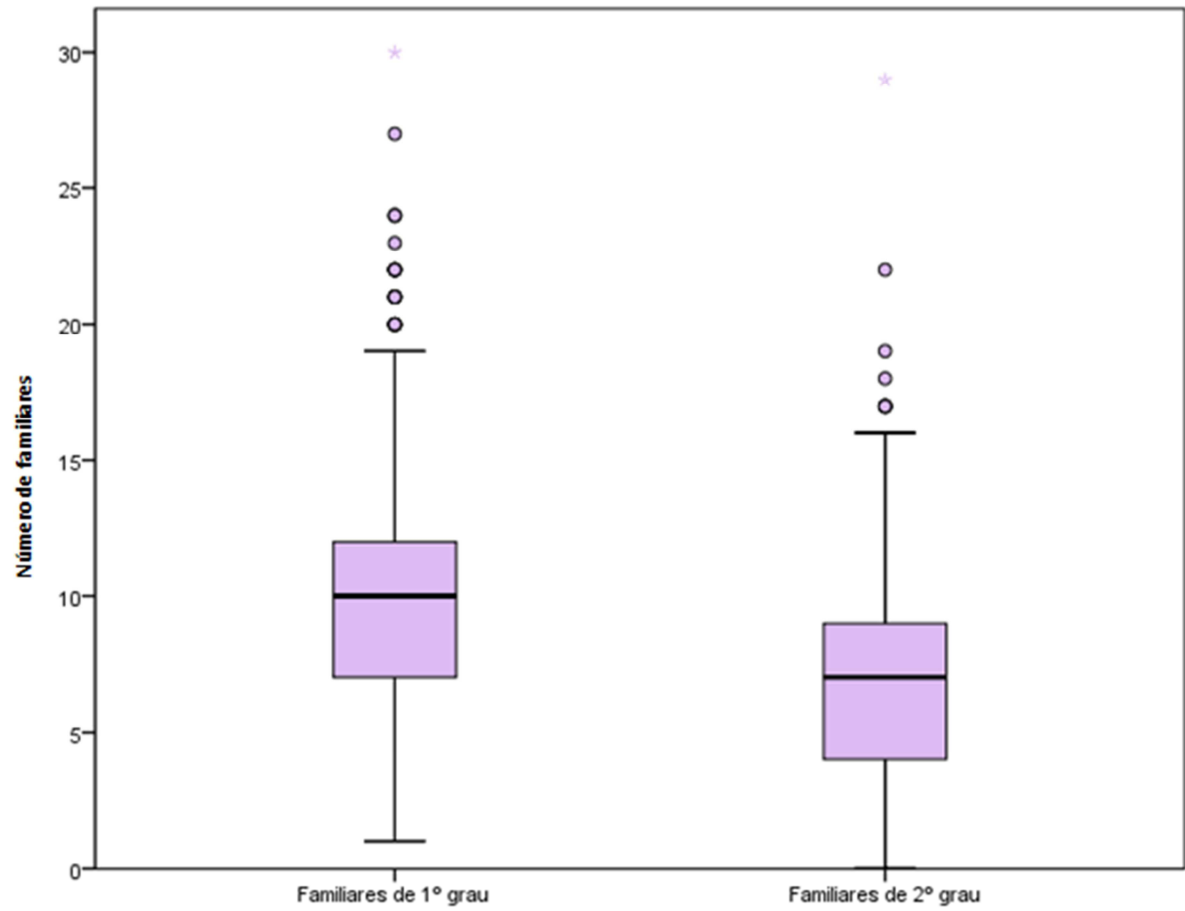


Figura 10 - Variação do número de familiares de primeiro e segundo grau.

Os dados referentes ao número de familiares de primeiro grau com câncer estão descritos na tabela a seguir:

Tabela 10 - Número de familiares de primeiro grau afetados com câncer (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Número de familiares de primeiro grau com câncer	Frequência	Porcentagem
0 (nenhum)	633	36,6%
1	811	43,0%
2	302	16,0%
3	97	5,1%
4	26	1,4%
5	11	0,5%
6	2	0,1%
7	1	0,1%
8	2	0,1%
9	9	0,1%
Total	1.938	100%

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

A tabela a seguir expõe os dados referentes ao número de familiares de primeiro grau com câncer antes dos 50 anos de idade.

Tabela 11 - Número de familiares de primeiro grau afetados com câncer antes dos 50 anos de idade (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2012).

Número de familiares de primeiro grau com câncer antes do 50 anos de idade	Frequência	Porcentagem
0 (nenhum)	1.151	62,9
1	574	31,1
2	92	5,0
3	12	0,7
4	3	0,2
9	1	0,1
Total	1.938	100

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

As mesmas análises foram realizadas com os familiares de segundo grau e serão expostas a seguir:

Tabela 12 - Número de familiares de segundo grau afetados com câncer (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Número de familiares de segundo grau com câncer	Frequência	Porcentagem
0 (nenhum)	647	34,5
1	593	31,7
2	336	17,9
3	155	8,3
4	68	3,6
5	33	1,8
6	25	1,3
7	4	0,2
8	5	0,3
9	2	0,1
10	4	0,2
11	1	0,1
Total	1.938	100

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

Tabela 13 - Número de familiares de segundo grau afetados com câncer antes dos 50 anos de idade (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Número de familiares de segundo grau com câncer antes dos 50 anos	Frequência	Porcentagem
0 (nenhum)	1.243	70,2
1	431	24,3
2	71	4,0
3	19	1,1
4	4	0,2
7	1	0,1
9	2	0,1
Total	1.938	100

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

Foram observados, em algumas famílias, casos específicos de câncer característicos de famílias com Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer. Esses dados encontram-se representados na tabela a seguir.

Tabela 14 - Tipos de câncer presentes na família e suas respectivas frequências (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Tipos de Câncer	Frequência geral	Porcentagem	Número de	Frequência	Porcentagem
			caso na mesma família		
Câncer de mama antes dos 35 anos	99/1.938	5,1%	1	93/99	93,9
			2	6/99	6,1
Presença de câncer de mama bilateral	17/1.938	0,9%	1	17/17	100
			2	-	-
Presença de câncer de mama masculino	1/1.938	0,05%	1	1/1	100
			2	-	-
Presença de câncer colorretal antes dos 50 anos	195/1.938	10%	1	171/195	87,7
			2	24/195	12,3
Presença de câncer de pâncreas	44/1.938	2,3%	1	44/44	100
			2	-	-
Presença de câncer de ovário	39/1.938	2%	1	38/39	97,4
			2	1/39	2,6

5.2.3.2 Critérios Clínicos, Estimativas de Risco de Câncer e de Probabilidade de Mutação

Realizamos uma análise dos heredogramas para a identificação de critérios clínicos presentes nas famílias. Dentre as 1.938 famílias criteriosamente analisadas, 465 (10%) possuíam pelo menos um critério clínico; 402 (20,7%) casos possuíam somente um critério presente na família; 57 (2,9%) apresentavam 2 critérios presentes na família e, 6 (0,3%) tinham 3 critérios clínicos presentes. A tabela a seguir expõe os Critérios Clínicos observados.

Tabela 15 - Critérios Clínicos evidenciados nos Heredogramas (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Critério Clínico	Frequência	Porcentagem
Asco	37	2
NCCN	273	14,1
Amsterdam	13	0,7
Bethesda	195	10
LFL - Birch	11	0,6
LFL - Chompret	8	0,4
Cowden	19	1
Polipose Adenomatosa Familiar	6	0,3

LFL – Li-Fraumeni Like

Foram realizados cálculos de estimativa de risco cumulativo vital de câncer de mama com categorias variando de risco alto, moderado a baixo. Para tal classificação consideramos como risco baixo um Risco Cumulativo Vital (RCV) inferior a 10%, moderado um risco entre 10 e 20% e alto um RCV superior a 20%. A Tabela 16 detalha os dados sobre as estimativas de risco de câncer de mama conforme os modelos de Claus e Gail (140, 141). É importante ressaltar que, dada a falta de informações necessárias à realização dos cálculos, para 1.283 famílias não foi possível fazer as estimativas de risco de acordo com o modelo de Gail, o mesmo se passou para 145 famílias em relação ao modelo de Claus.

Da mesma forma, para as famílias com casos de câncer de mama foram realizados cálculos de estimativa de probabilidade de mutação nos genes BRCA1/BRCA2 com auxílio dos modelos de Myriad, Penn II e Manchester, dados esses apresentados na Tabela 17 (142, 144).

Tabela 16 - Cálculos de risco de câncer de mama conforme os modelos de Claus e Gail (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

	Gail Vital n(%)	Claus n(%)
Risco Baixo (<10%)	463 (84,3%)	557 (73,5%)
Risco Moderado (10 a 20%)	71 (12,9%)	175 (22,1%)
Risco Alto (>20%)	15 (2,7%)	20 (4,4%)

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

Tabela 17 - Cálculos de probabilidade de mutação conforme os modelos de Myriad, Penn II e Manchester (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

	Myriad n(%)	Penn n(%)		Manchester n(%)	
		BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
Probabilidade Baixa (<10%)	908 (97,3%)	69 (98,0%)	707 (99,0%)	796 (99,7%)	796 (99,7%)
Probabilidade Moderada (10 a 30%)	25 (2,7%)	14 (2,0%)	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)
Probabilidade Alta (>30%)	0	0	2 (0,3%)	0	0

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

As figuras a seguir demonstram os valores médios, mínimos e máximos de cada cálculo de risco.

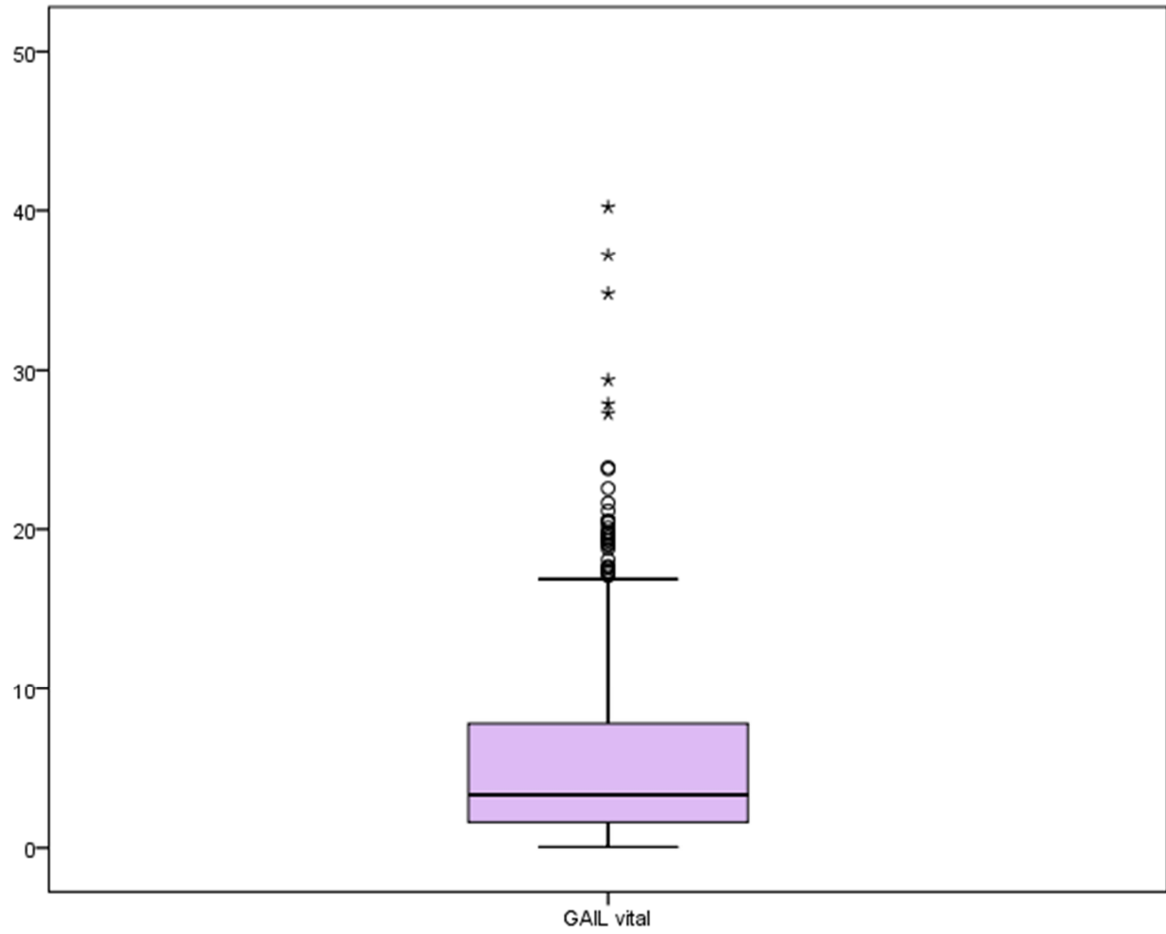


Figura 11 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Gail vital.

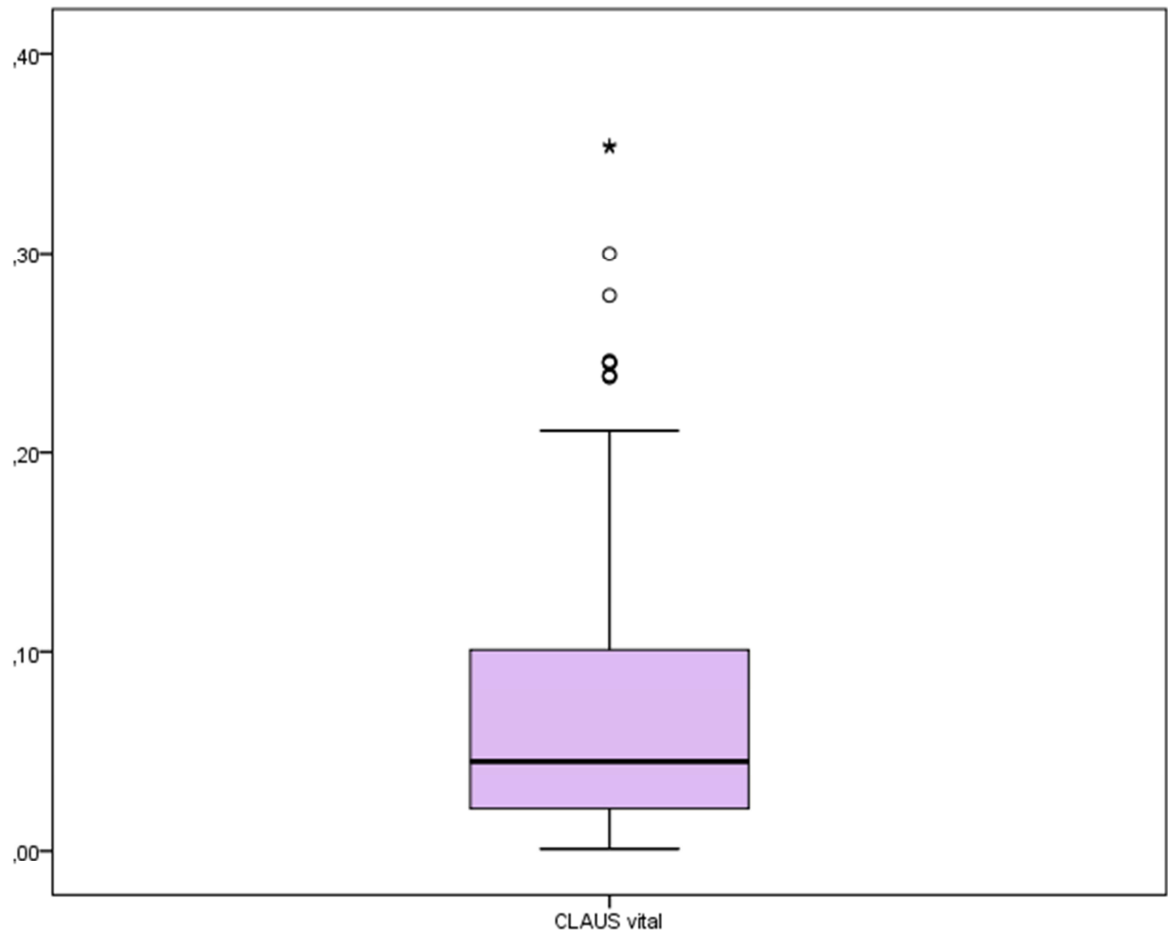


Figura 12 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Claus.

Com relação a probabilidade de mutação, realizamos as análises a partir dos modelos Penn II, Manchester e com auxílio das tabelas de prevalência de mutação de Myriad. As figuras a seguir mostram os valores médios, mínimos e máximos de cada uma deles.

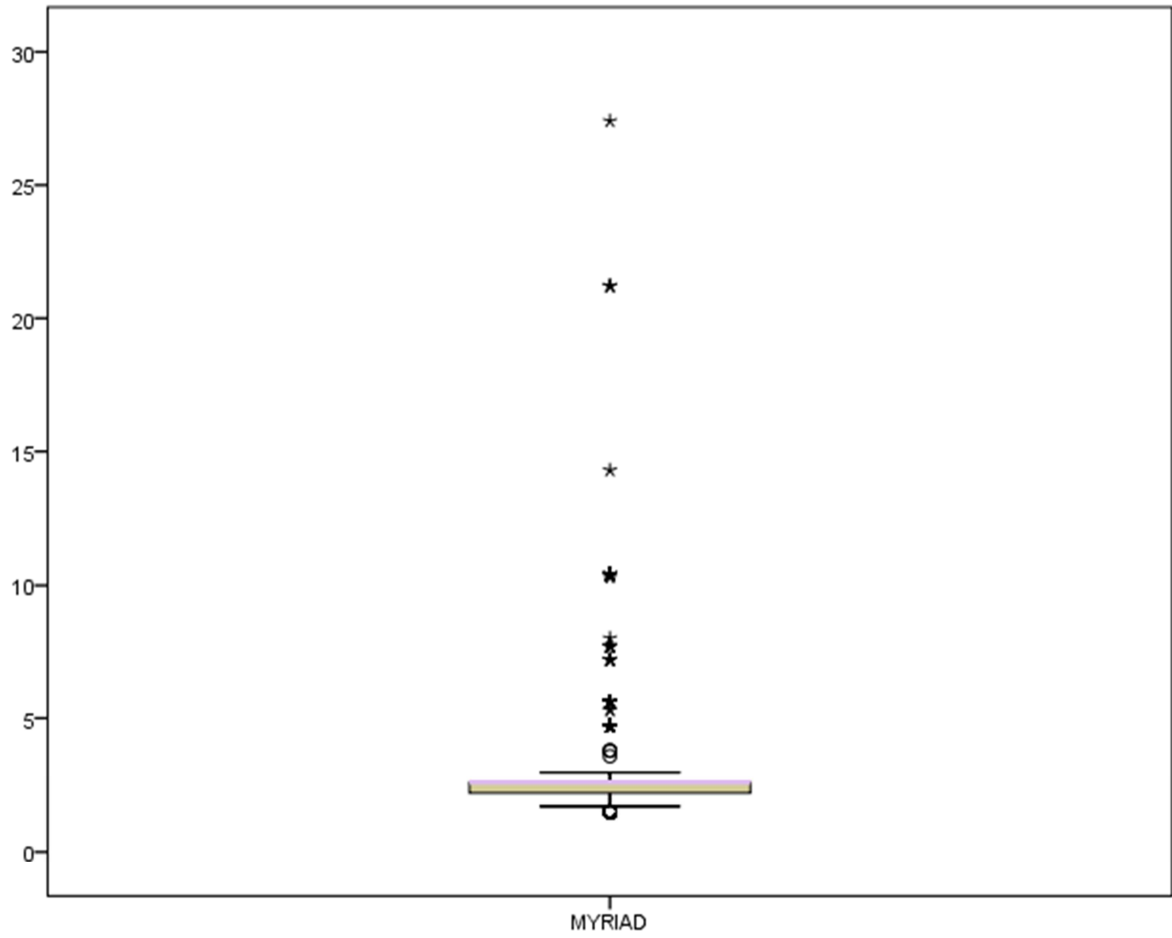


Figura 13 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Myriad.

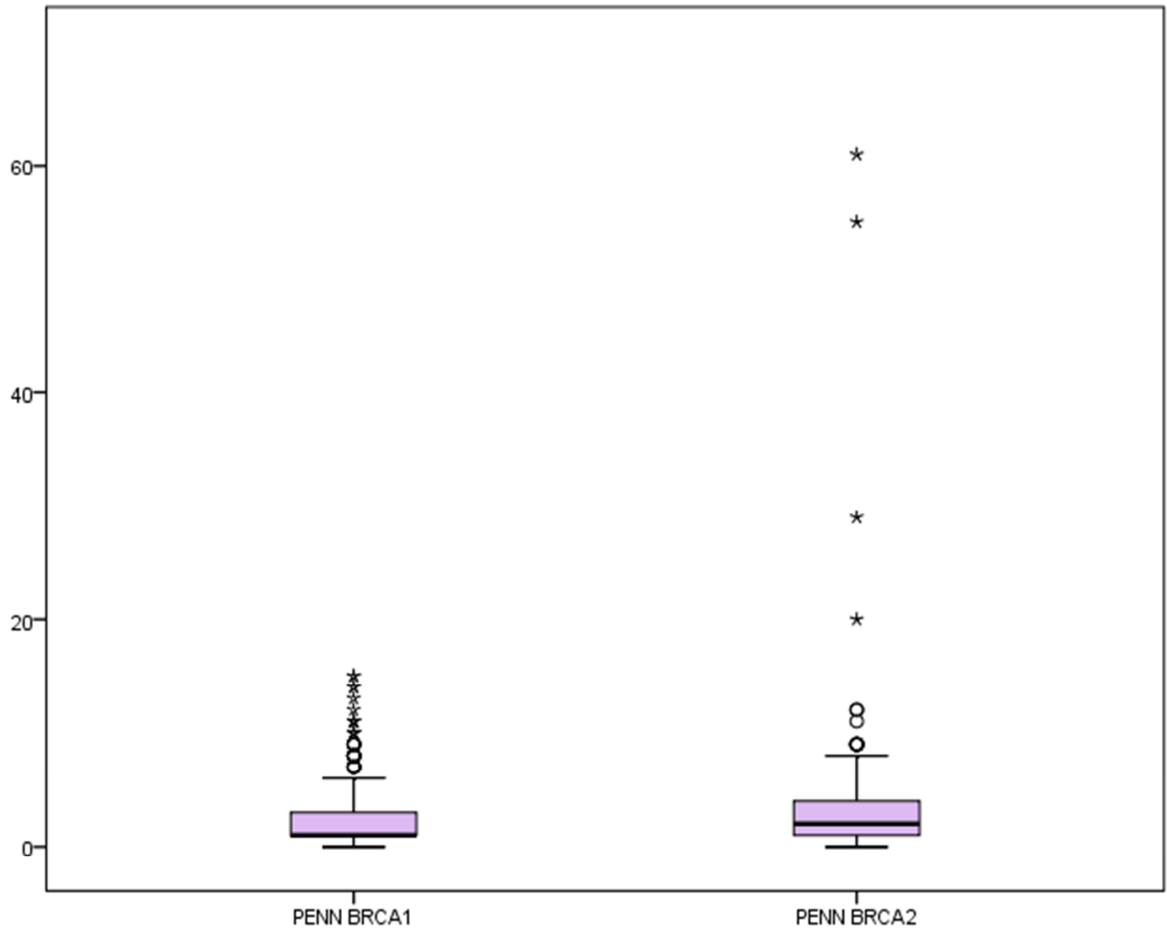


Figura 14 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Penn II para mutação em *BRCA1* e *BRCA2*.

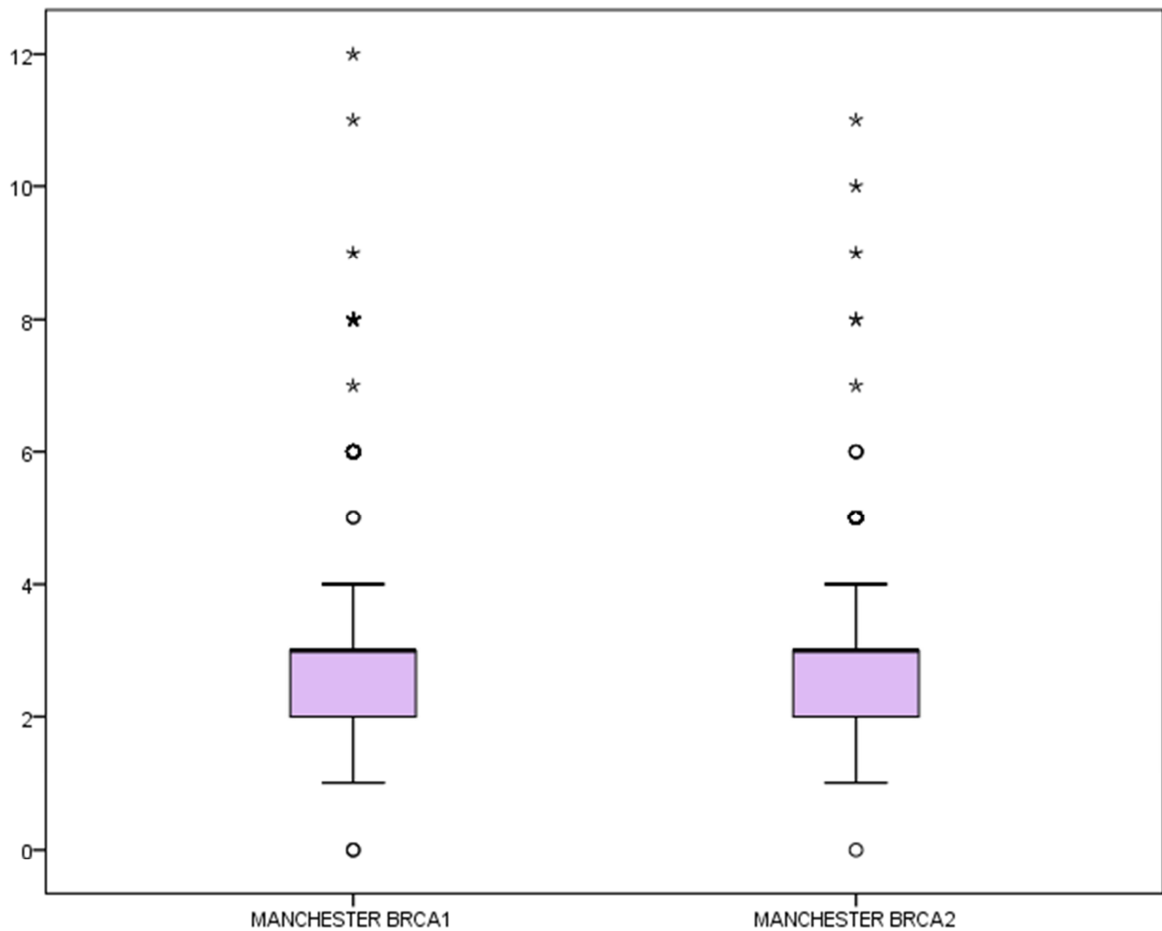


Figura 15 - Valores médio, mínimo e máximo com relação ao cálculo de Maschester para mutação em *BRCA1* e *BRCA2*.

Sabendo que as ferramentas de cálculos de estimativa de risco cumulativo vital são consideradas grandes formas de auxílio durante o processo de aconselhamento genético para a realização das estimativas de risco (25), relacionamos os resultados obtidos com os modelos de estimativa de risco de câncer de mama utilizados no presente estudo assim como os modelos de cálculo de probabilidade de mutação com a presença de pelo menos um critério clínico para síndromes de predisposição hereditária ao câncer. A Tabela 18 demonstra o resultado dessas relações.

Tabela 18 - Relação entre a presença de critério clínico e a classificação dos cálculos de risco (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

	Classificação do risco	Presença de pelo menos um critério clínico		p valor *
		SIM n(%)	NÃO n(%)	
GAIL	Baixo	147 (32,9%)	300 (67,1%)	0,048*
	Moderado	31 (44,9%)	38 (55,1%)	
	Alto	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
CLAUS	Baixo	128 (23,1%)	426 (76,9%)	<0,001*
	Moderado	78 (46,7%)	89 (53,3%)	
	Alto	69,7 (23%)	10 (30,3%)	
Myriad	Baixo	281 (31,2%)	621 (68,8%)	<0,001*
	Moderado	25 (100%)	0	
	Alto	0	0	
PENN BRCA1	Baixo	221 (31,6%)	478 (68,4%)	<0,001#
	Moderado	14 (100%)	0	
	Alto	0	0	
PENN BRCA2	Baixo	229 (32,4%)	478 (67,6%)	<0,001#
	Moderado	5 (100%)	0	
	Alto	2 (100%)	0	
MANCHESTER BRCA1	Baixo	246 (30,9%)	550 (69,1%)	0,960#
	Moderado	2 (100%)	0	
	Alto	0	0	
MANCHESTER BRCA2	Baixo	246 (30,9%)	550 (69,1%)	0,960#
	Moderado	2 (100%)	0	
	Alto	0	0	

Cálculo utilizado: *Qui-quadrado/#Exato de Fisher.

Também houve a preocupação com relação a comparação entre a presença de critérios clínicos com a forma de realizar o questionário (pessoalmente, telefone, carta). A tabela a seguir apresenta o resultado dessas relações assim como a presença/ausência de significância estatística (utilizando o cálculo qui-quadrado).

Tabela 19 - Relação entre a presença de critério clínico e a forma de realizar o questionário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

	Possui pelo menos um critério		p valor*
	SIM n(%)	NÃO n(%)	
Carta	69 (24,7%)	210 (75,3%)	<0,001
Telefone	295 (21,4%)	1.084 (78,6%)	
Presencial	75 (34,2%)	144 (65,8%)	

*Cálculo Qui-quadrado

5.3 Dados epidemiológicos e fatores de risco para câncer – caracterizando nossa população

Dentre as 1.938 mulheres incluídas no estudo, 612 preencheram o questionário epidemiológico (para as demais foi realizada apenas a coleta de dados da história familiar para a confecção do heredograma). Realizamos a análise desses 612 questionários para o conhecimento da nossa população com a intenção de caracterizá-la e entender hábitos de vida e a presença de fatores de risco para câncer já conhecidos pela literatura, porém não houve a intenção de relacioná-los com a presença de câncer e/ou critérios clínicos presentes nas famílias participantes do estudo.

A figura 16 demonstra os estados de procedência dessa amostra.

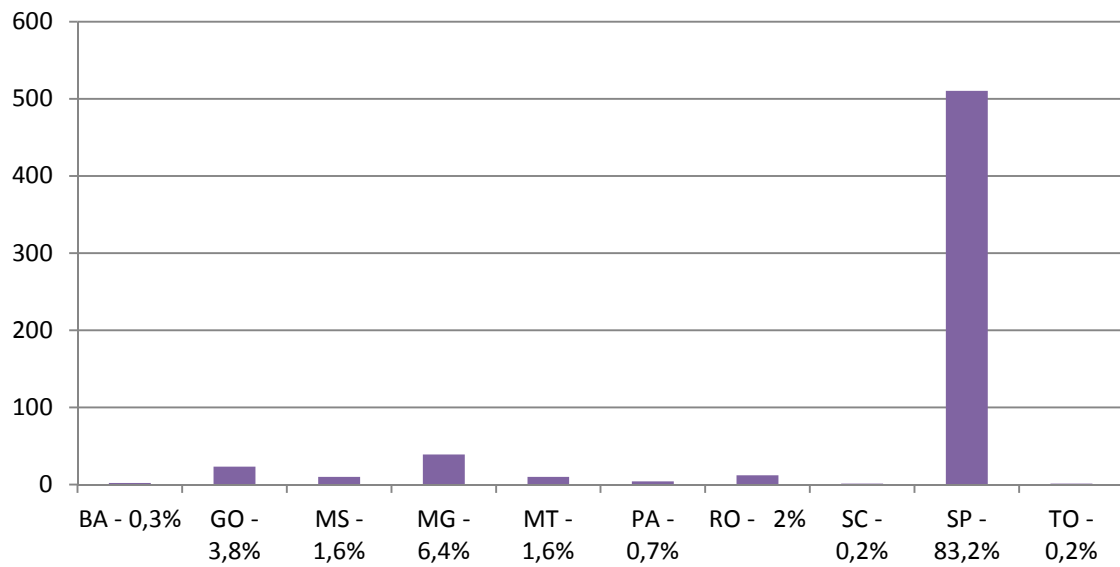


Figura 16 - Procedência das mulheres que preencheram os questionários epidemiológicos.

A tabela 23 e as figuras 22 a 24 apresentam uma descrição das características sócio-demográficas e dos fatores de risco abordados no questionário epidemiológico.

Tabela 20 - Caracterização das mulheres participantes do estudo (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Variável	N	%
<u>Grau de instrução</u>		
-Analfabeto	24	4,1
-Educação infantil	15	2,6
-Fundamental Incompleto	203	34,5
-Fundamental Completo	100	17,0
-Ensino médio incompleto	49	8,3
-Ensino médio completo	112	19,0
-Superior incompleto	21	3,6
-Superior completo	64	10,9
<u>Situação Conjugal</u>		
-Solteiro	50	8,3
-Casada/União consensual	418	69,4
-Separada/divorciada/desquitada	73	12,1
-Viúva	61	10,1
<u>Fumou mais de 100 cigarros durante toda a vida</u>		
-Sim	200	35,2
-Não	368	64,8
<u>Consumo de álcool mais do que habitual durante 6 meses</u>		
-Sim	61	27,6
-Não	160	72,4
<u>Já engravidou</u>		
-Sim	544	91,7
-Não	49	8,3
<u>Já amamentou</u>		
-Sim	417	91,0
-Não	41	9,0
<u>Quanto tempo amamentou</u>		
-1 a 3 meses	83	17,6
-4 a 6 meses	69	14,6
-7 a 12 meses	94	19,8
-13 a 24 meses	77	16,3
-25 a 36 meses	47	9,9
-37 a 48 meses	38	8,0
-Mais de 48 meses	65	13,8

Continua na próxima página

<u>Fez tratamento para engravidar</u>		
-Sim	42	7,7
-Não	505	92,3
<u>Uso de pílula anticoncepcional</u>		
-Sim	397	75,6
-Não	128	24,4
<u>Uso de hormônios (injeções ou implantes) para evitar gravidez</u>		
-Sim	66	20,4
-Não	256	79,6
<u>Ainda menstrua</u>		
-Sim	140	28,7
-Não	347	71,3,6
<u>Motivo que a fez parar de menstruar</u>		
-Parou normalmente	208	62,3
-Parou devido a cirurgia	102	30,6
-Parou devido a tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia	8	2,4
-Outros	16	4,7
<u>Já realizou tratamento de reposição hormonal</u>		
-Sim	134	28,6
-Não	333	71,4

Obs: Na tabela estão presentes os casos cuja informação pôde ser obtida.

Os gráficos a seguir mostram as idades médias, mínimas e máximas com relação a idade da primeira menstruação, primeira gestação e da primeira amamentação.

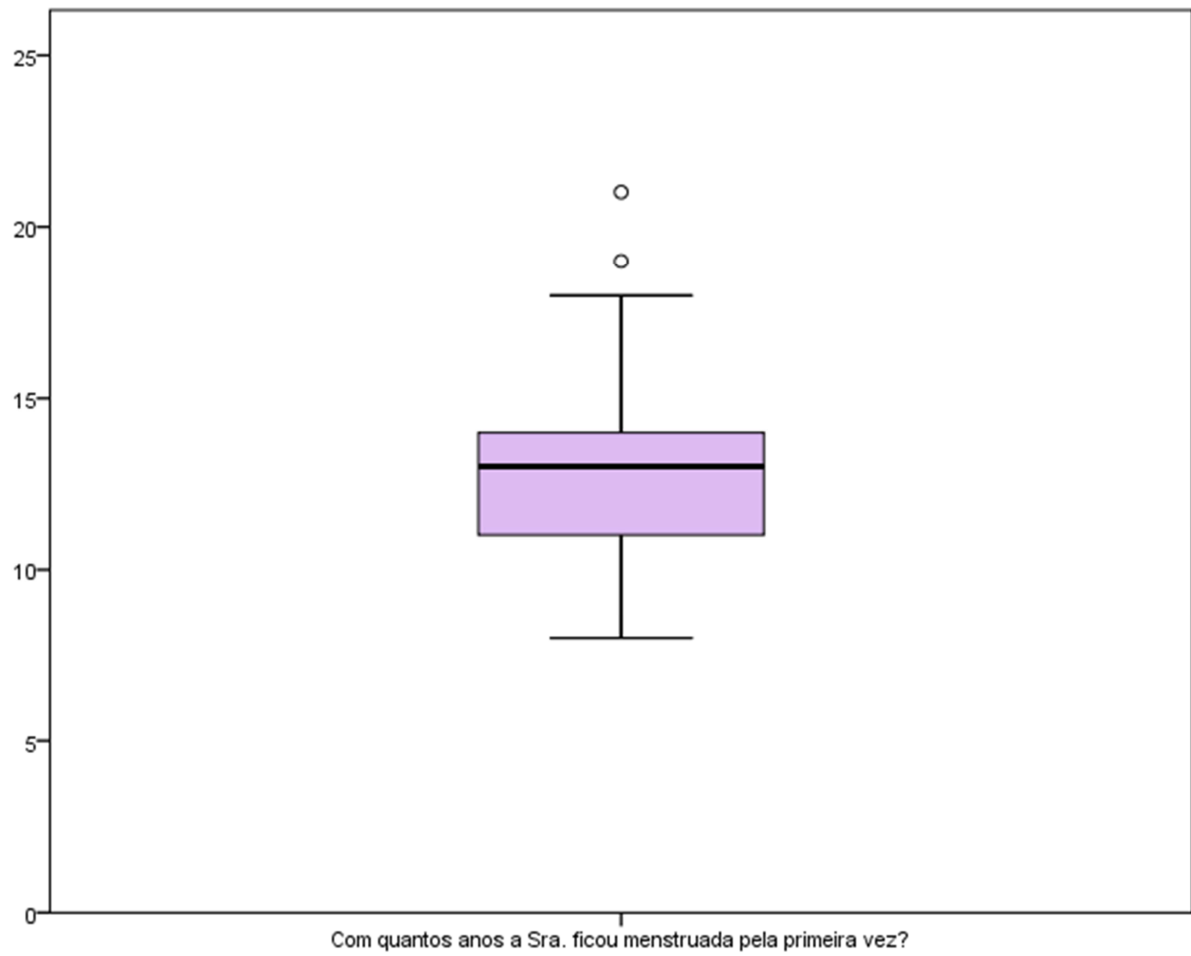


Figura 17 - Idade média mínima e máxima com relação a idade da primeira menstruação.

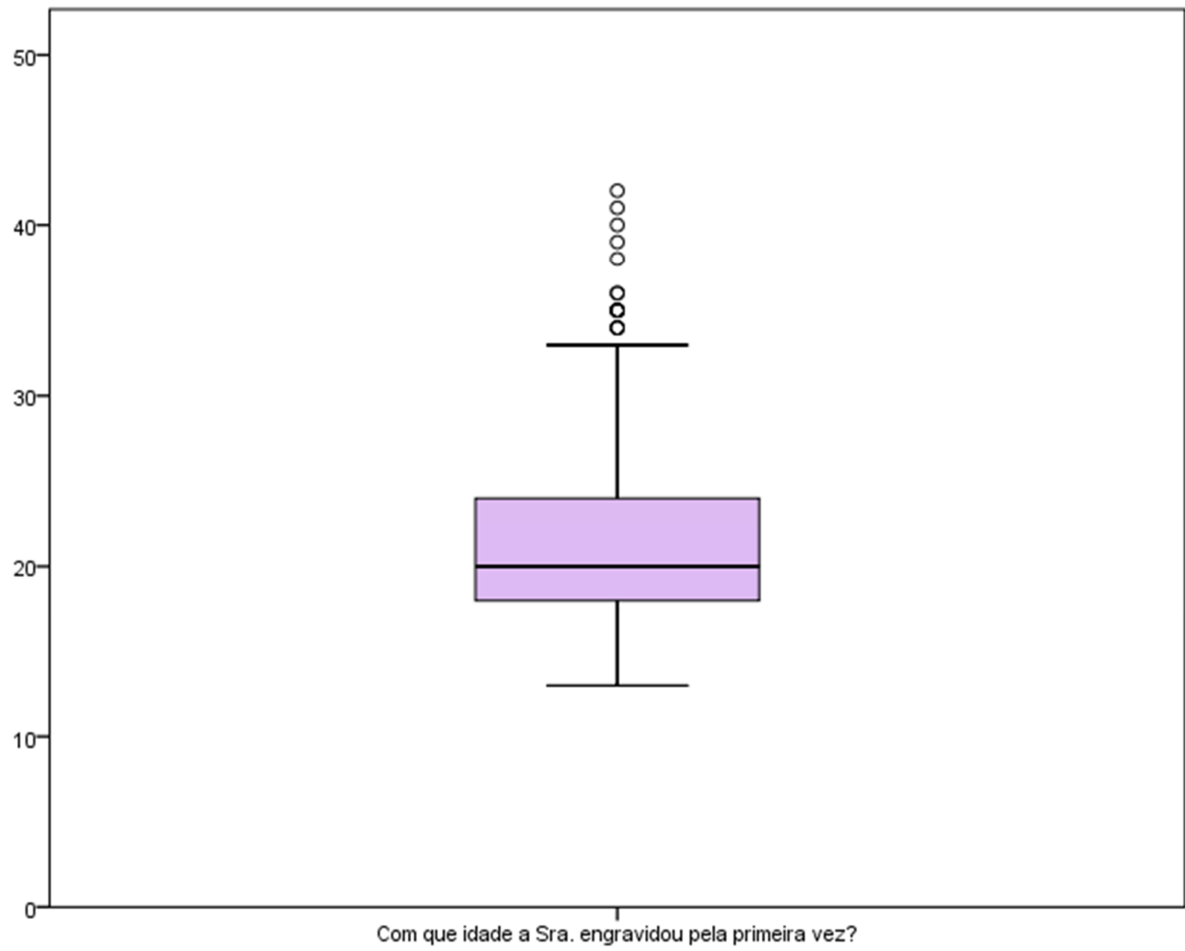


Figura 18 - Idade média, mínima e máxima com relação a idade da primeira gestação.

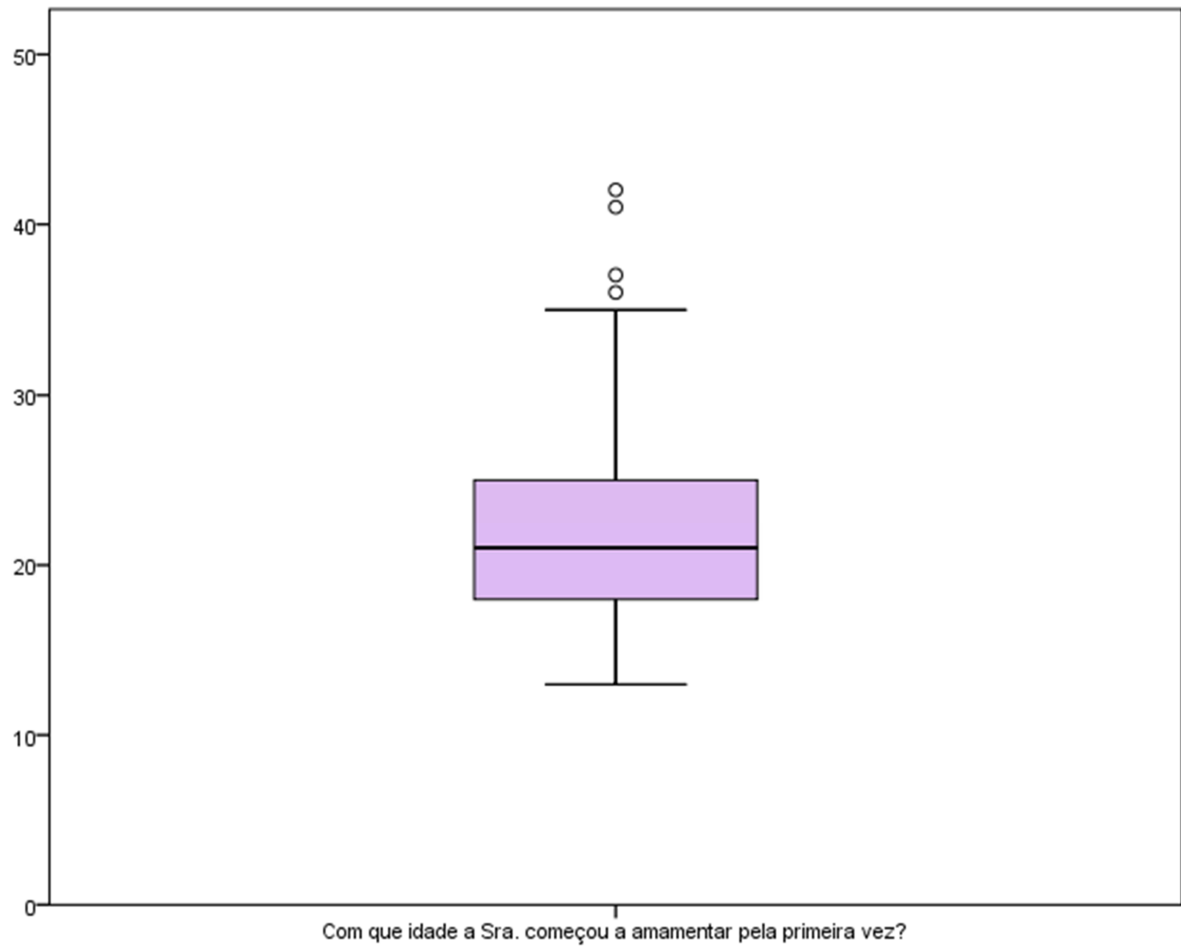


Figura 19 - Idade média mínima e máxima com relação a idade da primeira amamentação.

Com relação ao peso e a altura realizamos o cálculo do IMC e o classificamos de acordo com os dados do Ministério da Saúde (MS). Esse dado é demonstrado no gráfico a seguir.

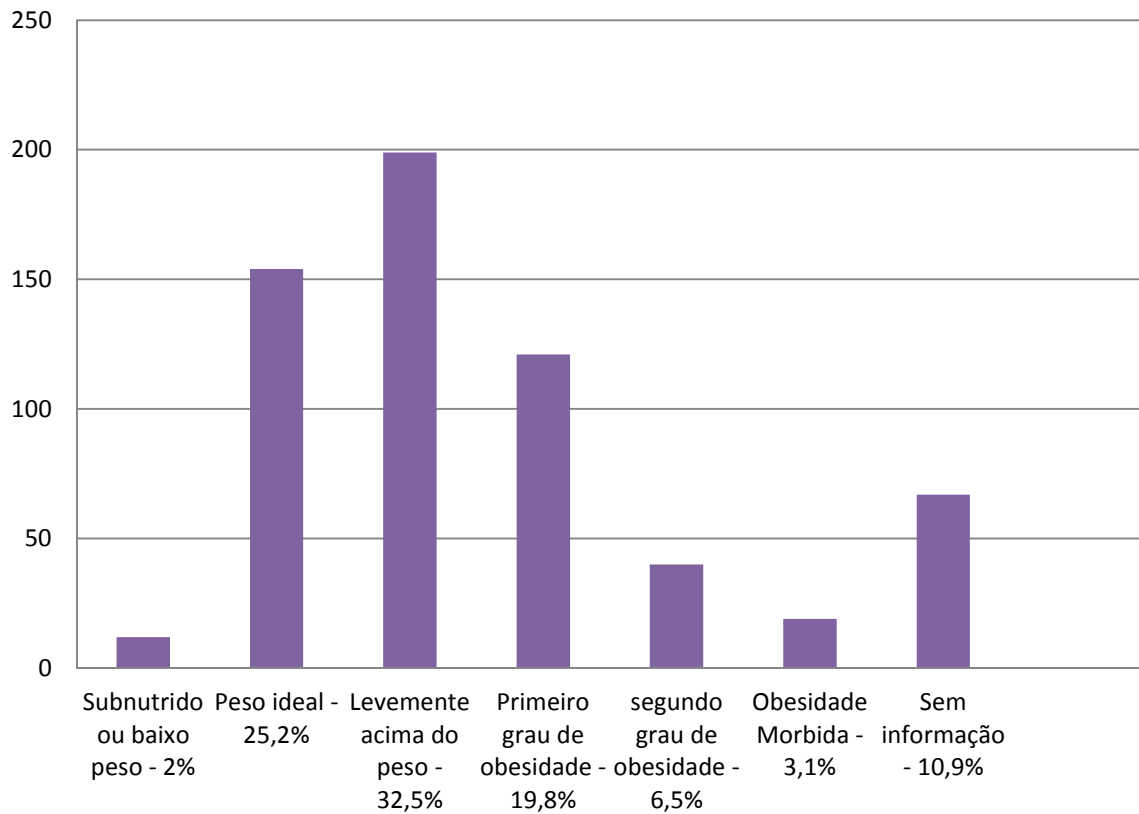


Figura 20 - Frequência do IMC com a sua classificação de acordo com os dados do Ministério da Saúde.

Ainda com relação ao peso, a figura 21 demonstra a variação do peso das mulheres que responderam o questionário ao longo da vida (atualmente, aos 20 anos, 30 anos, 40 anos e 60 anos).

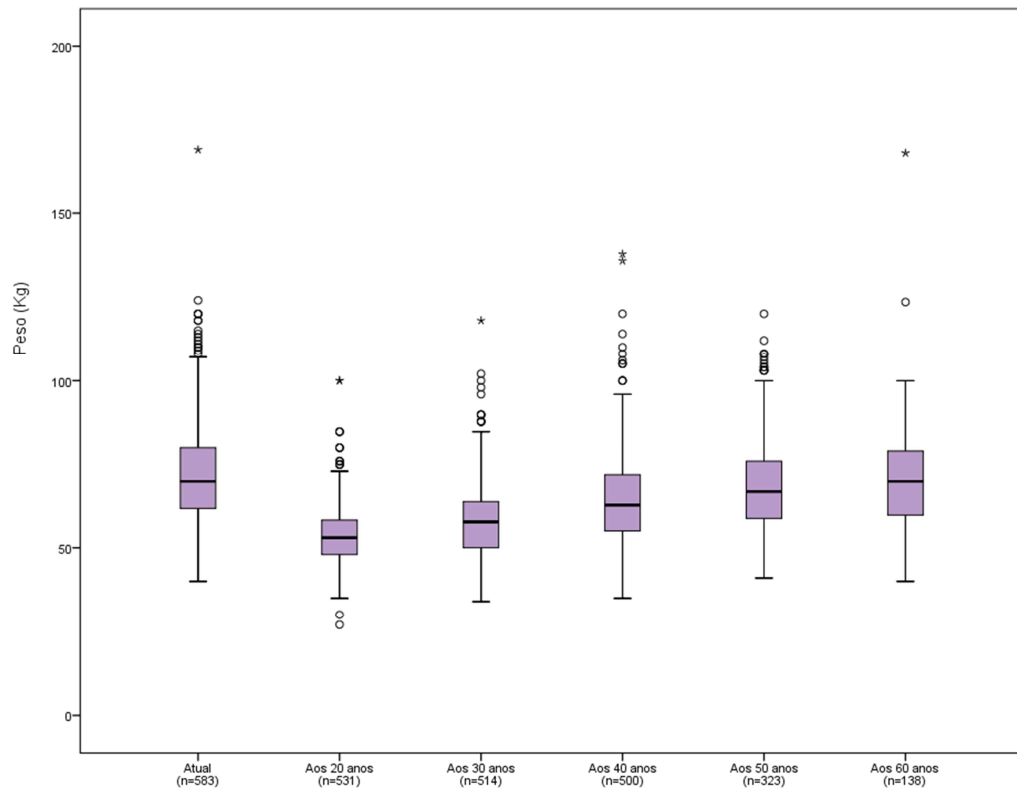


Figura 21 - Variação do peso ao longo dos anos.

Com relação a prática de atividades físicas ao longo da vida (atualmente, aos 12 anos e 20 anos), os dados obtidos encontram-se expostos na figura 22.

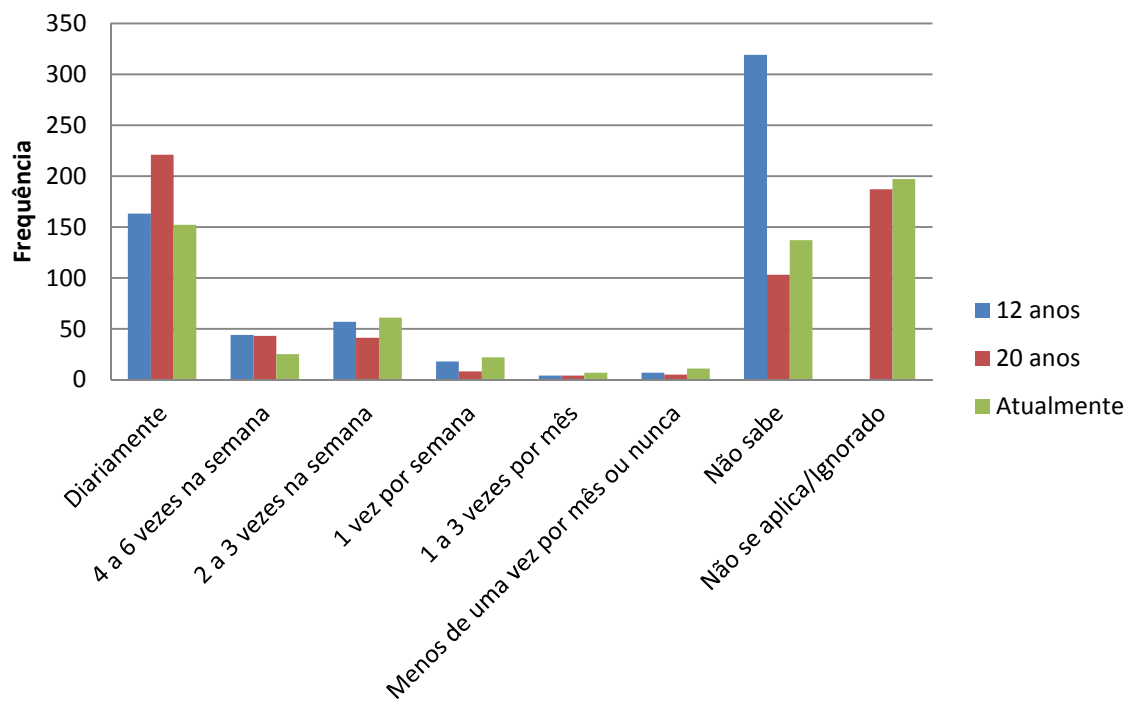


Figura 22 - Frequência de realização de atividade física ao longo da vida.

6 DISCUSSÃO

Dado o pouco conhecimento atual sobre a prevalência de síndromes de predisposição hereditária tanto para o câncer de mama quanto para colorretal (136) e a importância da identificação das famílias em risco para câncer hereditário, tivemos a intenção de conhecer melhor a nossa população em relação a alguns hábitos de vida, mas principalmente no que diz respeito à sua história familiar, no intuito de desenvolver estratégias adequadas de prevenção que possam ser aplicadas a curto, médio e longo prazo, justificando, portanto a nossa amostra ser de base populacional.

A aplicação do QRP tanto na Unidade Fixa de Prevenção (Instalada na cidade de Barretos – SP) quanto nas Unidades Móveis (carretas que percorrem as regiões de Jales, Araçatuba e Região de Barretos – SP) se deu devido a intenção de atingirmos uma amostra que seja realmente representativa da nossa população e não uma amostra já classificada como de risco, uma vez que há uma grande chance de que várias das mulheres usuárias da unidade fixa de prevenção do HCB possam ser familiares de alguém que esteja em tratamento no Hospital de Câncer de Barretos. Dentre as diversas unidades móveis, optamos pelas que percorrem as regiões de Barretos, Jales e Araçatuba, dada a facilidade de locomoção das pacientes para a Etapa de Rastreamento Secundário, uma vez que acordos prévios existentes entre a prefeitura das cidades citadas para com Barretos já existiam, fazendo com que não houvesse custo para as participantes chegarem até o nosso serviço e houvesse a conclusão do projeto no tempo adequado conforme o cronograma proposto.

Apesar disso, muitas mulheres de outras cidades ou até mesmo de outros estados brasileiros (3,7%), fora da região de cobertura inicialmente prevista para esse estudo, acabaram sendo incluídas. Isso aconteceu, em nossa opinião, devido a algumas mulheres estarem acompanhando os pacientes que estão em tratamento ou em seguimento no Hospital de Câncer de Barretos e, eventualmente, acabaram por realizar o exame preventivo da mama, e, conseqüentemente, foram convidadas a responder ao nosso questionário de rastreamento primário, já que o mesmo foi aplicado de forma consecutiva nessas unidades, sem distinção de procedência, respeitando apenas os nossos critérios de inclusão e exclusão.

O fato de a nossa amostra ser constituída por mulheres que estavam realizando exames preventivos de mama justifica a média de idade da nossa população-alvo, que foi de

51 anos, uma vez que o Ministério da Saúde revela que a prevenção com a realização de mamografia para o câncer de mama deve ser realizada a partir dos 40 anos de idade (9, 10).

A aplicação do QRP nos permitiu identificar um total de 3.121 mulheres (15,6% da amostra inicial) com alguma resposta afirmativa no questionário sobre história familiar de câncer que desenvolvemos. Ashton-Prolla e colaboradores também desenvolveram e aplicaram um questionário de 7 perguntas referentes a história familiar de câncer de mama, ovário e colorretal, afim de identificar indivíduos em risco na rede de atenção primária do sul do país (146) e obtiveram um total de 9.218 participantes sendo 885 (9,6%) com alguma resposta afirmativa sobre história pessoal e/ou familiar de câncer e, dessas, 211 mulheres (23,8%) possuíam história familiar sugestiva para síndromes de câncer de mama e colorretal hereditário. Comparando ambos os instrumentos pudemos observar que existem várias diferenças entre eles, uma delas é uma maior especificidade no instrumento desenvolvido por Ashton-Prolla quando comparado ao QRP aqui desenvolvido, o que pode explicar, ao menos em parte, as diferenças percentuais obtidas em ambos. Além disso foram aplicados em estados brasileiros diferentes, com populações e realidades distintas. No entanto, a mensagem final de ambos é a mesma, ou seja, cada vez mais constata-se a necessidade de políticas de rastreamento de indivíduos e famílias que possam estar em risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer no Brasil.

Análise dos dados obtidos com o QRP mostra que os tumores mais prevalentes nas famílias das 20.000 mulheres entrevistadas são os cânceres de mama e colorretal, similar ao apresentado nas tabelas de incidência de câncer do INCA (4) e a resultados obtidos em um estudo realizados em um Ambulatório de Aconselhamento Genético no interior do estado de São Paulo, onde os tipos de tumores mais frequentemente relatados pelos indivíduos com história pessoal de câncer investigados foram mama e intestino (147). Observamos ainda que o número de mulheres com história pessoal ou familiar de câncer de mama em idade jovem (<50 anos de idade) foi significativamente elevado, o que nos leva a pensar que embora esses dados necessitem de confirmações e análises moleculares e de história familiar mais aprofundadas, talvez as estimativas da literatura de que 5 a 10% dos casos de câncer de mama sejam hereditários esteja subestimando o total real de famílias com câncer de mama hereditário (23, 25, 32-35). Cabe ressaltar que os dados acerca da idade ao diagnóstico necessitam de uma averiguação mais detalhada, preferencialmente com auxílio de laudos anátomo-patológicos, pois a presença de um familiar com câncer pode causar

muitos danos sociais e psicológicos aos familiares, os quais podem apresentar reações variadas, como negação, não aceitação, raiva, omissão/desconsideração/“esquecimento” de alguns fatos relacionados à doença, como por exemplo as idades em que os tumores foram diagnosticados (148-150). Essa hipótese pode ser corroborada pelos resultados que obtivemos com a terceira questão do QRP que questiona a presença de três ou mais casos de câncer na família antes dos 50 anos, a qual quando planejada era uma questão altamente restritiva pois considerava, além do número de casos (mais que 3) também a idade jovem ao diagnóstico (inferior a 50 anos). No entanto obtivemos um percentual elevado de mulheres com resposta afirmativa para essa questão (25,6%) e, após a segunda fase, quando analisamos os heredogramas, verificamos que a resposta afirmativa a essa questão se devia, em sua maioria, à presença de 3 ou mais casos de câncer na família, porém o fator idade não foi devidamente considerado, justificando portanto, o valor não tão elevado (79,9%) de concordância para essa questão entre os dois momentos mencionados (QRP e QRS). Katapondi e colaboradores (151) realizaram um estudo com uma amostra de base populacional de São Francisco (EUA), que consistiu em questionar pessoas, sem história prévia pessoal de câncer, com relação ao reconhecimento de fatores de risco, tanto para câncer esporádico quanto hereditário, e evidenciou que 38% da sua amostra não reconhecia a idade como um fator de risco, o que pode ser um entrave não apenas para o preenchimento do instrumento que desenvolvemos (QRP), mas também para a identificação de síndromes de predisposição hereditária ao câncer, já que a idade é um fator de suma importância para esse reconhecimento das famílias em risco.

Ainda com relação as respostas obtidas no QRP, em nossa primeira questão obtivemos um número alto de mulheres com histórico pessoal de câncer antes dos 50 anos de idade. No entanto esse dado deve ser interpretado com a devida cautela, já que os tumores mais prevalentes foram câncer de pele não melanoma (29%) e colo uterino (12%) que são, de fato, conhecidos como mais incidentes em nossa população devido a grande exposição aos fatores de risco ambientais (4, 10). Apesar disso, outros tipos de câncer também foram evidenciado e, merecem destaque tais como mama (23,4%), mama bilateral (1,8%), intestino (3,5%), endométrio (0,7%), ovário (2,1%) e tireóide (7%).

Embora nesse momento ainda não tenhamos a comprovação dos tumores através de laudos anátomo-patológicos, temos a informação da história familiar de câncer detalhada no heredograma, o qual foi construído de forma o mais completa e abrangente possível.

Visando uma análise de reprodutibilidade da informação fornecida, os dados do QRP e do QRS foram comparados e, conforme mencionado na seção dos resultados, o grau de concordância foi elevado, aumentando dessa forma a confiabilidade em torno da informação relatada. O fato de a concordância entre os dois momentos não ser total (100%) pode se dever a diversos motivos, dentre eles i) a dinamicidade da história familiar (houve um intervalo de pelo menos 3 meses entre a aplicação de um e outro instrumento, intervalo esse que foi de quase 1 ano para algumas das mulheres entrevistadas), ii) somado a isso existe o fato de que, conforme mencionado acima, a idade não foi adequadamente considerada tanto pelos participantes quanto pelos profissionais que aplicaram o QRP, uma vez que são profissionais generalistas e não tão especializados quanto aqueles que realizaram o QRS (instrumento esse que por si só já é mais minucioso e, provavelmente mais acurado dado o seu grau de detalhamento). Nesse caso, cabe destacar a importância da capacidade do profissional de saúde para realizar uma entrevista e valorizar todos os dados, não podendo se entregar a pressa, dando o tempo necessário para que a investigação da história familiar seja fidedigna. Além disso, iii) dados publicados por Schneider et al. (152), mostram que a fidedignidade da informação é maior para aquelas famílias em que o espectro tumoral é mais restrito quando comparadas a famílias nas quais o espectro tumoral seja muito amplo (exemplo famílias com critérios clínicos para Síndrome de Li Fraumeni). E, por último, iv) não podemos esquecer que a falta de informação pode significar a falta de comunicação entre os familiares, pois a dinâmica familiar pode interferir na transmissão das informações referentes a percepção de risco e aos diagnósticos de câncer, atrapalhando os processos de rastreamento e prevenção (153).

Quando nos referimos ao processo de comunicação, cabe destacar que quando a habilidade de comunicação é garantida, o vínculo entre o profissional e o paciente se constrói de forma mais rápida e sólida, o que garante uma atenção adequada ao paciente, e possibilita a construção, durante as consultas, da história médico-clínica, comportamental e social dos pacientes (154).

Aqui também se faz necessário enfatizar a importância de uma formação holística para os profissionais da saúde, de forma que consigam ver as famílias como um todo e que consigam reconhecer fatores de risco muitas vezes subjacentes, como a presença de um alto risco de câncer em um indivíduo assintomático e saudável mas com uma história familiar de câncer significativa.

Por fim, análises de sensibilidade e especificidade realizadas com o QRP indicaram que a ferramenta cumpre com o papel para a qual foi criada, que é o de identificar indivíduos/famílias em risco para câncer hereditário, já que “peca pelo excesso” ao abranger indivíduos que possivelmente não estejam em risco (com história familiar ou pessoal de câncer, mas sem risco aumentado para câncer hereditário), mas garante que não ocorra a perda dos indivíduos que realmente estão em risco. Além disso, é uma ferramenta fácil de ser aplicada e de baixo custo, podendo estar presente nos atendimentos médicos, de enfermagem e também em visitas domiciliares dos agentes de saúde. Concluímos que essa ferramenta atuou de forma positiva para o rastreamento de indivíduos em risco presentes em nossa população. Porém, não podemos descartar a necessidade de políticas educacionais para profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde, garantindo cada vez mais uma melhor assistência integral (155).

A aplicação do Questionário de Rastreamento Secundário e a construção do Heredograma nos permitiu extrapolar experiências para engrandecer novos modelos de atenção e de garantia de acesso ao serviço de saúde. Muitas mulheres, apesar de verbalizarem a vontade de participar do estudo, possuíam inúmeras justificativas relacionadas à dificuldade de comparecimento ao Hospital de Câncer de Barretos. Com isso, tivemos que elaborar estratégias alternativas que permitissem que a nossa população tivesse acesso a um serviço que não é oferecido rotineiramente pelo SUS. Iniciamos, portanto, a realização dessa segunda etapa por telefone. Porém, ainda não foi suficiente, já que nossa população além de ser economicamente ativa (não estava em casa em horário comercial) também reside em pequenos municípios rurais, muitas sem telefone fixo ou celular. Com isso, justificamos o envio de cartas. Diversos trabalhos da literatura científica vêm relatando a utilização de formas alternativas de acesso aos pacientes (156-158). Pieper e colaboradores (158) avaliaram um questionário para rastreamento de indivíduos em risco para câncer colorretal hereditário em uma amostra de usuários de um serviço particular na Alemanha e, para isso, enviaram por carta um questionário relacionado a presença de história familiar de câncer colorretal para 12.139 indivíduos. Desses, 2.355 retornaram esse questionário preenchido, sendo que 373 (16%) possuíam algum risco para câncer colorretal hereditário. Um outro trabalho realizado por Platten e colaboradores (156) com a intenção de facilitar o processo de aconselhamento genético, apresengou dados de um estudo randomizado em um Hospital Universitário em Estocolmo, Suécia, com pacientes que foram

referenciados para o departamento de Oncogenética. A randomização consistiu em 107 pacientes que realizaram um encontro de forma pessoal com a enfermeira do serviço e 108 pacientes que realizaram um “encontro” por telefone. Análises descritivas mostraram que ambos os grupos tiveram as mesmas percepções e uma boa satisfação com o serviço prestado.

Com esses dois estudos podemos ver que alguns países considerados desenvolvidos e com uma área territorial pequena, já estão buscando alternativas para aproximar a sua população dos serviços de saúde. O Brasil, apesar de ser um país em desenvolvimento, também precisa de estratégias diferenciadas para a sua população, dada a sua grande extensão territorial e a grande heterogeneidade da população.

Uma preocupação que nos acompanhou ao longo de todo o estudo foi manter a confiabilidade nos dados gerados. Com isso em mente, decidimos analisar a reprodutibilidade da informação obtida com os métodos não presenciais empregados e, obtivemos, conforme detalhado na seção 9.2.1 “Validação das Abordagens Utilizadas”, dos resultados, valores significativamente positivos. Quando avaliamos os casos considerando como referência a presença de critério clínico tivemos alta reprodutibilidade tanto para a abordagem por telefone (0,976) quanto por carta (0,850). Alguns itens quando comparados apresentaram menor reprodutibilidade, porém não afetaram a descoberta da presença do critério clínico como fator essencial para o encaminhamento dessas famílias ao serviço de Oncogenética.

Verificamos uma significância estatística elevada ($p < 0,001$) quando comparamos a presença de critério clínico com a forma de realizar o questionário, sendo que as com maior índice de positividade para critério clínico foram as que responderam ao questionário de maneira presencial e que, em sua grande maioria, foram incorporadas ao estudo na unidade fixa de prevenção do HCB. Antevendo essa possibilidade, já que algumas das mulheres que puderam realizar o questionário de forma presencial foram, em parte, aquelas que estavam acompanhando um familiar com câncer, e tentando evitar uma super estimativa da prevalência de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer na população, também aplicamos o QRP nas Unidades Móveis de Prevenção que circulam em diversas regiões do estado de São Paulo.

Mesmo com essas três formas de abordagem ainda obtivemos perdas (37,8%), o que mostra o quão difícil se faz o acesso a população. Estudos realizados anteriormente também

demonstraram a ocorrência de perdas, como por exemplo o estudo de Palmero *et al* (135) em que após terem recrutado 1.247 mulheres com uma possível suspeita para câncer de mama, ovário e colorretal hereditários, tiveram a intenção de realizar uma análise mais detalhada com relação a história familiar dessas mulheres e tiveram uma perda de 21% desse total. Outro estudo realizado por Ricker e colaboradores (159) no estado de Connecticut, no Estados Unidos, tiveram a iniciativa de construir clínicas satélites em dois sistemas de saúde para promover palestras, transmitir informações quanto ao câncer hereditário e sua importância e tiveram uma perda de 20%.

Ainda sobre a nossa “perda” na etapa de Rastreamento Secundário, houve uma preocupação com relação ao perfil das respostas apresentadas por essas mulheres, uma vez que elas poderiam ter respondido o QRP de forma a ter mais (ou menos) respostas afirmativas do que as mulheres que conseguimos entrevistar na segunda etapa do estudo. Para isso, realizamos uma comparação entre os perfis de resposta e de localidade de residência, mostrando que não houveram diferenças entre as mulheres que participaram da segunda etapa do estudo e as que não participaram.

Uma característica importante da população que abordamos no presente estudo refere-se a situação sócio-econômica, que pode ser, indiretamente mensurada pelo seu grau de escolaridade. A maioria das mulheres participantes possuía o Ensino Fundamental incompleto (33,2%) o que ressalta a importância da articulação dos serviços de saúde, mais especificamente os de Oncogenética, com a educação da população quanto a fatores de risco, por exemplo, para o câncer hereditário, em suma, conseguir “falar a mesma língua” dos usuários do serviço de saúde para que eles possam compreender o que lhes está sendo transmitido. Isso pôde ser exemplificado em um estudo realizado por Kelly *et al.*(160), cujo intuito era saber como realizar uma campanha que obtivesse uma boa compreensão e sensibilizasse as pessoas quanto a importância da história familiar para identificação de indivíduos em risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Para tal, os autores aplicaram um questionário com perguntas que abrangeram os fatores epidemiológicos, as preferências de mensagens publicitárias e quais os meios de comunicação de maior acesso, em cinco comunidades mais carentes nos Estados Unidos, contendo pessoas com grande diversidade cultural entre eles afro-americanos, americanos, asiáticos e hispânicos. Os autores concluíram que as escolhas de como realizar a campanha

com informações sobre história de câncer na família bem como sua aceitação e entendimento está fortemente relacionada à diversidade cultural e socioeconômica.

Tendo em mente a heterogeneidade cultural da nossa população, aproveitamos o momento de aplicação do QRS para realizar o processo de educação em saúde e entregar um material educativo sobre câncer hereditário que desenvolvemos. Houve uma preocupação com o real entendimento da população frente aos termos presentes nesse material uma vez que o conhecimento referente ao tema câncer hereditário, teste genético, etc. se mostra deficiente na população e na própria falta de divulgação do mesmo pelos veículos de comunicação e pelo próprio sistema de saúde público vigente. Os dados obtidos com a distribuição do material educativo e questionamentos acerca da sua compreensão encontram-se detalhados no Anexo 12, manuscrito esse submetido para publicação no *Journal of Cancer Education*. Trabalho realizado por Kinney e colaboradores (161), que envolveu a promoção de ações educativas em grupos latinos que vivem nos Estados Unidos (totalizando 51 mulheres participantes) através de uma grande articulação social com líderes da comunidade, constatou que nenhuma das participantes sabia o que era teste genético e que muitas crenças poderiam conduzir o aconselhamento genético de diversas formas. Isso mostra que o profissional da saúde deve estar preparado para se adequar a realidade da população onde atua podendo “falar a mesma língua”. Dessa forma, quando há a compreensão das esferas do ser humano e a valorização de um olhar holístico podemos desenvolver meios de realizar o processo de educação com populações diferenciadas utilizando, por exemplo, linguagens coloquiais, analogias, figuras, facilitando o entendimento e até mesmo favorecendo o estreitamento do vínculo e proporcionando um ambiente de segurança para o esclarecimento de dúvidas e para a realização do suporte psicológico (162).

Consideramos de suma importância conhecer a nossa população, como ela se comporta, a quais fatores, benéficos ou maléficos, está exposta no seu dia a dia e, com tal propósito aplicamos, em uma parte do grupo amostral entrevistado, um questionário epidemiológico. O nosso intuito ao abordarmos fatores de risco tradicionalmente relacionado ao câncer, não foi de correlacioná-los com a presença de risco para síndromes de predisposição hereditária, mas sim de mostrar os hábitos de nossa amostra de base populacional frente a alguns dos principais fatores de risco.

Com relação ao uso de cigarro a maior parte, 60,1%, refere não ter o hábito de fumar enquanto, 32,7%, respondem que sim. O hábito de fumar é conhecido como um dos principais fatores de risco para câncer de pulmão, de cabeça e pescoço, dentre outros (163-167). Isso mostra que apesar de existirem ações educativas contra o hábito de fumar e de a nossa população participante possuir um menor número de fumantes, não podemos deixar de enfatizar esse potencial fator de risco. O hábito de uso constante de bebida alcoólica também foi questionado. Apenas 10% das entrevistadas referem ter bebido mais do que o habitual por mais de 6 meses, enquanto 75,4% negaram essa questão. Esse dados podem ser considerados subjetivos, uma vez que excesso da ingestão de bebida alcoólica pode ser vista de formas diferentes entre as participantes, assim, para um maior rigor e confiabilidade no resultado obtido, se faz necessário o uso de questionários específicos (168). Porém, da mesma forma como foi evidenciado no caso do uso de cigarro, cabe destacar a importância das estratégias de prevenção para o consumo exacerbado de bebida alcoólica, uma vez que a ingestão abusiva de álcool também está associada com o aumento no risco para vários tipos de câncer (163, 169).

Com relação ao histórico hormonal, muitos estudos referem que todo o ciclo hormonal das mulheres pode estar relacionado como fator de risco ou de proteção ao câncer de mama e ovário (170, 171). A idade média da primeira menstruação foi de aproximadamente 13 anos. Observou-se uma grande discrepância entre os números mínimos e máximos relacionados a essa variável, sendo eles respectivamente de 8 e 21 anos de idade. A menarca precoce foi questionada por ser considerada fator de risco para câncer de mama (10, 172).

Ainda com relação aos fatores hormonais, aproximadamente 89% da população estudada já engravidou pelo menos uma vez. A gravidez precoce é dita em alguns estudos como protetora contra o câncer de mama (173, 174). Possuímos mulheres com idade mais avançada que engravidaram pela primeira vez, após os 40 anos de idade, e mulheres que iniciaram atividade reprodutiva aos 13 anos. A média de idade foi de 20 anos. O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostra que a população feminina nacional está engravidando mais tardiamente pois relata que o número de gestantes com mais de 40 anos cresceu 27% entre os anos de 1991 e 2000, devido ao aumento de anos de escolaridade relacionado com o fato de estarem presentes no mercado de trabalho (175). Estudo realizado por Sinha *et al.* (176) sugere que o aumento da idade para a primeira gestação pode aumentar o risco de câncer de mama em mulheres com idades superior a 60 anos,

causando um possível impacto no aumento da incidência de câncer de mama em grupos etários mais velhos, fazendo necessário que os profissionais da saúde se atentem as mudanças das características sociais para a realização de estratégias de prevenção.

Um número considerável de mulheres do nosso estudo (15,3%) realizaram o aleitamento materno entre 7 a 12 meses, o que é considerado como uma boa prática pelo Ministério da Saúde com relação a qualidade alimentar e diminuição de doenças da criança (177). Além disso, a amamentação está relacionada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de câncer de mama (178, 179). O profissional de saúde possui um papel vital na orientação das famílias quanto a fatores de risco, sejam eles ambientais ou genéticos. É de grande importância um profissional da área da saúde pensar o ser humano de forma integral, tanto na assistência quanto na prevenção.

Ainda em relação aos fatores de risco para câncer, outra questão que abordamos foi a presença de sobrepeso/obesidade. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 49% da população brasileira com idade igual ou superior a 20 anos de idade, está acima do peso (180) corroborando com os nossos achados. O IMC das participantes foi calculado e classificado de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (181) e evidenciou a presença de uma parcela significativa (32,5%) levemente acima do peso. Apesar disso, não podemos deixar de evidenciar que 2% da nossa amostra é subnutrida o que ainda evidencia a característica de um país em desenvolvimento e até mesmo considerado de terceiro mundo por ainda possuir 16.267.197 de pessoas que vivem com renda *per capita* mensal de 70 reais (180).

Por isso, o olhar crítico do profissional de saúde deve extravasar os muros hospitalares: estamos dando acesso com esse estudo a uma população menos favorecida a um serviço de alta tecnologia que muitas vezes deve ser sincronizado com a realidade de uma população carente de acesso a saúde e educação. É nossa missão garantir o acesso à serviços de saúde de boa qualidade, não esquecendo que além de grandes tecnologias devemos oferecer as outras esferas desse atendimento.

Fundamental à idéia proposta no presente estudo e também caracterizada como um dos grandes fatores de risco para o câncer hereditário está a história familiar de câncer. Conforme já mencionado no presente trabalho, todas as mulheres que participaram da segunda fase tiveram o heredograma confeccionado. Dados provenientes do heredograma foram utilizados para classificar as mulheres em categorias de risco. Para isso, utilizamos

modelos de estimativa de risco e de probabilidade de mutação já disponíveis na literatura. Embora cientes das limitações apresentadas pelos diversos modelos e a sua não validação para a população brasileira, consideramos importante utilizá-los, assim como os critérios clínicos rotineiramente empregados nas consultas de Oncogenética, como uma forma de agrupar as mulheres/famílias do nosso estudo em categorias de risco e, dar o devido seguimento a cada uma dessas categorias conforme fluxograma do estudo (ver Metodologia, Seção 4.1).

Para estimativa do risco cumulativo vital de câncer de mama empregamos os modelos de Gail e Claus. Utilizando o modelo de Gail, a maior parte da nossa amostra (24%) foi considerada de baixo risco, porém é importante não ter esse cálculo como único, uma vez que o modelo de Gail possui limitações como, por exemplo, a não investigação de familiares de segundo grau com diagnóstico de câncer (182, 183). Um estudo realizado por Amir e colaboradores com as informações existentes em um banco de dados de um Hospital Universitário em Manchester, na Inglaterra, avaliou 1.933 mulheres que foram atendidas em um Programa de Rastreamento Familiar através da realização de cálculos de modelo de risco e, observou que a acurácia do modelo de Claus é maior com relação ao modelo de Gail (184). No entanto, no nosso estudo os dados de RCV obtidos com as tabelas de Claus, assim como as estimativas obtidas através do modelo de Gail, também classificaram grande parte da nossa amostra (28,8%) como de baixo risco para o desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida.

A estimativa da probabilidade de mutação foi realizada utilizando os modelos de Myriad, Penn II e Manchester. Por estarmos tratando com uma amostra da população em geral, a qual, em sua maioria, não é composta por famílias com câncer hereditário, os resultados dos três modelos nos deram que apesar da existência de alguns *outliers*, a grande maioria das nossas famílias apresentava uma probabilidade baixa de mutação nos genes *BRCA1/BRCA2*. Um estudo retrospectivo realizado em um hospital universitário da Holanda avaliou 263 famílias com câncer de mama e/ou ovário que já possuíam teste genético realizado para mutação em *BRCA1* e realizou o cálculo de probabilidade de mutação com os modelos de Myriad, Manchester e Gilpin e destacou como resultado a importância da utilização de mais de um modelo de risco, uma vez que eles se mostram complementares exemplificando com o caso de uma família que possuía mutação em *BRCA2* mas não teve

seu risco acusado pelo modelo de Myriad por ter o probando com idade maior que 50 anos (185).

Com relação aos critérios clínicos, verificamos que, de todas as 1.938 mulheres, 439 (22,7%) apresentaram pelo menos um critério clínico, sendo que os mais prevalentes foram, conforme esperado, os menos restritivos, isto é, os critérios propostos pelo NCCN para câncer de mama (14,1%) e os de Bethesda para câncer colorretal (7,9%). Algumas famílias preencheram critérios clássicos mais restritivos como Amsterdam, ASCO, dentre outros. Com relação aos critérios para Síndrome de Cowden e Polipose Adenomatosa Familiar pudemos evidenciá-los como suspeita, uma vez que necessitam obrigatoriamente de análise clínica e/ou laudos patológicos para a sua confirmação (186, 187). Conforme mencionado previamente, todas as mulheres com critérios clínicos identificadas serão agora contactadas e convidadas para participar de consultas de aconselhamento genético e avaliação de risco com médico geneticista. Aquelas mulheres com respostas afirmativas mas sem critério também serão contactadas por telefone, e aconselhadas quanto a importância da prevenção do câncer. Além disso, o contato da equipe de estudo e da equipe da Oncogenética do HCB será fornecido de forma que a paciente possa entrar em contato caso ocorra qualquer alteração na sua história familiar de câncer.

Mesmo se tratando do preenchimento de critérios clínicos menos restritivos, o índice aqui encontrado (22,7%) é bastante elevado, já que estamos nos referindo a uma amostra populacional e não selecionada em ambulatórios de genética e câncer. Além disso, chama a atenção, por exemplo, o fato de que 46% da amostra inicial refere ter algum familiar de primeiro grau com câncer de mama antes dos 50 anos de idade. Esses números e outros achados, tais como a presença de câncer de ovário, mama masculino, mama bilateral, agrupamentos de tumores em idades extremamente atípicas, etc nos levaram a mais uma vez questionar o pouco valor que é dado hoje pelos sistemas de saúde para a identificação de famílias em risco para câncer e o quanto o Brasil necessita de estratégias de prevenção e controle voltadas para o Câncer Hereditário. Apesar de o Hospital de Câncer de Barretos, assim como alguns outros centros brasileiros, fornecer esse tipo de atendimento (Oncogenética) via SUS, ainda precisamos de mais recursos humanos especializados trabalhando nessa área. Desde a década de 80 já se definiu a função de enfermeiro geneticista como profissional essencial na equipe de Aconselhamento Genético (188), porém no Brasil mesmo que tenhamos profissionais engajados nessa área fazendo a genética e a

genômica serem parte do cotidiano do enfermeiro (189), necessitamos de mais esforços para que haja uma articulação com órgãos públicos desde áreas de ensino até as de atenção.

Brunoni em 2002 (133) defendeu a hipótese que o Ministério da Saúde possui instrumentos necessários para viabilizar estratégias em um curto espaço de tempo para preparar profissionais para atender a rede do SUS. Porém, mais de dez anos se passaram e ainda aparentamos engatinhar nessa situação, dificultando a articulação entre serviços de atenção primária e terciária, por exemplo.

Com esse panorama em mente, nos atrevemos a hipotetizar a inserção na prática SUS (ou pelo menos na prática da Rede Nacional de Câncer Familiar), do QRP, e com isso em mente, realizamos uma série de análises com o intuito de identificar qual questão (dentre as 3 inicialmente propostas) ou qual combinação de questões apresentaria uma maior eficácia (sensibilidade e especificidade) para a identificação das famílias em risco (comparando com preenchimento de algum critério clínico para síndromes de câncer hereditário). Conforme pode ser observado no anexo 11,, obtivemos uma maior número de critérios clínicos quando há a associação entre respostas afirmativas na questão dois como um todo e na questão três. Dependendo do propósito a que se destina uma combinação diferente de questões pode ser proposta.

Sabemos, entretanto, que análises mais aprofundadas deverão ser feitas para entendermos melhor quais são as combinações de questões que identificam, com melhor relação custo-benefício, indivíduos que possam estar em risco. Acreditamos que, no contexto da rede pública de saúde, desde os atendimentos primários até mesmo os de âmbito terciário, a sensibilidade do instrumento deve permanecer tal como está (alta) de forma a não deixarmos de rastrear os indivíduos que possam estar em risco para câncer.

Por último, gostaríamos de enfatizar que nenhuma ferramenta ou estratégia de abordagem será eficiente de forma isolada ou por si só. Cabe portanto aos profissionais se atentarem a medidas simples de detecção de possíveis riscos na população para que possamos cada vez mais adquirir novas informações sobre nossa população e também utilizar essas informações no manejo apropriado e personalizado dessas famílias em risco identificadas.

7 CONCLUSÃO

Com a aplicação do Questionário de Rastreamento Primário foi possível calcular sua sensibilidade, 94,4%, e especificidade, 74,3%, o que nos permite considerá-lo como uma ferramenta adequada para a identificação de famílias em risco para câncer hereditário, sejam elas oriundas de clínicas de alto risco ou da comunidade em geral.

O estudo permitiu caracterizar um grupo de mulheres usuárias do sistema de prevenção do HCB quanto a sua história familiar e possibilitou a identificação de 3.121 (15,6%) mulheres com história familiar positiva de câncer e 465 (cerca de 24%) com fortes indícios de hereditariedade (preenchimento de critérios clínicos para síndromes hereditárias) apontando para a importância do acompanhamento preventivo dessas famílias;

Foram identificadas 66 mulheres com história pessoal prévia de câncer de mama e, 1.438 com história familiar de câncer de mama jovem (idade inferior a 50 anos). Além disso, 273 famílias (14,1%) apresentavam pelo menos um critério para Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama;

Do total de famílias analisadas, 10% possuem critério clínico para câncer colorretal hereditário (Síndrome de Lynch) e necessitam ser acompanhadas prospectivamente;

Foi realizada a validação de dois métodos alternativos para realização de rastreamento de famílias e/ou indivíduos em risco, sendo que ambas as estratégias alternativas utilizadas (telefonema e carta) mostrara-se altamente reprodutíveis e confiáveis, apontando para a fidedignidade da informação coletada e registrada nos heredogramas.

O conhecimento das características da nossa população, tanto da sua história familiar quanto dos fatores de risco a que está exposta serão essenciais para a elaboração de medidas de rastreamento e seguimento eficazes.

8 PERSPECTIVAS

Pretendemos, a curto e médio prazo, contactar todas as famílias, dentre as 1.938 que tivemos acesso na fase secundária e que apresentavam critério clínico para alguma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, assim como aquelas sem critérios, mas com agrupamentos familiares fortemente suspeitos, para que sejam encaminhadas para o serviço de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos.

Ainda a curto prazo e apesar de concluirmos que o QRP pode ser usado em sua forma original temos a intenção de realizar análises mais aprofundadas (combinações de questões ainda não realizadas na análise do presente documento deverão ser realizadas) de quais questões possuem uma melhor combinação de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a identificação de famílias em risco para câncer hereditário.

A médio e longo prazo pretendemos implementar no questionário inicial de cadastro dos pacientes do HCB as 3 perguntas do QRP, bem como viabilizar alguma estratégia de que dependido das respostas inicialmente fornecidas, haja direcionamento para um questionário mais detalhado da história familiar com confecção das estimativas de risco e agendamento para a Oncogenética quando determinadas condições (a serem definidas pela equipe) forem preenchidas.

Ao realizar esse estudo, novas práticas de atenção poderão ser realizadas em serviços de saúde. Esperamos ser uma das chaves para abrir as portas da atenção integral, garantindo a equidade e a qualidade com a junção de profissionais adequados e do uso da alta tecnologia, para os usuário do SUS principalmente àquelas que moram em áreas remotas e acreditam que as portas estejam fechadas para eles

9 REFERÊNCIAS

1. Bifulco VA, Júnior HJF, Barboza AB. Câncer - Uma visão multidisciplinar. 1 ed. Manole, editor. Barueri - São Paulo 2010.
2. WHO. World Health Organization Statistics. 2012 [updated 2013; cited 2013]; Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/index.html.
3. WHO. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. International Agency for Research on Cancer; 2010 [updated 2010; cited 2013]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
4. INCA. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil Instituto Nacional de Câncer Ministério da Saúde; 2011 [cited 2013 18/01/2013]; Available from: <http://www2.inca.gov.br>.
5. Merhy EE. Os movimentos sanitários, os modelos tecno-assistenciais e a formação das políticas governamentais. Hucitec, editor. São Paulo 1992.
6. WHO. National Cancer Control programmes: policies and managerial guidelines. 2 ed. Geneva 2002.
7. Novoa MC, Burnham TF. [Challenges for the universalization of clinical genetics: the Brazilian case]. Rev Panam Salud Publica. 2011 Jan;29(1):61-8.
8. Portaria n.2439/GM de 08/12/2005 - Política nacional de Atenção Oncológica, (2005).
9. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2011. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf.
10. INCA. Políticas e Ações para Prevenção do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2009. Available from: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Sumario_Executivo_Politicas_e_Acoes_para_Prevencao_no_Brasil-vers_corrigida2010.pdf.
11. INCA. Normas e Recomendações do INCA Revista Brasileira de Cancerologia. 2002;15.
12. Nanda R, Schumm LP, Cummings S, Fackenthal JD, Sveen L, Ademuyiwa F, et al. Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. JAMA. 2005 Oct 19;294(15):1925-33.
13. Eduardo KGT^{ea}. Conhecimento e mudanças de comportamento de mulheres junto a fatores de risco para câncer de colo uterino. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste. 2012;10.
14. Cappellani A, Zanghi A, Di Vita M, Cavallaro A, Piccolo G, Veroux P, et al. Strong correlation between diet and development of colorectal cancer. Front Biosci. 2013;18:190-8.
15. Casimiro C. [Etiopathogenic factors in colorectal cancer. Nutritional and life-style aspects. 2]. Nutr Hosp. 2002 May-Jun;17(3):128-38.
16. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 2012 Sep 19;104(18):1353-62.
17. Matafome P, Santos-Silva D, Sena CM, Seica R. COMMON mechanisms of dysfunctional adipose tissue and obesity-related cancer. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Feb 6.

18. Fagherazzi G, Vilier A, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Magliano DJ. Anthropometrics, body shape over 12 years and risk of cancer events in pre- and post-menopausal women. *Int J Cancer*. 2013 Jan 30.
19. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 May 1;156(9):635-48.
20. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, Strom BL, Palmer JR. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 15;169(4):473-9.
21. Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3830-7.
22. Berkey CS, Tamimi RM, Rosner B, Frazier AL, Colditz GA. Young women with family history of breast cancer and their risk factors for benign breast disease. *Cancer*. 2012 Jun 1;118(11):2796-803.
23. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1723-31.
24. Franca-Botelho Ado C, Ferreira MC, Franca JL, Franca EL, Honorio-Franca AC. Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5327-32.
25. INCA. Rede Nacional de Câncer Familiar - Manual Operacional. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2009.
26. Lynch HT, Follett KL, Lynch PM, Albano WA, Mailliard JL, Pierson RL. Family history in an oncology clinic. Implications for cancer genetics. *JAMA*. 1979 Sep 21;242(12):1268-72.
27. Annie Yu HJ, Lin KM, Ota DM, Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treat Rev*. 2003 Dec;29(6):461-70.
28. Lynch HT, Boland CR, Rodriguez-Bigas MA, Amos C, Lynch JF, Lynch PM. Who should be sent for genetic testing in hereditary colorectal cancer syndromes? *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3534-42.
29. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Keogh L, Flander LB, Hopper JL, et al. Screening participation predictors for people at familial risk of colorectal cancer: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2013 May;44(5):496-506.
30. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994 Dec 22;331(25):1669-74.
31. Kouraklis G, Misiakos EP. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): criteria for identification and management. *Dig Dis Sci*. 2005 Feb;50(2):336-44.
32. Smith EC. An overview of hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *J Midwifery Womens Health*. 2012 Nov;57(6):577-84.
33. MacDonald DJ. Germline mutations in cancer susceptibility genes: an overview for nurses. *Semin Oncol Nurs*. 2011 Feb;27(1):21-33.
34. Manrique JE, Sullcahuaman-Allende Y, Limache-Garcia A. [Genetic counseling about cancer in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013 Mar;30(1):118-23.
35. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2143-53.
36. Sifri R, Gangadharappa S, Acheson LS. Identifying and testing for hereditary susceptibility to common cancers. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):309-26.

37. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):77-84.
38. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1609-15.
39. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1616-22.
40. Morgan D, Sylvester H, Lucas FL, Miesfeldt S. Cancer prevention and screening practices among women at risk for hereditary breast and ovarian cancer after genetic counseling in the community setting. *Fam Cancer.* 2009;8(4):277-87.
41. Heald B, Church J, Plesec T, Burke CA. Detecting and managing hereditary colorectal cancer syndromes in your practice. *Cleve Clin J Med.* 2012 Nov;79(11):787-96.
42. da Silva FC, de Oliveira LP, Santos EM, Nakagawa WT, Aguiar Junior S, Valentin MD, et al. Frequency of extracolonic tumors in Brazilian families with Lynch syndrome: analysis of a hereditary colorectal cancer institutional registry. *Fam Cancer.* 2010 Dec;9(4):563-70.
43. Mishra N, Hall J. Identification of patients at risk for hereditary colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012 Jun;25(2):67-82.
44. Tonani M, Carvalho EC. Cancer risk and preventive behavior: persuasion as an intervention strategy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008 Sep-Oct;16(5):864-70.
45. McClellan KA, Kleiderman E, Black L, Bouchard K, Dorval M, Simard J, et al. Exploring resources for intrafamilial communication of cancer genetic risk: we still need to talk. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan 23.
46. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns.* 2006 Apr;15(2):77-83.
47. Araújo LHL. Metástase Gástrica de Câncer de Mama: Relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2007:4.
48. Palmero EI. Identificação e Caracterização de Pacientes em Risco para Câncer de Mama Hereditário no Sul do Brasil. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
49. Palmero EI, Kalakun L, Schuler-Faccini L, Giugliani R, Regla Vargas F, Rocha JC, et al. Cancer genetic counseling in public health care hospitals: the experience of three Brazilian services. *Community Genet.* 2007;10(2):110-9.
50. Ready K, Arun B. Clinical assessment of breast cancer risk based on family history. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Oct;8(10):1148-55.
51. Ribeiro MHA. Avaliação da História Familiar por Heredograma em Câncer de Mama. Maranhão: Universidade Federal do Maranhão; 2009.
52. Brasil. TNM classificação dos tumores malignos. 5 ed: Ministério da Saúde. ; 1998.
53. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 10;23(2):276-92.
54. Hartge P, Struewing JP, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 1999 Apr;64(4):963-70.
55. Harper PS. Pratical genetic counseling Londres1998.

56. Rossi BM, de Oliveira Ferreira F. Extracolonic Tumors. *Hereditary Colorectal Cancer*: Springer; 2010. p. 311-33.
57. Lynch HT, Snyder CL, Lynch JF, Riley BD, Rubinstein WS. Hereditary breast-ovarian cancer at the bedside: role of the medical oncologist. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):740-53.
58. Pal T, Vadaparampil ST. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting. *Cancer Control*. 2012 Oct;19(4):255-66.
59. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). *Oncol Rep*. 2013 Jun 19.
60. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Dec 6;98(23):1694-706.
61. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2187-95.
62. Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risks. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 10;24(20):3312-3; author reply 3-4.
63. Belogianni I, Apeessos A, Mihalatos M, Razi E, Labropoulos S, Petounis A, et al. Characterization of a novel large deletion and single point mutations in the BRCA1 gene in a Greek cohort of families with suspected hereditary breast cancer. *BMC Cancer*. 2004 Sep 7;4:61.
64. Karhu R, Laurila E, Kallioniemi A, Syrjakoski K. Large genomic BRCA2 rearrangements and male breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(6):530-4.
65. ASCO. Subcommittee on Genetic Testing for Cancer Susceptibility the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 1996;14:1736.
66. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Nov;7(10):1060-96.
67. Gilbert FJ. Should we use MRI to screen women at high-risk of breast cancer? *Cancer Imaging*. 2005;5:32-8.
68. Robson ME, Offit K. Breast MRI for women with hereditary cancer risk. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1368-70.
69. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg*. 2010 Mar;251(3):488-92.
70. Gopie JP, Mureau MA, Seynaeve C, Ter Kuile MM, Menke-Pluymers MB, Timman R, et al. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Fam Cancer*. 2013 Sep;12(3):479-87.
71. Roukos DH, Briasoulis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Oct;4(10):578-90.
72. Nogues C, Mouret-Fourme E. [Prophylactic surgery in common hereditary cancer syndromes]. *Bull Acad Natl Med*. 2012 Oct;196(7):1237-45.
73. Juraskova I, Bonner C. Decision aids for breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res*. 2013 Sep 17;15(5):106.
74. Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie*. 2002 Jan;84(1):75-82.
75. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969 Oct;71(4):747-52.

76. Li FP, Fraumeni JF, Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1969 Dec;43(6):1365-73.
77. Mai PL, Malkin D, Garber JE, Schiffman JD, Weitzel JN, Strong LC, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet.* 2012 Oct;205(10):479-87.
78. Bougeard G, Brugieres L, Chompret A, Gesta P, Charbonnier F, Valent A, et al. Screening for TP53 rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the TP53 gene. *Oncogene.* 2003 Feb 13;22(6):840-6.
79. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jul 31;98(16):9330-5.
80. Gomes MC, Kotsopoulos J, de Almeida GL, Costa MM, Vieira R, Filho Fde A, et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012;10(1):3.
81. Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol.* 2009 Sep;10(9):920-5.
82. Assumpcao JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Zambetti GP, Ganti R, et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer.* 2008;8:357.
83. Palmero EI, Schuler-Faccini L, Caleffi M, Achatz MI, Olivier M, Martel-Planche G, et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett.* 2008 Mar 8;261(1):21-5.
84. Custodio G, Parise GA, Kiesel Filho N, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, et al. Impact of Neonatal Screening and Surveillance for the TP53 R337H Mutation on Early Detection of Childhood Adrenocortical Tumors. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 3.
85. Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez-Kelm F, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat.* 2010 Feb;31(2):143-50.
86. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res.* 1994 Mar 1;54(5):1298-304.
87. EELES RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Surveys C, editor*1995.
88. Strong LC. General keynote: hereditary cancer: lessons from Li-Fraumeni syndrome. *Gynecol Oncol.* 2003 Jan;88(1 Pt 2):S4-7; discussion S11-3.
89. Perriard J, Saurat JH, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Feb;42(2 Pt 2):348-50.
90. Lachlan KL. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: How to Define Rare Genetic Syndromes. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Oct 17.
91. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2004 May;41(5):323-6.
92. Bassi C, Ho J, Srikumar T, Dowling RJ, Gorrini C, Miller SJ, et al. Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress. *Science.* 2013 Jul 26;341(6144):395-9.

93. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet.* 1999 Aug;8(8):1461-72.
94. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6445-70.
95. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1308-14.
96. Schutte M, Seal S, Barfoot R, Meijers-Heijboer H, Wasielewski M, Evans DG, et al. Variants in CHEK2 other than 1100delC do not make a major contribution to breast cancer susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2003 Apr;72(4):1023-8.
97. Han FF, Guo CL, Liu LH. The effect of CHEK2 variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *DNA Cell Biol.* 2013 Jun;32(6):329-35.
98. Naseem H, Boylan J, Speake D, Leask K, Shenton A, Laloo F, et al. Inherited association of breast and colorectal cancer: limited role of CHEK2 compared with high-penetrance genes. *Clin Genet.* 2006 Nov;70(5):388-95.
99. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 1997 Dec;34(12):1007-11.
100. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature.* 1998 Jan 8;391(6663):184-7.
101. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Bjorkqvist AM, et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet.* 1997 Jan;15(1):87-90.
102. Lim W, Hearle N, Shah B, Murday V, Hodgson SV, Lucassen A, et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer.* 2003 Jul 21;89(2):308-13.
103. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med.* 1987 Jun 11;316(24):1511-4.
104. Pinho SS, Figueiredo J, Cabral J, Carvalho S, Dourado J, Magalhaes A, et al. E-cadherin and adherens-junctions stability in gastric carcinoma: functional implications of glycosyltransferases involving N-glycan branching biosynthesis, N-acetylglucosaminyltransferases III and V. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Mar;1830(3):2690-700.
105. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Wiyrick S, Kaurah P, Senz J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer.* 2008;7(1):73-82.
106. Keller G, Vogelsang H, Becker I, Hutter J, Ott K, Candidus S, et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol.* 1999 Aug;155(2):337-42.
107. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet.* 2004 Jul;41(7):508-17.
108. Shaw D, Blair V, Framp A, Harawira P, McLeod M, Guilford P, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut.* 2005 Apr;54(4):461-8.

109. Cho E, Yang TH, Shin ES, Byeon JH, Kim GH, Eun BL. Saethre-Chotzen syndrome with an atypical phenotype: identification of TWIST microdeletion by array CGH. *Childs Nerv Syst.* 2013 Aug 20.
110. Qin Q, Xu Y, He T, Qin C, Xu J. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms. *Cell Res.* 2012 Jan;22(1):90-106.
111. Mironchik Y, Winnard PT, Jr., Vesuna F, Kato Y, Wildes F, Pathak AP, et al. Twist overexpression induces in vivo angiogenesis and correlates with chromosomal instability in breast cancer. *Cancer Res.* 2005 Dec 1;65(23):10801-9.
112. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2005;4(3):233-7.
113. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer.* 1996 Sep 15;78(6):1149-67.
114. Thodi G, Fostira F, Sandaltzopoulos R, Nasioulas G, Grivas A, Boukovinas I, et al. Screening of the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2 and MSH6 in a Greek cohort of Lynch syndrome suspected families. *BMC cancer.* 2010;10(1):544.
115. Seppen J, Bruzzone L. Lynch syndrome: the patients perspective. *Fam Cancer.* 2013 Mar 27.
116. Lynch HT, Ens J, Lynch JF, Watson P. Tumor variation in three extended Lynch syndrome II kindreds. *Am J Gastroenterol.* 1988 Jul;83(7):741-7.
117. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer.* 1995 Dec 20;64(6):430-3.
118. Park JG, Kim DW, Hong CW, Nam BH, Shin YK, Hong SH, et al. Germ line mutations of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients with small bowel cancer: International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Collaborative Study. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 1;12(11 Pt 1):3389-93.
119. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991 May;34(5):424-5.
120. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998 Nov 15;58(22):5248-57.
121. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb 18;96(4):261-8.
122. Valadão M, et al. A Importância da Suspeição Clínica no Diagnóstico e Tratamento do Câncer Colorretal Hereditário. *Revista Brasileira de Coloproctologia.* 2008;7.
123. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1453-6.
124. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008(38):1-93.
125. Bulow S, Berk T, Neale K. The history of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer.* 2006;5(3):213-20.
126. Gallagher MC, Phillips RK, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Fam Cancer.* 2006;5(3):263-73.

127. Will OC, Man RF, Phillips RK, Tomlinson IP, Clark SK. Familial adenomatous polyposis and the small bowel: a loco-regional review and current management strategies. *Pathol Res Pract.* 2008;204(7):449-58.
128. Schulmann K, Pox C, Tannapfel A, Schmiegel W. The patient with multiple intestinal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(3):409-26.
129. Rozen P, Macrae F. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening. *Fam Cancer.* 2006;5(3):227-35.
130. Knudsen AL, Bulow S, Tomlinson I, Moslein G, Heinimann K, Christensen IJ. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis.* 2010 Oct;12(10 Online):e243-9.
131. Plawski A, Banasiewicz T, Borun P, Kubaszewski L, Krokowicz P, Skrzypczak-Zielinska M, et al. Familial adenomatous polyposis of the colon. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013 Oct 22;11(1):15.
132. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:22.
133. Portaria n.81 de 2009. Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, (2009).
134. Conselho Nacional de Secretário de Saúde, Sistema Único de Saúde - Política Nacional de Atenção integral em Genética Clínica, CONASS(2008).
135. Brunoni D. Aconselhamento Genético. *Ciência e Saúde Coletiva.* 2002;7(1).
136. Moreira RMM. Percepções dos médicos a respeito do Aconselhamento Genético do Câncer: Um exemplo do câncer colorretal. *Revista Ciência em Extensão.* 2012:29.
137. Palmero EI, Caleffi M, Schuler-Faccini L, Roth FL, Kalakun L, Netto CB, et al. Population prevalence of hereditary breast cancer phenotypes and implementation of a genetic cancer risk assessment program in southern Brazil. *Genet Mol Biol.* 2009 Jul;32(3):447-55.
138. Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns.* 2007 Jun;16(3):363-71.
139. Mauad EC, Nicolau SM, Moreira LF, Haikel RL, Jr., Longatto-Filho A, Baracat EC. Adherence to cervical and breast cancer programs is crucial to improving screening performance. *Rural Remote Health.* 2009 Jul-Sep;9(3):1241.
140. Haikel RL, Jr., Mauad EC, Silva TB, Mattos JS, Chala LF, Longatto-Filho A, et al. Mammography-based screening program: preliminary results from a first 2-year round in a Brazilian region using mobile and fixed units. *BMC Womens Health.* 2012;12:32.
141. Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 20;86(8):573-5.
142. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Dec 20;81(24):1879-86.
143. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994 Feb 1;73(3):643-51.
144. Evans DG, Laloo F, Wallace A, Rahman N. Update on the Manchester Scoring System for BRCA1 and BRCA2 testing. *J Med Genet.* 2005 Jul;42(7):e39.
145. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997 May 15;336(20):1409-15.

146. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1480-90.
147. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
148. 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;9:283.
149. Silva TB, Macdonald DJ, Ferraz VE, Nascimento LC, Santos CB, Lopes-Junior LC, et al. Perception of cancer causes and risk, family history and preventive behaviors of users in oncogenetic counseling. *Rev Esc Enferm USP*. 2013 Apr;47(2):377-84.
150. de Almeida AM, Mamede MV, Panobianco MS, Prado MAS, Clapis MJ. Construindo o significado da recorrência da doença: a experiência de mulheres com câncer de mama. 2001.
151. Cho J, Choi EK, Kim SY, Shin DW, Cho BL, Kim CH, et al. Association between cancer stigma and depression among cancer survivors: a nationwide survey in Korea. *Psychooncology*. 2013 Jun 20.
152. Bielemann VdLM. A família cuidando do ser humano com câncer e sentindo a experiência. *Rev Bras Enferm*. 2003;56(2):133-7.
153. Katapodi MC, Aouizerat BE. Do women in the community recognize hereditary and sporadic breast cancer risk factors? *Oncol Nurs Forum*. 2005 May;32(3):617-23.
154. Schneider KA, DiGianni LM, Patenaude AF, Klar N, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Accuracy of cancer family histories: comparison of two breast cancer syndromes. *Genet Test*. 2004 Fall;8(3):222-8.
155. Palmquist AE, Koehly LM, Peterson SK, Shegog M, Vernon SW, Gritz ER. "The cancer bond": exploring the formation of cancer risk perception in families with Lynch syndrome. *J Genet Couns*. 2010 Oct;19(5):473-86.
156. Olsen S, Dudley-Brown S, McMullen P. Case for blending pedigrees, genograms and ecomaps: nursing's contribution to the 'big picture'. *Nurs Health Sci*. 2004 Dec;6(4):295-308.
157. Machado M, Monteiro E, Queiroz DT, Vieira NFC, Barroso MGT. Integralidade, formação de saúde, educação em saúde e as propostas do SUS: uma revisão conceitual. *Ciênc saúde coletiva*. 2007;12(2):335-42.
158. Platten U, Rantala J, Lindblom A, Brandberg Y, Lindgren G, Arver B. The use of telephone in genetic counseling versus in-person counseling: a randomized study on counselees' outcome. *Fam Cancer*. 2012 Sep;11(3):371-9.
159. Kurian AW, Munoz DF, Rust P, Schackmann EA, Smith M, Clarke L, et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):497-506.
160. Pieper C, Kolankowska I, Jockel KH. Does a screening questionnaire for familial and hereditary colorectal cancer risk work in a health insurance population? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012 Nov;21(6):758-65.
161. Ricker C, Lagos V, Feldman N, Hiyama S, Fuentes S, Kumar V, et al. If we build it ... will they come?--establishing a cancer genetics services clinic for an underserved predominantly Latina cohort. *J Genet Couns*. 2006 Dec;15(6):505-14.
162. Kelly KM, Sturm AC, Kemp K, Holland J, Ferketich AK. How can we reach them? Information seeking and preferences for a cancer family history campaign in underserved communities. *J Health Commun*. 2009 Sep;14(6):573-89.

163. Kinney AY, Gammon A, Coxworth J, Simonsen SE, Arce-Laretta M. Exploring attitudes, beliefs, and communication preferences of Latino community members regarding BRCA1/2 mutation testing and preventive strategies. *Genet Med*. 2010 Feb;12(2):105-15.
164. Lubitz RJ, Komaromy M, Crawford B, Beattie M, Lee R, Luce J, et al. Development and pilot evaluation of novel genetic educational materials designed for an underserved patient population. *Genet Test*. 2007 Fall;11(3):276-90.
165. Sivasithamparam J, Visk CA, Cohen EE, King AC. Modifiable risk behaviors in patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2013 Jul 1;119(13):2419-26.
166. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002 Sep;252(3):206-24.
167. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013 Mar;18(1):15-23.
168. Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, Nyren O. Smoking, snus use and risk of right- and left-sided colon, rectal and anal cancer: a 37-year follow-up study. *Int J Cancer*. 2011 Jan 1;128(1):157-65.
169. Messina CR, Lane DS, Anderson JC. Perceptions of Risk Factors for Colorectal Cancer and Colorectal Cancer Risk-Related Behaviors Among Current, ex-, and Nonsmokers. *J Cancer Educ*. 2013 Jun 11.
170. Rocha PRd, David HMSL. Questionários sobre o uso de álcool e drogas entre trabalhadores: revisão da literatura. *SMAD Revista eletrônica saúde mental álcool e drogas*. 2011;7(2):107-16.
171. Everatt R, Tamosiunas A, Virviciute D, Kuzmickiene I, Reklaitiene R. Consumption of alcohol and risk of cancer among men: a 30 year cohort study in Lithuania. *Eur J Epidemiol*. 2013 May;28(5):383-92.
172. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;55(1):3-23.
173. Li L, Ji J, Wang JB, Niyazi M, Qiao YL, Boffetta P. Attributable causes of breast cancer and ovarian cancer in china: reproductive factors, oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Chin J Cancer Res*. 2012 Mar;24(1):9-17.
174. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
175. Smith GH, Salomon DS, Vonderhar BK. Re: "Evidence that an early pregnancy causes a persistent decrease in the number of functional mammary epithelial stem cells-implications for pregnancy-induced protection against breast cancer" by Siwko et al. *Stem Cells*. 2009 May;27(5):1223; author reply 4-5.
176. Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011 Sep;16(3):221-33.
177. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Censo Demográfico 2010 - Nupcialidade, fecundidade e migração - Resultados da amostra2010; 1: Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Nupcialidade_Fecundidade_Migracao/censo_nup_fec_mig.pdf.
178. Sinha R, Coyle C, Ring A. Breast cancer in older patients: national cancer registry data. *Int J Clin Pract*. 2013 Jul;67(7):698-700.
179. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde da criança: Nutrição infantil - Aleitamento Materno e Nutrição Complementar. Brasília2009.

180. Das S, Sen S, Mukherjee A, Chakraborty D, Mondal PK. Risk factors of breast cancer among women in eastern India: a tertiary hospital based case control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):4979-81.
181. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
182. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais - Uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro 2012. Available from:
ftp://ftp.ibge.gov.br/Indicadores_Sociais/Sintese_de_Indicadores_Sociais_2012/SIS_2012.pdf.
183. Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global.* São Paulo: Rocca; 2004.
184. Daly MB, Lerman CL, Ross E, Schwartz MD, Sands CB, Masny A. Gail model breast cancer risk components are poor predictors of risk perception and screening behavior. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;41(1):59-70.
185. Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B, van Asperen CJ. Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose? *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May;115(2):381-90.
186. Amir E, Evans DG, Shenton A, Laloo F, Moran A, Boggis C, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet.* 2003 Nov;40(11):807-14.
187. Bodmer D, Ligtenberg MJ, van der Hout AH, Gloudemans S, Ansink K, Oosterwijk JC, et al. Optimal selection for BRCA1 and BRCA2 mutation testing using a combination of 'easy to apply' probability models. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18;95(6):757-62.
188. Tutluer S, Tanriover MD, Guven GS. Cowden syndrome: a major indication for extensive cancer surveillance. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):1365-8.
189. Lopez-Ceron M, van den Broek FJ, Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, van Eeden S, Fockens P, et al. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2013 Apr;77(4):542-50.
190. Feetham SL, Willians JK. *Genetics in Nursing.* Geneva (CH): International Council of Nurses 2004.
191. Floria-Santos M, Nascimento LC. [Historical perspectives of the Genome Project and the evolution of nursing]. *Rev Bras Enferm.* 2006 May-Jun;59(3):358-61.

ANEXO 1 - Questionário de Rastreamento Primário**Questionário de Rastreamento Primário**

Hospital de Câncer de Barretos - Departamento de Oncogenética

Nome: _____

Nome da mãe: _____

Data Nascimento: _____

CPF: _____

Cidade e UF: _____

Data: _____

1) Você teve câncer antes dos 50 anos de idade?

 sim. Qual _____ não

2) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), algum caso de:

• Câncer de mama antes dos 50 anos de idade: sim não• Câncer de intestino antes dos 50 anos de idade: Sim não• Câncer de ovário antes dos 50 anos de idade: Sim não3) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), **3 ou mais** casos de câncer **antes dos 50 anos** de idade? sim não

ANEXO 2 - Questionário de Rastreamento Primário -Piloto

Em caso de resposta afirmativa, favor encaminhar para o Hospital de Câncer de Barretos –
Departamento de Oncogenética

1) Você teve câncer antes dos 50 anos de idade?

sim não

2) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), algum caso de câncer de mama, ovário ou de intestino antes dos 50 anos de idade?

sim não

3) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade?

sim não

ANEXO 3 - Questionário de Rastreamento Secundário (Abordagem Pessoal e por Telefone)

Questionário de Rastreamento – Departamento de Oncogenética

Data da entrevista: _ _ / _ _ / _ _ _ _		Horário de início: _ _ : _ _	
1	O entrevistado é o próprio indivíduo?		0- Não; 1- Sim
2	Se o entrevistado não for o próprio indivíduo, favor especificar o grau de relacionamento		ESPECIFICAR
3	Entrevistador		
INFORMAÇÕES DO PACIENTE			
4	Número da família (NF):	5	Número do indivíduo (NI):
6	Número de registro do indivíduo no serviço de aconselhamento:		
7	Nome do indivíduo:		
8	O número do CPF é:		
<i>Entrevistador: Caso o indivíduo não tenha ou não saiba o número do CPF, pergunte o número de outro documento.</i>			
9	Outro documento (Tipo):		
10	Outro documento (Número):		
11	Endereço:		
12	Complemento:		
13	Bairro:		
14	Cidade:		
15	Estado:		
16	CEP:		
17	Tel. residencial:		
18	Celular:		
19	Outro telefone:		
20	Nome do contato:		
DADOS DO PACIENTE			
21	Qual é a sua data de nascimento? <i>(não sabe = 99/99/9999 e siga 22, caso contrário passe 23)</i>		

		DD/MM/AAAA	__/__/__ —
22	Qual a sua idade?		ANOS
23	Sexo		1- Feminino; 2- Masculino
24	O(a) Sr.(a) nasceu no Brasil?		0- Não; 1- Sim <u>(passe 26)</u>
25	Em que país o(a) Sr.(a) nasceu? <u>(passe 28)</u>		
26	Em que Estado o(a) Sr.(a) nasceu?		
27	Em que cidade o(a) Sr.(a) nasceu?		
28	<p>Qual é o seu grau de instrução?<u>Entrevistador: Caso tenha pós-graduação assinale superior completo.</u></p> <p>1- Analfabeto; 2- Educação infantil; 3- Antigo primário completo ou incompleto ou antigo ginásio / antigo 1º grau / ensino fundamental incompleto;</p> <p>4- Antigo ginásio / antigo 1º grau / ensino fundamental completo;</p> <p>5- Antigo 2º grau / antigo científico / antigo clássico / normal / técnico / ensino médio incompleto;</p> <p>6- Antigo 2º grau / antigo científico / antigo clássico / normal / técnico / ensino médio completo;</p> <p>7- Superior incompleto;</p> <p>8- Superior completo;</p> <p>99- Não sabe / Ignorado</p>		
29	Quantos anos completos o(a) Sr.(a) estudou, sem contar as repetências? <u>(não sabe = 99)</u>		ANOS
30	Qual é a sua situação conjugal?		0- Solteiro(a); 1- Casado(a) / união consensual; 2- Separado(a) / divorciado(a) / desquitado(a); 3- Viúvo(a); 99- Ignorado
31	<p>Por quem o(a) Sr.(a) foi encaminhado(a) para o aconselhamento genético?</p> <p>0- Veio por conta própria (autoreferido) 1- Profissional de saúde deste Centro (nome e setor _____) 2- Profissional de saúde de outro Centro (nome e telefone _____) 3- Outro (especifique _____)</p>		
32	O(a) Sr.(a) tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?		0- Não <u>(passe 51)</u> ; 1- Sim; 2- Não sabe <u>(passe 51)</u>
33	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico o(a) Sr.(a) já teve?		99- Não sabe / Ignorado
34	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <u>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</u>		

35	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <u>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</u>	
36	CID-10	
37	Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 39; caso contrário siga para 38)</i>	
38	<u>Quantos anos</u> o(a) Sr.(a) tinha quando ele foi diagnosticado?	IDADE
39	O(a) Sr.(a) teve algum outro tipo de <u>câncer ou tumor maligno</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? 0- Não (<i>passe 51</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passe 51</i>)	
40	Em que <u>parte do corpo</u> o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>	
41	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <u>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</u>	
42	CID-10	
43	Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 45; caso contrário siga para 44)</i>	
44	<u>Quantos anos</u> o(a) Sr.(a) tinha quando ele foi diagnosticado?	IDADE
45	O(a) Sr.(a) teve algum outro tipo de <u>câncer ou tumor maligno</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? 0- Não (<i>passe 51</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passe 51</i>)	
46	Em que <u>parte do corpo</u> o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>	
47	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <u>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</u>	
48	CID-10	
49	Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 51; caso contrário siga para 50)</i>	
50	<u>Quantos anos</u> o(a) Sr.(a) tinha quando ele foi diagnosticado?	IDADE
51	O(a) Sr.(a) teve algum tipo de tumor benigno diagnosticado pelo médico? 0- Não (<i>passe 52</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passe 52</i>)	
Qual o tipo, quantos e em que ano ou com que idade os tumores benignos foram diagnosticados? <i>Entrevistador: Pergunte primeiro o ano de diagnóstico da primeira lesão de cada tipo de tumor benigno; se o entrevistado não souber o ano pergunte a idade do diagnóstico.</i>		
51.1	Cistos no rim	0- Não; 1- Sim
51.1.1	Cistos no rim - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado
51.1.2	Cistos no rim - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado
51.1.3	Cistos no rim - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado
51.2	Pólipos intestinais	0- Não; 1- Sim

51.2.1	Pólipos intestinais - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.2.2	Pólipos intestinais - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.2.3	Pólipos intestinais - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.3	Tumores da glândula suprarenal	0- Não; 1- Sim	
51.3.1	Tumores da glândula suprarenal - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.3.2	Tumores da glândula suprarenal - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.3.3	Tumores da glândula suprarenal - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.4	Tumores de pâncreas	0- Não; 1- Sim	
51.4.1	Tumores de pâncreas - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.4.2	Tumores de pâncreas - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.4.3	Tumores de pâncreas - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.5	Tumores da hipófise	0- Não; 1- Sim	
51.5.1	Tumores da hipófise - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.5.2	Tumores da hipófise - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.5.3	Tumores da hipófise - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.6	Tumores do osso	0- Não; 1- Sim	
51.6.1	Tumores do osso - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.6.2	Tumores do osso - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.6.3	Tumores do osso - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.7	Tumor de tireóide	0- Não; 1- Sim	
51.7.1	Tumor de tireóide - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.7.2	Tumor de tireóide - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.7.3	Tumor de tireóide - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.8	Meningeoma		

		0- Não; 1- Sim	
51.8.1	Meningeoma - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.8.2	Meningeoma - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.8.3	Meningeoma - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.9	Mioma	0- Não; 1- Sim	
51.9.1	Mioma - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.9.2	Mioma - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.9.3	Mioma - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.10	Lipomas	0- Não; 1- Sim	
51.10.1	Lipomas - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.10.2	Lipomas - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.10.3	Lipomas - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.11	Lesões benignas de mama	0- Não; 1- Sim	
51.11.1	Lesões benignas de mama - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.11.2	Lesões benignas de mama - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.11.3	Lesões benignas de mama - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.12	Tumor de cerebello	0- Não; 1- Sim	
51.12.1	Tumor de cerebello - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.12.2	Tumor de cerebello - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.12.3	Tumor de cerebello - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.13	Outros. <u>Descreva os tipos</u>		
51.13.1	Outros - Se sim, quantos?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.13.2	Outros - Se sim, ano?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.13.3	Outros - Se sim, idade?	88- Não se aplica; 99- Ignorado	
HISTÓRIA FAMILIAR			

52	Você nasceu de uma gravidez de gêmeos ?	0- Não (<i>passse 56</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passse 56</i>)
53	No total, quantas crianças nasceram nesta gravidez ? <i>Considere também os que não nasceram vivos.</i>	
54	Dentre estes irmãos, quantos eram idênticos ao Sr.(a)? <i>Entrevistador: Não esqueça de considerar também os natimortos.</i>	
55	Dentre estes irmãos, quantos NÃO eram idênticos ao Sr.(a)?	
As próximas perguntas são sobre o histórico da sua família. Por favor, inclua apenas os parentes de sangue, EXCLUINDO OS ADOTIVOS.		
56	Você é adotado?	0- Não (<i>passse 58</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passse 58</i>)
57	O(a) Sr.(a) conhece a história familiar e médica dos seus pais biológicos?	1- Sim, tanto da mãe quanto do pai; 2- Sim, só da mãe; 3- Sim, só do pai; 4- Não conhece (<i>passse 94</i>)
58	Os seus pais são aparentados de sangue?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sei
DADOS DA MÃE		
59	Qual o nome completo da sua mãe ?	
60	Qual o nome de solteira dela?	
61	Ela ainda está viva?	0- Não; 1- Sim (<i>passse 77</i>); 2- Não sei (<i>passse 77</i>)
62	Quantos anos ela tinha quando faleceu?	IDADE
63	Qual foi o motivo do falecimento?	
64	Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?	0- Não (<i>passse 71</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passse 70</i>)
65	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ela já teve?	99- Não sabe / Ignorado
66	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>	
67	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
68	CID-10	
69	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 71; caso contrário siga para 70</i>	
70	Quantos anos sua mãe tinha quando ele foi diagnosticado?	IDADE
71	Ela teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno , que tenha começado em outra parte do corpo , e sem estar relacionado com o anterior ?	0- Não (<i>passse 77</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passse 77</i>)
72	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>	
73	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
74	CID-10	

75	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 77; caso contrário siga para 76</i>	
76	Quantos anos sua mãe tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
DADOS DO PAI		
77	Qual o nome completo do seu pai?	
78	Ele ainda está vivo? 0- Não; 1- Sim (<i>passe 81</i>); 2- Não sei (<i>passe 81</i>)	
79	Quantos anos ele tinha quando faleceu? IDADE	
80	Qual foi o motivo do falecimento?	
81	Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico? 0- Não (<i>passe 94</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passe 94</i>)	
82	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ele já teve? 99- Não sabe / Ignorado	
83	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>	
84	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
85	CID-10	
86	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 89; caso contrário siga para 88</i>	
87	Quantos anos sua pai tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
88	Ele teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno , que tenha começado em outra parte do corpo , e sem estar relacionado com o anterior ? 0- Não (<i>passe 94</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passe 94</i>)	
89	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>	
90	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
91	CID-10	
92	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 94; caso contrário siga para 93</i>	
93	Quantos anos sua pai tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
<i>Agora gostaria de saber sobre os seus avós. Vou começar com seus avós maternos (mãe e pai da sua mãe) e depois perguntarei pelos seus avós paternos (mãe e pai do seu pai).</i>		
DADOS AVÓ MATERNA		
94	Qual o nome completo da sua avó materna ?	
95	Qual a origem étnica da sua avó materna? 1- nativa; 2- europeia latina; 3- europeia não latina; 4- negra; 5- árabe; 6- judia ashkenazi; 7- judia sefardita; 8- judia outro; 9- oriental; 10- outra (<i>descreva: _____</i>); 99- Não sei / Ignorado	

96	Ela nasceu no Brasil? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 98</i>); 2- Não sei (<i>passse 98</i>)	
97	Em que país ela nasceu	
98	Ela ainda está viva? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 101</i>); 2- Não sei (<i>passse 101</i>)	
99	Quantos anos ela tinha quando faleceu ? IDADE	
100	Qual foi o motivo do falecimento ?	
101	Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico? 0- Não (<i>passse 114</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passse 114</i>)	
102	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ela já teve? 99- Não sabe / Ignorado	
103	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>	
104	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
105	CID-10	
106	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 108; caso contrário siga para 107</i>	
107	Quantos anos sua avó materna tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
108	Ela teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno , que tenha começado em outra parte do corpo , e sem estar relacionado com o anterior ? 0- Não (<i>passse 114</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passse 114</i>)	
109	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>	
110	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
111	CID-10	
112	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 114; caso contrário siga para 113</i>	
113	Quantos anos sua avó materna tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
DADOS AVÔ MATERNO		
114	Qual o nome completo do seu avô materno ?	
115	Qual a origem étnica do seu avô materno? 1- nativa; 2- europeia latina; 3- europeia não latina; 4- negra; 5- árabe; 6- judia ashkenazi; 7- judia sefardita; 8- judia outro; 9- oriental; 10- outra (<i>descreva: _____</i>); 99- Não sei / Ignorado	
116	Ele nasceu no Brasil? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 118</i>); 2- Não sei (<i>passse 118</i>)	
117	Em que país ele nasceu	
118	Ele ainda está vivo? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 121</i>); 2- Não sei (<i>passse 121</i>)	
119	Quantos anos ele tinha quando faleceu ?	

		IDADE	
120	Qual foi o <u>motivo do falecimento</u> ?		
121	Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico? 0- Não (<u>passo 134</u>); 1- Sim; 2- Não sei (<u>passo 134</u>)		
122	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ele já teve? 99- Não sabe / Ignorado		
123	Em que <u>parte do corpo</u> o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>		
124	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>		
125	CID-10		
126	Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 128; caso contrário siga para 137</i>		
127	<u>Quantos anos</u> seu avô materno tinha quando ele foi diagnosticado?		IDADE
128	Ele teve algum outro tipo de <u>câncer ou tumor maligno</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? 0- Não (<u>passo 134</u>); 1- Sim; 2- Não sabe (<u>passo 134</u>)		
129	Em que <u>parte do corpo</u> o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>		
130	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>		
131	CID-10		
132	Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 134; caso contrário siga para 133</i>		
133	<u>Quantos anos</u> seu avô materno tinha quando ele foi diagnosticado?		IDADE
DADOS AVÓ PATERNA			
134	Qual o <u>nome completo</u> da sua <u>avó paterna</u> ?		
135	Qual a <u>origem étnica</u> da sua avó paterna? 1- nativa; 2- europeia latina; 3- europeia não latina; 4- negra; 5- árabe; 6- judia ashkenazi; 7- judia sefardita; 8- judia outro; 9- oriental; 10- outra (<i>descreva: _____</i>); 99- Não sei / Ignorado		
136	Ela nasceu no Brasil?		0- Não; 1- Sim (<u>passo 138</u>); 2- Não sei (<u>passo 138</u>)
137	Em que país ela nasceu		

138	Ela ainda está viva? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 141</i>); 2- Não sei (<i>passse 141</i>)	
139	Quantos anos ela tinha quando faleceu ? IDADE	
140	Qual foi o motivo do falecimento ?	
141	Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico? 0- Não (<i>passse 154</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passse 154</i>)	
142	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ela já teve? 99- Não sabe / Ignorado	
143	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>	
144	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
145	CID-10	
146	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 148; caso contrário siga para 147</i>	
147	Quantos anos sua avó paterna tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
148	Ela teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno , que tenha começado em outra parte do corpo , e sem estar relacionado com o anterior ? 0- Não (<i>passse 154</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passse 154</i>)	
149	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>	
150	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
151	CID-10	
152	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 154; caso contrário siga para 153</i>	
153	Quantos anos sua avó paterna tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
DADOS AVÔ PATERNO		
154	Qual o nome completo da seu avô paterno ?	
155	Qual a origem étnica da seu avô paterno? 1- nativa; 2- europeia latina; 3- europeia não latina; 4- negra; 5- árabe; 6- judia ashkenazi; 7- judia sefardita; 8- judia outro; 9- oriental; 10- outra (<i>descreva: _____</i> ;)99- Não sei / Ignorado	
156	Ele nasceu no Brasil? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 158</i>); 2- Não sei (<i>passse 158</i>)	

157	Em que país ele nasceu	
158	Ele ainda está vivo? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 161</i>); 2- Não sei (<i>passse 161</i>)	
159	Quantos anos ele tinha quando faleceu ? IDADE	
160	Qual foi o motivo do falecimento ?	
161	Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico? 0- Não (<i>passse 174</i>); 1- Sim; 2- Não sei (<i>passse 174</i>)	
162	Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ele já teve? 99- Não sabe / Ignorado	
163	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.</i>	
164	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
165	CID-10	
166	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 168; caso contrário siga para 167</i>	
167	Quantos anos seu avô paterno tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
168	Ele teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno , que tenha começado em outra parte do corpo , e sem estar relacionado com o anterior ? 0- Não (<i>passse 174</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passse 174</i>)	
169	Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou? <i>Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.</i>	
170	Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? <i>Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.</i>	
171	CID-10	
172	Em que ano ele foi diagnosticado? <i>Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 174; caso contrário siga para 173</i>	
173	Quantos anos seu avô paterno tinha quando ele foi diagnosticado? IDADE	
<i>Agora gostaria que o(a) Sr.(a) falasse sobre suas filhas e seus filhos.</i>		
174	Quantas FILHAS o(a) Sr.(a) tem ou teve? 0- Caso não tenha; 99- Ignorado	
175	Quantos FILHOS o(a) Sr.(a) tem ou teve? 0- Caso não tenha; 99- Ignorado	
<i>Desenhar o heredograma contendo o maximo de informações possíveis sobre familiares de primeiro, segundo e terceiro graus, tanto do lado materno quanto paterno.</i>		
<i>Horário de término da entrevista: : </i>		

FATORES DE RISCO		
Data da entrevista: __ __ / __ __ / __ __ __ __		Horário de início: __ __ : __ __
1	O entrevistado é o próprio indivíduo?	0- Não; 1- Sim
2	Se o entrevistado não for o próprio indivíduo, favor especificar o grau de relacionamento	ESPECIFICAR
3	Entrevistador	
INFORMAÇÕES DO PACIENTE		
4	Número da família (NF):	Número do indivíduo (NI):
6	Número de registro do indivíduo no serviço de aconselhamento:	
7	Nome do indivíduo:	
8	Foi entrevistado(a) para o questionário de história familiar?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe
DADOS ANTROPOMÉTRICOS		
9	Quando tinha 8 a 9 anos de idade, comparando-se com as outras crianças o(a) Sr.(a) se considerava? 1- Baixo(a); 2- Um pouco baixo(a); 3- Na altura média; 4- Um pouco alto(a); 5- Alto(a); 99- Não sabe / Ignorado	
10	Quando tinha 15 a 16 anos de idade, comparando-se com os(as) outros(as) adolescentes o(a) Sr.(a) se considerava? 1- Baixo(a); 2- Um pouco baixo(a); 3- Na altura média; 4- Um pouco alto(a); 5- Alto(a); 99- Não sabe / Ignorado	
11	Qual a sua altura?	METROS
12	Quando tinha 8 a 9 anos de idade, comparando-se com as outras crianças o(a) Sr.(a) se considerava? 1- Magro(a); 2- Um pouco magro(a); 3- No peso médio; 4- Um pouco obeso(a); 5- Obeso; 99- Não sabe / Ignorado	
13	Quando tinha 15 a 16 anos de idade, comparando-se com os(as) outros(as) adolescentes o(a) Sr.(a) se considerava? 1- Magro(a); 2- Um pouco magro(a); 3- No peso médio; 4- Um pouco obeso(a); 5- Obeso; 99- Não sabe / Ignorado	
14	E agora, como o(a) Sr.(a) se considera? 1- Magro(a); 2- Um pouco magro(a); 3- No peso médio; 4- Um pouco obeso(a); 5- Obeso; 99- Não sabe / Ignorado	
15	Atualmente, qual é o seu peso habitual? <i>(Para as mulheres, não considerar o peso durante a gravidez)</i>	KG
	Qual era seu peso habitual quando o(a) Sr.(a) tinha... <i>Entrevistador: Para as mulheres, não considerar o peso durante a gravidez.</i>	
16	20 anos?	KG
17	30 anos?	KG
18	40 anos?	KG
19	50 anos?	KG
20	60 anos?	KG

21	Qual foi o maior peso que o(a) Sr.(a) já teve? <i>(Para as mulheres, não considerar o peso durante a gravidez)</i>	KG
22	Qual era a sua idade quando o(a) Sr.(a) tinha este peso?	ANOS
ATIVIDADE FÍSICA		
Agora vou fazer algumas perguntas sobre atividade física. Inicialmente vamos falar sobre suas atividades físicas quando o(a) Sr.(a) tinha 12 a 13 anos .		
23	O(a) Sr.(a) fez atividades VIGOROSAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividade vigorosa são: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete etc. 0- Não (<i>passo 25</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passo 25</i>)	
24	Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades VIGOROSAS, quando tinha 12 a 13 anos? 1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca	
25	Quando o(a) Sr.(a) tinha 12 a 13 anos, o(a) sr.(a) fez atividades MODERADAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividades moderadas são: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve ou jogar vôlei recreativo. 0- Não (<i>passo 27</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passo 27</i>)	
26	Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades MODERADAS, quando tinha 12 a 13 anos? 1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca	
Agora vamos falar sobre suas atividades físicas quando o(a) Sr.(a) tinha 20 anos .		
27	O(a) Sr.(a) fez atividades VIGOROSAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividade vigorosa são: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados na casa ou no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc. 0- Não (<i>passo 29</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passo 29</i>)	
28	Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades VIGOROSAS, quando tinha 20 anos? 1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca	
29	Quando o(a) sr.(a) tinha 20 anos, o(a) Sr.(a) fez atividades MODERADAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividades moderadas são: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas etc. 0- Não (<i>passo 31</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passo 31</i>)	
30	Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades MODERADAS, quando tinha 20 anos? 1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca	
Agora vamos falar sobre suas atividades físicas nos últimos 12 meses .		
31	Em quantos dias de uma semana comum o(a) Sr.(a) caminha por pelo menos 30 minutos seguidos em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer ou como forma de exercício?	

		1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca (<i>passee 33</i>)	
32	Nos dias em que o(a) Sr.(a) caminhou, por pelo menos 30 minutos seguidos, quanto tempo no total o(a) Sr.(a) gastou caminhando?		HH:MM
33	O(a) sr.(a) fez atividades VIGOROSAS, por pelo menos 30 minutos seguidos, nos últimos 12 meses? Alguns exemplos de atividade vigorosa são: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados na casa, no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc.	0- Não (<i>passee 35</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passee 35</i>)	
34	Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades VIGOROSAS , nos últimos 12 meses?	1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca	
35	Ainda em relação aos últimos 12 meses, o(a) Sr.(a) fez atividades MODERADAS , por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividades moderadas são: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas etc.	0- Não (<i>passee 37</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passee 37</i>)	
36	Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades MODERADAS , nos últimos 12 meses?	1- Diariamente; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca	
TABAGISMO			
37	O(a) Sr.(a) fumou 100 cigarros ou mais durante toda a sua vida?	0- Não (<i>passee 45</i>); 1- Sim	
38	Com que idade o(a) Sr.(a) começou a fumar pelo menos um cigarro por semana? (<i>nunca fumou 1 cigarro por semana = 00 e passee 45</i>)		IDADE
39	O(a) Sr.(a) ainda fuma cigarros?	0- Não; 1- Sim (<i>passee 41</i>)	
40	Com quantos anos o(a) Sr.(a) parou de fumar cigarros pela última vez?		IDADE
41	Entre o período em que fumou ou fuma cigarros, o(a) Sr.(a) ficou em algum momento um ano ou mais sem fumar?	0- Não (<i>passee 43</i>); 1- Sim	
42	Neste período, por quantos anos o(a) Sr.(a) parou de fumar?		ANOS
43	Considerando todos esses anos, em média quantos cigarros o(a) Sr.(a) costumou fumar por dia? (<i>Entrevistador: Lembrar que um maço equivale a 20 cigarros.</i>)		CIGARROS/DIA

44	Que tipo de cigarro o(a) Sr.(a) fuma mais? 1- Cigarro industrializado com filtro; 2- Cigarro industrializado sem filtro; 3- Cigarro de palha; 4- Outros (especifique: _____)	
45	O(a) Sr.(a) alguma vez fumou pelo menos um charuto por semana por um período de seis meses ou mais? 0- Não (<i>passse 51</i>); 1- Sim;	
46	Com que idade o(a) Sr.(a) começou a fumar pelo menos um charuto por semana? ANOS	
47	O(a) Sr.(a) ainda fuma charutos? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 49</i>)	
48	Com quantos anos o(a) Sr.(a) fumou charutos pela última vez? ANOS	
49	Por quantos anos no total o(a) Sr.(a). fumou charutos? Não inclua períodos nos quais tenha parado de fumar. ANOS	
50	Considerando todos esses anos, em média quantos charutos o(a) Sr.(a). costumou fumar por semana? (<i>não sabe = 99</i>) (<i>menos de um por semana = 00</i>) CHARUTOS / SEMANA	
51	O(a) sr.(a) alguma vez fumou pelo menos um cachimbo de tabaco por semana por um período de seis meses ou mais? 0- Não (<i>passse 57</i>); 1- Sim	
52	Com que idade o(a) Sr.(a) começou a fumar pelo menos um cachimbo por semana? ANOS	
53	O(a) Sr.(a) ainda fuma cachimbo? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 55</i>)	
54	Com quantos anos o(a) Sr.(a) fumou cachimbo pela última vez? ANOS	
55	Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) fumou cachimbo? Não inclua períodos nos quais tenha parado de fumar. (<i>não sabe = 99</i>) (<i>menos de um por ano = 00</i>) ANOS	
56	Considerando todos esses anos, em média quantos cachimbos o(a) Sr.(a) costumou fumar por semana? <i>(não sabe = 99)</i> (<i>menos de um por semana = 00</i>) CACHIMBOS / SEMANA	
57	O(a) sr.(a) alguma vez mascou fumo pelo menos uma vez por semana por um período de seis meses ou mais? 0- Não (<i>passse 63</i>); 1- Sim	
58	Com que idade o(a) Sr.(a) começou a mascar fumo pelo menos uma vez por semana? (<i>não sabe = 99</i>) ANOS	
59	O(a) Sr.(a) ainda masca fumo? 0- Não; 1- Sim (<i>passse 61</i>)	
60	Com quantos anos o(a) Sr.(a) mascou fumo pela última vez? ANOS	
61	53. Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) mascou fumo? Não inclua períodos nos quais tenha parado de mascar. (<i>não sabe = 99</i>) (<i>menos de um por ano = 00</i>) ANOS	
62	Considerando todos esses anos, em média quantas vezes o(a) Sr.(a) costumou mascar fumo por semana? <i>(não sabe = 99)</i> (<i>menos de um por semana = 00</i>) CACHIMBOS / SEMANA	
63	O(a) Sr.(a) alguma vez aspirou rapé (folha de tabaco triturada) pelo menos uma vez por semana por um período de seis meses ou mais? 0- Não (<i>passse 69</i>); 1- Sim	

64	Com que idade o(a) Sr.(a) começou a aspirar rapé pelo menos uma vez por semana?	ANOS
65	O(a) Sr.(a) ainda aspira rapé?	0- Não; 1- Sim <i>(passe 67)</i>
66	Com quantos anos o(a) Sr.(a) aspirou rapé pela última vez?	ANOS
67	Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) aspirou rapé? Não inclua períodos nos quais tenha parado de usar. <i>(não sabe = 99) (menos de um por ano = 00)</i>	ANOS
68	Considerando todos esses anos, em média quantas vezes o(a) Sr.(a) costumou aspirar rapé por semana? <i>(não sabe = 99) (menos de um por semana = 00)</i>	VEZES / SEMANA
69	O(a) Sr.(a) alguma vez fumou cigarrilhas?	0- Não <i>(passe 71)</i> ; 1- Sim
70	Somando todas as vezes que o(a) Sr.(a) fumou cigarrilhas, o total chega a 20 vezes?	0- Não; 1- Sim
71	O(a) Sr.(a) já usou alguma outra forma de tabaco? (especifique: _____)	0- Não; 1- Sim
ÁLCOOL		
Vamos falar sobre seu consumo de bebida alcoólica. Vamos considerar uma dose de bebida alcoólica uma lata de cerveja, uma taça de vinho, um drinque, um cocktail ou uma dose de cachaça ou uísque.		
72	Durante toda sua vida, alguma vez o(a) Sr.(a) já consumiu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica como cerveja, vinho, cachaça, uísque, licores, etc por mês por pelo menos seis meses?	0- Não <i>(fim)</i> ; 1-Sim; 2- Não sabe <i>(fim)</i>
73	Quantos anos você tinha quando começou a beber pelo menos uma dose de bebida alcoólica por mês?	ANOS
74	Por quantos anos no total o(a) Sr.(a). bebeu pelo menos uma dose de bebida alcoólica por mês? Não considerar o período que tenha parado de consumir bebida alcoólica.	ANOS
75	Pensando nos finais de semana, quantas doses, em média, o(a) Sr.(a) ingeriu? Considerando o final de semana como sexta, sábado e domingo.	DOSES
76	Em algum período, o(a) Sr.(a). já ingeriu mais bebida alcoólica mais do que o habitual por mais de seis meses?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe

Horário de término da entrevista: |__|__|:|__|__|

QUESTIONÁRIO SOBRE A HISTÓRIA HORMONAL (MULHERES)	
Data da entrevista: __ __ / __ __ / __ __ __ __	Horário de início: __ __ : __ __
1	O entrevistado é o próprio indivíduo?

				0- Não; 1- Sim
2	Se o entrevistado não for o próprio indivíduo, favor especificar o grau de relacionamento			ESPECIFICAR
3	Entrevistador			
INFORMAÇÕES DO PACIENTE				
4	Número da família (NF):	5	Número do indivíduo (NI):	
6	Número de registro do indivíduo no serviço de aconselhamento:			
7	Nome do indivíduo:			
8	Foi entrevistado(a) para o questionário de história familiar?			0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe
HISTÓRIA HORMONAL				
9	Com quantos anos a Sra. ficou menstruada pela primeira vez? <i>Entrevistador: Se nunca menstruou, registre 00. anos.</i>			99- Não sabe / Ignorado
10	A Sra. já engravidou? <i>Entrevistador: Considerar todas as gestações, mesmo os abortos e as que não resultaram em nascidos vivos.</i>			0- Não (<i>passse 20</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passse 20</i>)
11	Considerando todas as gestações, quantas vezes a Sra. engravidou?			99- Não sabe / Ignorado
12	Com que <u>idade</u> a Sra. engravidou pela <u>primeira vez</u> ?			0- Nunca engravidou; 99- Não sabe / Ignorado
13	Com que <u>idade</u> a Sra. engravidou pela <u>última vez</u> ?			0- Nunca engravidou; 88- Só engravidou uma vez; 99- Não sabe / Ignorado
14	Considerando os nascidos vivos e mortos, com que idade a senhora teve o seu primeiro filho?			0- Nunca engravidou (<i>passse 20</i>); 99- Não sabe / Ignorado
15	Considerando os nascidos vivos e mortos, com que idade a senhora teve o seu último filho?			0- Nunca engravidou; 99- Não sabe / Ignorado
16	Quantos filhos a Sra. amamentou por pelo menos 1 mês?			0- Nunca amamentou (<i>passse 20</i>); 99- Não sabe / Ignorado
17	Com que <u>idade</u> a Sra. começou a amamentar pela primeira vez?			99- Não sabe / Ignorado
18	Com que <u>idade</u> parou de amamentar pela última vez?			99- Não sabe / Ignorado
19	Considerando todos os bebês que a Sra. amamentou por pelo menos 1 mês, no total quantotempo a Sra. amamentou?			1- 1 a 3 meses; 2- 4 a 6 meses; 3- 7 a 12 meses; 4- 13 a 24 meses (mais de 1 ano e até 2 anos); 5- 25 a 36 meses (mais de 2 anos e até 3 anos); 6- 37 a 48 meses (mais de 3 anos e até 4 anos); 7- mais de 48 meses (mais de 4 anos); 99- Não sabe / Ignorado
20	A Sra. fez tratamento para engravidar?			

		0- Não (<i>passse 21</i>); 1- Sim; 2- Não sabe (<i>passse 21</i>)	
20.1	Fertilização in vitro?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe	
20.2	Inseminação artificial?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe	
20.3	Tratamento hormonal?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe	
20.4	Outro tratamento?	0- Não; 1- Sim, qual? _____; 2- Não sabe	
21	A Sra. já usou pílulas anticoncepcionais por qualquer motivo?	0- Não (<i>passse 22</i>); 1- Sim; 2- Não sabe(<i>passse 22</i>)	
21.1	Por quanto tempo?		MESES
21.2	<u>Quais foram as pílulas anticoncepcionais que a Sra. utilizou?</u>		
21.2.1	1ª PILULA		
21.2.1.1	Data de início		DD/MM/AAAA
21.2.1.2	Nome		
21.2.1.3	Motivo:	1- Evitar gravidez; 2- Regular o ciclo; 3- Acne; 4- Outro _____	
21.2.1.4	Data do término		DD/MM/AAAA
21.2.1.5	Qual foi o tempo aproximado de uso?		MESES
21.3.1	2ª PILULA		
21.3.2.1	Data de início		DD/MM/AAAA
21.3.2.2	Nome		
21.3.2.3	Motivo	1- Evitar gravidez; 2- Regular o ciclo; 3- Acne; 4- Outro _____	
21.3.2.4	Data do término		DD/MM/AAAA
21.3.2.5	Qual foi o tempo aproximado de uso?		MESES
21.4.1	3ª PILULA		
21.4.3.1	Data de início		DD/MM/AAAA

21.4.3.2	Nome	
21.4.3.3	Motivo 1- Evitar gravidez; 2- Regular o ciclo; 3- Acne; 4- Outro _____	
21.4.3.4	Data do término DD/MM/AAAA	
21.4.3.5	Qual foi o tempo aproximado de uso? MESES	
22	A Sra. já usou injeções de hormônio para evitar a gravidez ou por qualquer outro motivo? 0- Não (<i>passo 23</i>); 1- Sim; 2- Não sabe(<i>passo 23</i>)	
22.1	Por quanto tempo? MESES	
23	A Sra. já usou implantes de hormônio, incluindo adesivos? 0- Não (<i>passo 24</i>); 1- Sim; 2- Não sabe(<i>passo 24</i>)	
23.1	Por quanto tempo? MESES	
24	A Sra. já usou DIU hormonal ou anel? 0- Não (<i>passo 25</i>); 1- Sim; 2- Não sabe(<i>passo 25</i>)	
24.1	Por quanto tempo? MESES	
25	A Sra. ainda menstrua? 0- Não; 1- Sim (<i>inclusive se está usando anticoncepcionais para não menstruar</i>)(<i>passo 27</i>); 2- Não sabe (<i>passo 27</i>)	
25.1	Com quantos anos a Sra. menstruou pela última vez? ANOS	
26	Por que a Sra. parou de menstruar? 1- A menstruação parou naturalmente; 2- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero apenas; 3- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção dos ovários apenas; 4- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero, e não sabe se retirou os ovários; 5- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção dos ovários, e não sabe se retirou o útero; 6- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero e ovários; 7- A menstruação parou devido à radiação ou quimioterapia; 8- Outro (<i>especifique: _____</i>); 99- Não sabe / Ignorado	
27	A Sra. já fez uso de tratamento de reposição hormonal? 0- Não (<i>fim</i>); 1- Sim; 2- Não sabe(<i>fim</i>)	
27.1	Por quanto tempo? MESES	

Horário de término da entrevista: |__|__|:|__|__|

ANEXO 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Abordagem Pessoalmente

TERMO DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PARA GUARDA E UTILIZAÇÃO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Você está sendo admitido (a) neste Hospital para estabelecimento de diagnóstico, fator prognóstico e/ou tratamento de alguma forma de tumor. Para estes fins pode haver a necessidade de remoção do tumor e/ou material biológico relacionado à enfermidade. É prática rotineira, deste hospital, usar parte do tumor e/ou material biológico (saliva, sangue e outros) retirado para exames clínicos laboratoriais e diagnóstico definitivo. O restante do tumor ou do material biológico que é retirado e não é utilizado é congelado e armazenado para novos exames, se necessário, caso contrário, são descartados conforme legislação sanitária regulamentar sobre o assunto.

Para obter um maior conhecimento sobre o câncer, médicos e pesquisadores deste Hospital desenvolvem pesquisa clínica e científica. Através dessa pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, tentar oferecer novas possibilidades de diagnóstico, prognóstico e tratamento. Estes estudos somente serão possíveis se realizados em fragmentos de tumores removidos ou em material biológico colhido (saliva, sangue dentre outros). Estamos solicitando a sua permissão para guardar e utilizar um fragmento do tumor e/ou material biológico retirados de você e que não são mais necessários para o seu diagnóstico. Esclarecemos que a obtenção e o estudo dos referidos fragmentos de tumor e material biológico não implicarão em riscos adicionais ao seu tratamento, diagnóstico ou prognóstico, nem tampouco, em aumento no tempo e período para execução dos procedimentos necessários.

O depositário destes tecidos será o Banco de Tumores do Hospital de Câncer de Barretos. Este material poderá ser usado em pesquisas futuras. A eventual inclusão de seu material em projetos de pesquisa só ocorrerá após apreciação e aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital. A utilização para qualquer outro fim deverá ter apreciação e aprovação do Comitê de Armazenamento e Utilização de Materiais Biológicos deste Instituição. Sua privacidade e identidade serão sempre preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica ou outros meios será feita

sempre de modo a manter o seu anonimato, já que todo material do Banco de Tumores é codificado. No entanto, como o Diretor do Banco tem acesso a sua identidade, em casos de pesquisas genéticas que caracterizam alterações que envolvam riscos para seus familiares podem lhe ser informados, se esse for seu desejo.

Ressalta-se ainda que não existirá quaisquer benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da utilização do seu fragmento de tumor e/ou material biológico. Ressalta-se ainda que, se você não concordar em doar o material para o Banco de Tumores, sua decisão não influenciará, de nenhum modo, no seu tratamento.

A autorização para armazenamento e utilização destas amostras é por prazo indeterminado, podendo ser cancelada por aviso escrito ao Diretor do Banco de Tumores desta Instituição. Caso você tenha questões a fazer sobre este Termo de Consentimento, ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida pelo seu médico, por gentileza, entre em contato com a Comissão de Ética Médica, pelo telefone (17) 3321-6600, ramal 6875. Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário. Somente assine este se consentir.

Declaração:

Eu, declaro estar ciente das informações ora prestadas, tendo lido atentamente e concordado com todo o teor, DOANDO meu material biológico (tumor, tecido, sangue, saliva e outros) integralmente para a Fundação Pio XII. (escrever Sim ou Não) consinto (concordo) que meu material biológico, quando não necessário para o meu diagnóstico, possa ser coletado, guardado e utilizado pelo Banco de Tumores desta Instituição, perante aprovação prévia do Comitê competente. Autorizo também acesso a meus dados de idade, sexo, fatores epidemiológicos relacionados, e outras informações do meu prontuário médico, diagnóstico, tratamento e história familiar e sua utilização, desde que minha identidade seja mantida em confidencialidade.

Se a resposta anterior for SIM, minha informação e amostra poderão ser usadas em teste genéticos, que podem identificar risco de doenças genéticas para meus familiares. Nesse caso (escrever Sim ou Não), quero ser informado para descoberta.

Por expressão de verdade firmo o presente Termo.

Barretos / SP, _____ de _____ de _____.

Nome do(a)

Assinatura do(a) paciente

Nome do médico

Assinatura do médico

ANEXO 5 - Guia Informativo

SAIBA TAMBÉM...

- Casos de câncer típicos de idade adulta mas que ocorrem em idade precoce (em pacientes abaixo de 50 anos) merecem uma maior preocupação e a discussão com o médico do paciente, quanto ao risco de se tratar de um câncer hereditário.
- Nos casos de alterações genéticas hereditárias, não são todos os filhos e netos que herdam estas alterações, e frequentemente é impossível saber qual filho ou neto tem a alteração, a não ser que seja feito um teste genético bastante sofisticado.
- Nenhum paciente ou parente de paciente deve ser submetido a teste genético de predisposição ao câncer sem antes ser amplamente orientado quanto às implicações do teste (seja ele de resultado positivo ou negativo)

GUIA

INFORMATIVO








@ HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

Rua Antenor Duarte Villela, 1331 - Bairro Dr. Paulo Praia

CEP: 14784 - 400 - Barretos/SP, Brasil

Tel: (17) 3321 - 6600 ramal: 7015 / 7031



MAIORES INFORMAÇÕES

WWW.CLIQUECONTRACANCER.COM.BR

ONCOGENETICA@HCANCERBARRETOS.COM.BR

O QUE É CÂNCER?

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

O Câncer pode ser:

- Câncer Esporádico
- Câncer Hereditário

O QUE É CÂNCER HEREDITÁRIO?

É quando o indivíduo herda uma chance maior de desenvolver determinado(s) tipo(s) de tumor. Possuindo um risco maior em relação a população geral.

Apenas entre 5 a 10% de todos os casos de câncer são consequência de alteração genética hereditária, ou seja, transmissível de pais para filhos.

NEM TODO INDIVÍDUO QUE HERDA UMA ALTERAÇÃO GENÉTICA IRÁ DESENVOLVER O CÂNCER.

QUANDO SUSPEITAR QUE UMA PESSOA TEM CÂNCER HEREDITÁRIO?

- Quando existe a presença de câncer em dois ou mais familiares do mesmo lado da família.
- Quando essa pessoa possui familiares que descobriram o câncer com idade jovem (antes dos 50 anos).
- Quando tem vários familiares jovens com câncer em mais de uma geração na família.

POR QUE É IMPORTANTE ENTENDER SOBRE O CÂNCER HEREDITÁRIO?

É importante porque existem medidas de Prevenção que podem diminuir a chance do desenvolvimento do câncer.

Saber da história da sua família pode garantir que profissionais da área da saúde sigam mais de perto o seu caso, mostrando as melhores formas de prevenção.

QUEM PODE AJUDAR?

O Hospital de Câncer de Barretos possui um Departamento de Oncogenética que conta com o trabalho de uma equipe com diferentes tipos de profissionais da área da saúde.

ANEXO 6 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Abordagem Telefone

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal.

Pesquisador Responsável: Dra Edenir Inez Palmero, Enfermeira Natalia Campacci e colaboradores.

Estou realizando essa ligação com a intenção de convidá-la a participar de um projeto de pesquisa intitulado “Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal”, que visa identificar e caracterizar indivíduos/famílias sob risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal em uma amostra de base populacional.

Para este fim você está sendo convidado a responder uma série de perguntas sobre sua história familiar, história hormonal e outros fatores de risco para câncer. Sua privacidade e identidade serão sempre preservadas.

Sua participação é voluntária e, caso não queira participar do estudo ou deixar de participar em qualquer momento, mesmo que a pesquisa já esteja em andamento, não terá nenhum problema devido a isso. Caso aceite participar, garantimos que sua identidade será mantida em segredo, assim como qualquer informação que considerar secreta. Os dados desse estudo serão somente utilizados para a elaboração de trabalhos e publicações científicas. Assumimos o compromisso de lhe esclarecer qualquer dúvida acerca da pesquisa, de informar sobre os resultados e os benefícios que podem vir dela. Essa pesquisa não envolve riscos à sua saúde, porém caso você se tenha algum sentimento que o incomode e queira conversar, estaremos à disposição. Essa pesquisa não lhe trará gastos bem como indenização.

Caso você tenha questões a fazer sobre este Termo de Consentimento, por gentileza, entre em contato com as pesquisadoras responsáveis por este estudo (Doutora Edenir Inez Palmero e Enfermeira Natalia Campacci, pelo telefone (17) 3321-6600, ramal 7057 ou 7093).

Declaração:

Eu, declaro estar ciente das informações ora prestadas, tendo lido atentamente e concordado com todo o teor, CONCORDO em responder ao questionário epidemiológico que incluem dados sobre minha história familiar, bem como sobre exposição hormonal e os outros fatores de risco para câncer. Autorizo também acesso a meus dados de idade, sexo, fatores epidemiológicos relacionados, e outras informações do meu prontuário médico, diagnóstico, tratamento e história familiar e sua utilização, desde que minha identidade seja mantida em confidencialidade.

Barretos/SP, _____ de _____ de _____

* _____
Nome do(a) participante

* _____
Assinatura do(a) participante

Nome do(a) Pesquisador

Assinatura do(a) Pesquisador

ANEXO 7 - Carta de apresentação – Abordagem Carta

Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal

Prezada Senhora _____

Há algumas semanas ou meses a senhora realizou seus exames preventivos na Unidade Móvel de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. Nesse momento a Senhora respondeu a 3 perguntas sobre a presença de casos de câncer na sua família. Como parte de um estudo que procura entender melhor como o câncer esta distribuído na nossa população e também tentando identificar famílias que possam ter risco aumentado para certos tipos de câncer, desenvolvemos esse questionário, que tem perguntas sobre a história da sua família e também outras perguntas sobre peso, altura, idade na primeira e última menstruação, consumo de cigarro e álcool e outras perguntas.

Gostaríamos de solicitar que a Senhora, gentilmente, dedicasse 15 a 20 minutos do seu dia para responder a esse questionário. Sabemos que o seu dia é corrido e que as tarefas a fazer são muitas, porém, termos esse questionário respondido será de extrema importância para o nosso estudo e para entendermos melhor porque temos tantos casos de câncer e quais podem ser os fatores que causam o aumento no risco de câncer. Além disso, caso a Senhora tenha uma história de muitos casos de câncer ou então vários casos que tenham acontecido em uma idade muito jovem, a Senhora poderá ser contactada e, caso tenha interesse, poderá ser convidada para participar de uma avaliação de risco de câncer no Hospital de Câncer de Barretos. Porém, nesse caso as pesquisadoras desse estudo voltarão a entrar em contato com a senhora.

O não preenchimento do questionário não afetara em nada o seu atendimento junto ao Hospital de Câncer de Barretos. No entanto, o correto preenchimento do questionário e sua devolução são muito importantes para nós.

Caso a Senhora concorde em participar do estudo, solicitamos que faça as seguintes etapas:

1) **Leia o termo de consentimento e, caso concorde, assine** (uma das cópias é da Senhora e a outra precisa ser enviada de volta ao Hospital de Câncer de Barretos, no envelope que esta dentro do envelope maior que a Senhora recebeu);

2) Após ler e assinar o termo de consentimento, pedimos que a Senhora dedique um pouco do seu tempo para **responder ao questionário**. Sabemos que às vezes é difícil lembrar de coisas que aconteceram há muitos anos, porém tente colocar o máximo possível que a Senhora conseguir lembrar. Quanto mais informações tivermos, melhor poderemos determinar a chance de que o (s) caso (s) de câncer na sua família tenham ou não alguma chance de ter (em) sido herdado (s);

3) Após assinar o termo de consentimento e preencher o questionário, é só colocar tudo no envelope menor que foi enviado para a Senhora dentro do questionário maior. **Não é preciso escrever nada no envelope e nem pagar para colocar no correio.** É só levar até o correio mais próximo da sua casa.

Caso a Senhora ou alguém da sua família tenha qualquer duvida sobre o estudo ou a Senhora tenha alguma dificuldade ao preencher o questionário, a Senhora pode ligar para as coordenadoras desse estudo nos seguintes números:

Dra Edenir Inez Palmero, PhD Telefone: 017 8202 0211

Enfermeira Natalia Campacci Telefone: 017 3321 6600 e pedir o ramal 7093 ou 7094

Desde já agradecemos a sua participação e o tempo que a Senhora dedicou ao estudo.

ANEXO 8 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Abordagem Carta

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal.

Pesquisador Responsável: Dra Edenir Inez Palmero, Enfermeira Natalia Campacci e colaboradores.

Você está recebendo uma carta com a intenção de convidá-la a participar de um projeto de pesquisa intitulado “Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal”, que visa identificar e caracterizar indivíduos/famílias sob risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal em uma amostra de base populacional.

Para este fim você está sendo convidado a responder uma série de perguntas sobre sua história familiar, história hormonal e outros fatores de risco para câncer. Sua privacidade e identidade serão sempre preservadas.

Sua participação é voluntária e, caso não queira participar do estudo ou deixar de participar em qualquer momento, mesmo que a pesquisa já esteja em andamento, não terá nenhum problema devido a isso. Caso aceite participar, garantimos que sua identidade será mantida em segredo, assim como qualquer informação que considerar secreta. Os dados desse estudo serão somente utilizados para a elaboração de trabalhos e publicações científicas. Assumimos o compromisso de lhe esclarecer qualquer dúvida acerca da pesquisa, de informar sobre os resultados e os benefícios que podem vir dela. Essa pesquisa não envolve riscos à sua saúde, porém caso você se tenha algum sentimento que o incomode e queira conversar, estaremos à disposição. Essa pesquisa não lhe trará gastos bem como indenização.

Caso você tenha questões a fazer sobre este Termo de Consentimento, por gentileza, entre em contato com as pesquisadoras responsáveis por este estudo (Doutora Edenir Inez Palmero e Enfermeira Natalia Campacci, pelo telefone (17) 3321-6600, ramal 7057 ou 7093).

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado juntamente com seu questionário. Somente assine este se consentir.

Declaração:

Eu, declaro estar ciente das informações ora prestadas, tendo lido atentamente e concordado com todo o teor, CONCORDO em responder ao questionário epidemiológico que incluem dados sobre minha história familiar, bem como sobre exposição hormonal e os outros fatores de risco para câncer. Autorizo também acesso a meus dados de idade, sexo, fatores epidemiológicos relacionados, e outras informações do meu prontuário médico, diagnóstico, tratamento e história familiar e sua utilização, desde que minha identidade seja mantida em confidencialidade.

Barretos/SP, _____ de _____ de _____

* _____
Nome do(a) participante

* _____
Assinatura do(a) participante

Nome do(a) Pesquisador

Assinatura do(a) Pesquisador

ANEXO 9 - Questionário de Rastreamento Secundário - Abordagem Carta

Data:		
Nome completo:		
O número do seu CPF é:		
Endereço:		
Complemento:		
Bairro:		
Cidade:		
Estado:		
CEP:		
Número Telefone casa:		
Número Celular:		
Outro telefone:		
Nome do contato:		
Qual é a sua data de nascimento?		
Qual a sua idade?		
Sexo (MARCAR COM UM X)		
1- Feminino; 2- Masculino		
A senhora nasceu no Brasil?		
Em que Estado a Senhora nasceu?		
Em que cidade a Senhora nasceu?		
Até que série a senhora estudou? <i>MARCAR COM UM X</i>		
1- Nunca estudei;	4- Antigo ginásio / antigo 1º grau / ensino fundamental completo;	7- Superior incompleto;
2- Educação infantil;	5- Antigo 2º grau / antigo científico / antigo clássico / normal / técnico / ensino médio incompleto;	8- Superior completo;
3- Antigo primário completo ou incompleto ou antigo ginásio / antigo 1º grau / ensino fundamental incompleto;	6- Antigo 2º grau / antigo científico / antigo clássico / normal / técnico / ensino médio completo;	99- Não sabe / Ignorado
Qual é a sua situação conjugal? <i>MARCAR COM UM X</i>		
0- Solteira; 1- Casada / união consensual; 2- Separada / divorciada / desquitada; 3- Viúva		
A senhora tem ou já teve algum diagnóstico de <u>câncer</u> dado pelo médico?		
0- Não 1- Sim; 2- Não sabe		
Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico a Senhora já teve?		
Em que <u>parte do corpo</u> o seu primeiro câncer começou? _____		
Em que <u>parte do corpo</u> o seu segundo câncer começou? _____		
Em que <u>parte do corpo</u> o seu terceiro câncer começou? _____		
Em que <u>ano</u> o seu primeiro câncer foi diagnosticado?		
Em que <u>ano</u> o seu segundo câncer foi diagnosticado?		
Em que <u>ano</u> o seu terceiro câncer foi diagnosticado?		
<u>Quantos anos</u> a Senhora tinha quando o seu primeiro câncer foi diagnosticado?		
<u>Quantos anos</u> a Senhora tinha quando o seu segundo câncer foi diagnosticado?		
<u>Quantos anos</u> a Senhora tinha quando o seu terceiro câncer foi diagnosticado?		
A senhora já teve algum tipo de tumor benigno diagnosticado pelo médico? <i>MARCAR COM UM X</i>		
0- Não ; 1- Sim; 2- Não sabe		
Quantos diagnósticos de tumor benigno dados pelo médico a Senhora já teve?		

HISTÓRIA FAMILIAR	
Você nasceu de uma <i>gravidez, de gêmeos</i> ? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não; 1- Sim; 2- Não sei
<i>As próximas perguntas são sobre a história da sua família. Por favor, inclua apenas os parentes de sangue, EXCLUINDO OS ADOTIVOS.</i>	
Você é adotado?	0- Não 1- Sim; 2- Não sei
A Senhora conhece a história familiar e médica dos seus pais biológicos?	1- Sim, tanto da mãe quanto do pai; 2- Sim, só da mãe; 3- Sim, só do pai; 4- Não conhece
Os seus pais são aparentados de sangue?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sei
DADOS DA MÃE	
Qual o <u>nome completo</u> da sua <u>mãe</u> ?	
Ela ainda está viva? <i>MARCAR COM UM X</i>	0- Não; 1- Sim 2- Não sei
Quantos anos ela tinha quando faleceu?	
Qual foi o motivo do falecimento?	
Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer dado pelo médico? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sei
Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico ela já teve?	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado?	
<u>Quantos anos</u> sua mãe tinha quando ele foi diagnosticado?	
Ela teve algum outro tipo de <u>câncer</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado?	
<u>Quantos anos</u> sua mãe tinha quando ele foi diagnosticado?	
DADOS DO PAI	
Qual o <u>nome completo</u> do seu pai?	
Ele ainda está vivo?	0- Não; 1- Sim 2- Não sei
Quantos anos ele tinha quando faleceu?	
Qual foi o motivo do falecimento?	
Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer dado pelo médico? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sei
Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico ele já teve?	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
Em que <u>ano</u> ele foi diagnosticado?	
<u>Quantos anos</u> sua pai tinha quando ele foi diagnosticado?	
Ele teve algum outro tipo de <u>câncer</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Em que <u>parte do corpo</u> o segundo câncer começou?	
Em que <u>ano</u> o segundo câncer foi diagnosticado?	
<u>Quantos anos</u> sua pai tinha quando o segundo câncer foi diagnosticado?	

<i>Agora gostaria de saber sobre os seus avós. A senhora começa respondendo sobre a mãe e o pai da sua mãe e depois sobre os avós paternos (a mãe e o pai do seu pai).</i>	
DADOS SOBRE A SUA AVÓ MATERNA (MÃE DA SUA MÃE)	
Qual o <u>nome completo</u> da sua <u>avó materna</u> ?	
Ela nasceu no Brasil? <i>MARCAR COM UM X</i>	0- Não; 1- Sim 2- Não sei
Em que país ela nasceu?	
Ela ainda está viva?	0- Não; 1- Sim 2- Não sei
<u>Quantos anos</u> ela tinha quando <u>faleceu</u> ?	
Qual foi o <u>motivo do falecimento</u> ?	
Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer dado pelo médico?	
Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico ela já teve?	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> sua avó materna tinha quando ele foi diagnosticado?	
Ela teve algum outro tipo de <u>câncer</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ?	
0- Não 1- Sim; 2- Não sabe	
Em que <u>parte do corpo</u> o segundo câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> sua avó materna tinha quando o segundo câncer foi diagnosticado?	
DADOS SOBRE O SEU AVÓ MATERNO (PAI DA SUA MÃE)	
Qual o <u>nome completo</u> do seu <u>avó materno</u> ? <i>MARCAR COM UM X</i>	
Ele nasceu no Brasil? <i>MARCAR COM UM X</i>	
0- Não; 1- Sim 2- Não sei	
Ele ainda está vivo? <i>MARCAR COM UM X</i>	
0- Não; 1- Sim 2- Não sei	
<u>Quantos anos</u> ele tinha quando <u>faleceu</u> ?	
Qual foi o <u>motivo do falecimento</u> ?	
Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer dado pelo médico? <i>MARCAR COM UM X</i>	
0- Não 1- Sim; 2- Não sei	
Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico ele já teve?	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> seu avó materno tinha quando ele foi diagnosticado?	
Ele teve algum outro tipo de <u>câncer</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? <i>MARCAR COM UM X</i>	
0- Não 1- Sim; 2- Não sabe	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> seu avó materno tinha quando ele foi diagnosticado?	
DADOS SOBRE A SUA AVÓ PATERNA (MÃE DO SEU PAI)	
Qual o <u>nome completo</u> da sua <u>avó paterna</u> ?	
Ela nasceu no Brasil? <i>MARCAR COM UM X</i>	
0- Não; 1- Sim 2- Não sei	
Ela ainda está viva?	
0- Não; 1- Sim 2- Não sei	
<u>Quantos anos</u> ela tinha quando <u>faleceu</u> ?	
Qual foi o <u>motivo do falecimento</u> ?	
Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer dado pelo médico? <i>MARCAR COM UM X</i>	
0- Não 1- Sim; 2- Não sei	

Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico ela já teve?	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> sua avó paterna tinha quando ele foi diagnosticado?	
Ela teve algum outro tipo de <u>câncer</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> sua avó paterna tinha quando ele foi diagnosticado?	
DADOS SOBRE O SEU AVÔ PATERNO (PAI DO SEU PAI)	
Qual o <u>nome completo</u> do seu <u>avô paterno</u> ?	
Ele nasceu no Brasil? <i>MARCAR COM UM X</i>	0- Não 1- Sim 2- Não sei
Ele ainda está vivo? <i>MARCAR COM UM X</i>	0- Não 1- Sim 2- Não sei
<u>Quantos anos</u> ele tinha quando <u>faleceu</u> ?	
Qual foi o <u>motivo do falecimento</u> ?	
Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer dado pelo médico? <i>MARCAR COM UM X</i>	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sei
Quantos diagnósticos de câncer dados pelo médico ele já teve?	
Em que <u>parte do corpo</u> o câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> seu avô paterno tinha quando ele foi diagnosticado?	
Ele teve algum outro tipo de <u>câncer</u> , que tenha começado <u>em outra parte do corpo</u> , e <u>sem estar relacionado com o anterior</u> ?	
	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Em que <u>parte do corpo</u> o segundo câncer começou?	
<u>Quantos anos</u> seu avô paterno tinha quando ele foi diagnosticado?	
<i>Agora gostaria que a Senhora falasse sobre suas filhas e seus filhos.</i>	
Quantas <u>FILHAS</u> a Senhora tem ou teve? _____	
Alguma das suas filhas tem ou teve algum tipo de câncer? _____	
Quantas das suas filhas tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____	
Caso alguma filha tem ou teve câncer:	
Nome da <u>primeira filha</u> que teve câncer: _____	
Tipo de Câncer: _____	
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____	
A sua filha faleceu devido ao câncer? _____	
Nome da <u>segunda filha</u> que teve câncer: _____	
Tipo de Câncer: _____	
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____	
A sua filha faleceu devido ao câncer? _____	
Nome da <u>terceira filha</u> que teve câncer: _____	
Tipo de Câncer: _____	
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____	
A sua filha faleceu devido ao câncer? _____	

<p>Quantos FILHOS a Senhora tem ou teve? _____</p> <p>Algum dos seus filhos tem ou teve algum tipo de câncer? _____</p> <p>Quantos dos seus filhos tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____</p> <p style="text-align: center;">Caso algum filho tem ou teve câncer:</p> <p>Nome do primeiro filho que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>O seu filho faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome do segundo filho que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>O seu filho faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome do terceiro filho que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>O seu filho faleceu devido ao câncer? _____</p>
<p><i>Agora gostaria que a Senhora falasse sobre seus irmãos e irmãs.</i></p>
<p>Quantas IRMÃS a Senhora tem ou teve? _____</p> <p>Alguma das suas irmãs tem ou teve algum tipo de câncer? _____</p> <p>Quantas das suas irmãs tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____</p> <p style="text-align: center;">Caso alguma irmã tem ou teve câncer:</p> <p>Nome da primeira irmã que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>A sua irmã faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome da segunda irmã que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>A sua irmã faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome da terceira irmã que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>A sua irmã faleceu devido ao câncer? _____</p>
<p>Quantos IRMÃOS a Senhora tem ou teve? _____</p> <p>Algum dos seus irmãos tem ou teve algum tipo de câncer? _____</p> <p>Quantos dos seus irmãos tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____</p>

Caso algum irmão tem ou teve câncer:
Nome do primeiro irmão que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
O seu irmão faleceu devido ao câncer? _____
Nome do segundo irmão que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
O seu irmão faleceu devido ao câncer? _____
Nome do terceiro irmão que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
O seu irmão faleceu devido ao câncer? _____
<i>Agora gostaria que a Senhora falasse sobre seus tios e tias por parte de mãe.</i>
Quantas IRMÃS a sua mãe tem ou teve? _____
Alguma das irmãs da sua mãe tem ou teve algum tipo de câncer? _____
Quantas tias maternas suas tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____
Caso alguma irmã da sua mãe tem ou teve câncer:
Nome da primeira irmã da sua mãe que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
A irmã da sua mãe faleceu devido ao câncer? _____
Nome da segunda irmã da sua mãe que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
A irmã da sua mãe faleceu devido ao câncer? _____
Nome da terceira irmã da sua mãe que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
A irmã da sua mãe faleceu devido ao câncer? _____
Alguma outra tia (irmã da sua mãe) teve câncer? Que tipo? Em que idade? _____
Quantos IRMÃOS a sua mãe tem ou teve? _____
Algum dos irmãos da sua mãe tem ou teve algum tipo de câncer? _____
Quantos tios maternos suas tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____
Caso algum irmão da sua mãe tem ou teve câncer:
Nome do primeiro irmão da sua mãe que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
O irmão da sua mãe faleceu devido ao câncer? _____

<p>Nome do segundo irmão da sua mãe que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>O irmão da sua mãe faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome do terceiro irmão da sua mãe que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>O irmão da sua mãe faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Algum outro tio (irmão da sua mãe) teve câncer? Que tipo? Em que idade? _____</p>
<p><i>E, por último vamos saber sobre seus tios e tias por parte de pai.</i></p>
<p>Quantas IRMÃS o seu pai tem ou teve? _____</p> <p>Alguma das irmãs do seu pai tem ou teve algum tipo de câncer? _____</p> <p>Quantas tias paternas suas tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____</p> <p style="text-align: center;">Caso alguma irmã do seu pai tem ou teve câncer:</p> <p>Nome da primeira irmã do seu pai que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>A irmã do seu pai faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome da segunda irmã do seu pai que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>A irmã do seu pai faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome da terceira irmã do seu pai que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>A irmã do seu pai faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Alguma outra tia (irmã do seu pai) teve câncer? Que tipo? Em que idade? _____</p>
<p>Quantos IRMÃOS o seu pai tem ou teve? _____</p> <p>Algum dos irmãos do seu pai tem ou teve algum tipo de câncer? _____</p> <p>Quantos tios paternos suas tem ou tiveram algum tipo de câncer? _____</p> <p style="text-align: center;">Caso algum irmão do seu pai tem ou teve câncer:</p> <p>Nome do primeiro irmão do seu pai que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p> <p>Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____</p> <p>O irmão do seu pai faleceu devido ao câncer? _____</p> <p>Nome do segundo irmão do seu pai que teve câncer: _____</p> <p>Tipo de Câncer: _____</p>

Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
O irmão do seu pai faleceu devido ao câncer? _____
Nome do terceiro irmão do seu pai que teve câncer: _____
Tipo de Câncer: _____
Idade em que o câncer foi diagnosticado: _____
O irmão do seu pai faleceu devido ao câncer? _____
Algum outro tio (irmão do seu pai) teve câncer? Que tipo? Em que idade? _____
FATORES DE RISCO
DADOS DE PESO E ALTURA
Quando tinha 8 a 9 anos de idade, comparando-se com as outras crianças como a Senhora era? 1- Baixa; 2- Um pouco baixa; 3- Na altura média; 4- Um pouco alta; 5- Alta
Quando tinha 15 a 16 anos de idade, comparando-se com as outras adolescentes como a Senhora era? 1- Baixa; 2- Um pouco baixa; 3- Na altura média; 4- Um pouco alta; 5- Alta
Qual a sua altura hoje?
Quando tinha 8 a 9 anos de idade, comparando-se com as outras crianças como a Senhora era? 1- Magra 2- Um pouco magra 3- No peso médio; 4- Um pouco obesa 5- Obesa
Quando tinha 15 a 16 anos de idade, comparando-se com as outras adolescentes como a Senhora era? 1- Magra 2- Um pouco magra 3- No peso médio; 4- Um pouco obesa 5- Obesa
E agora, como a Senhora se considera? 1- Magra 2- Um pouco magra 3- No peso médio; 4- Um pouco obesa 5- Obesa
Qual é o seu peso hoje?
Quanto a Senhora pesava quando tinha:
20 anos?
30 anos?
40 anos?
50 anos?
60 anos?
Qual foi o maior peso que a Senhora já teve?
Quantos anos a Senhora tinha quando tinha esse peso?
ATIVIDADE FÍSICA
Quando a Senhora tinha entre 12 e 13 anos de idade , a senhora fazia atividades físicas como correr, fazer ginástica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete etc. ? 0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Quando a Senhora tinha entre 12 e 13 anos de idade , com que frequência a Senhora fazia atividades físicas? 1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca
Quando a Senhora tinha entre 12 e 13 anos de idade , a senhora fazia atividades físicas mais leves como pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica leve ou jogar vôlei recreativo. 0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Quando a Senhora tinha entre 12 e 13 anos de idade , com que frequência a Senhora fazia atividades físicas mais leves? 1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca
Quando a Senhora tinha 20 anos de idade , a senhora fazia atividades físicas como correr, fazer ginástica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados na casa ou no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc. 0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Quando a Senhora tinha 20 anos de idade , com que frequência a Senhora fazia atividades físicas como correr, fazer ginástica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados na casa ou no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc. 1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca

Quando a Senhora tinha 20 anos de idade , a senhora fazia atividades físicas mais leves como pedalar leve na bicicleta, nadar, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, etc.	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Quando a Senhora tinha 20 anos de idade , com que frequência a Senhora fazia atividades físicas mais leves como pedalar leve na bicicleta, nadar, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, etc.	1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca
Nos últimos 12 meses , em quantos dias de uma semana comum a Senhora caminha por pelo menos 30 minutos seguidos em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer ou como forma de exercício?	1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana
Nos últimos 12 meses , a Senhora fez atividades físicas como correr, fazer ginástica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados na casa ou no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc.	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Nos últimos 12 meses , com que frequência a Senhora fez atividades físicas como correr, fazer ginástica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados na casa ou no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc.	1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca
Ainda em relação aos últimos 12 meses , a senhora fez atividades físicas mais leves como pedalar leve na bicicleta, nadar, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, etc.	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Nos últimos 12 meses , com que frequência a Senhora fez atividades físicas mais leves como pedalar leve na bicicleta, nadar, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, etc.	1- Todos os dias; 2- 4 a 6 vezes por semana; 3- 2 a 3 vezes por semana; 4- 1 vez por semana; 5- 1 a 3 vezes por mês; 6- Menos de uma vez por mês ou nunca
CONSUMO DE CIGARRO	
A Senhora fuma?	0- Não 1- Sim
A Senhora já fumou 100 cigarros ou mais durante toda a sua vida?	0- Não 1- Sim
Com que idade a Senhora começou a fumar pelo menos um cigarro por semana?	
Com quantos anos a Senhora parou de fumar?	
Enquanto a Senhora fumava, em algum momento a senhora ficou um ano ou mais sem fumar?	0- Não 1- Sim
Quanto tempo a Senhora ficou sem fumar?	
Quantos cigarros a Senhora fuma (ou fumava) por dia?	
Que tipo de cigarro a Senhora fuma?	1- Cigarro industrializado com filtro; 2- Cigarro industrializado sem filtro; 3- Cigarro de palha; 4- Outros (qual: _____)
A Senhora alguma vez fumou charuto por mais de seis meses?	0- Não 1- Sim;
A Senhora alguma vez fumou cachimbo de tabaco por mais de seis meses?	0- Não 1- Sim;
A Senhora alguma vez mascou fumo por mais de seis meses?	0- Não 1- Sim;
A Senhora alguma vez aspirou rapé (folha de tabaco triturada) por mais de seis meses?	0- Não 1- Sim
A Senhora alguma vez fumou cigarrilhas?	0- Não 1- Sim

CONSUMO DE BEBIDAS ALCOOLICAS	
Durante toda sua vida, alguma vez a Senhora já consumiu pelo menos alguma bebida alcoólica como cerveja, vinho, cachaça, uísque, licores, por mês por pelo menos seis meses?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Quantos anos a Senhora tinha quando bebeu pela primeira vez algum tipo de bebida alcoólica?	
Pensando nos finais de semana (sexta, sábado e domingo), quanto a Senhora consome, em média, de bebida alcoólica? (por exemplo, quantas latas de cerveja ou quantas taças de vinho ou quantas doses de licor ou cachaça...)	
Em algum momento da sua vida, a senhora já consumiu mais bebida alcoólica mais do que o habitual por mais de seis meses?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe
HISTÓRIA HORMONAL	
Com quantos anos a Senhora ficou menstruada pela primeira vez? _____	
A Senhora já engravidou?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Considerando todas as gestações, mesmo os abortos, quantas vezes a Senhora engravidou?	
Com que <u>idade</u> a Senhora engravidou pela <u>primeira vez</u> ? _____	
Com que <u>idade</u> a Senhora engravidou pela <u>última vez</u> ? _____	
A Senhora teve algum tipo de aborto (natural ou induzido)? _____ Quantos? _____	
Considerando os nascidos vivos e mortos, com que idade a senhora teve o seu primeiro filho?	
Considerando os nascidos vivos e mortos, com que idade a senhora teve o seu último filho?	
Quantos filhos a Senhora amamentou por pelo menos 1 mês?	
Com que <u>idade</u> a Senhora começou a amamentar pela primeira vez?	
Com que <u>idade</u> parou de amamentar pela última vez?	
Considerando todos os bebês que a Senhora amamentou, no total quanto tempo a Senhora amamentou?	1- 1 a 3 meses; 2- 4 a 6 meses; 3- 7 a 12 meses; 4- entre 1 ano e 2 anos; 5- entre 2 e 3 anos; 6- entre 3 e 4 anos; 7- mais de 4 anos;
A Senhora fez algum tipo de tratamento para engravidar?	0- Não 1- Sim
Qual tratamento a Senhora fez para engravidar?	
A Senhora já usou pílulas anticoncepcionais por qualquer motivo?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Por quanto tempo a Senhora usou pílulas anticoncepcionais?	
QUAL FOI A PRIMEIRA PILULA QUE A SENHORA USOU	
Com que idade começou a usar?	
Qual era o nome da pílula?	
Motivo:	1- Evitar gravidez; 2- Regular o ciclo; 3- Espinhas 4- Outro
Com que idade parou de usar?	
Qual foi o tempo aproximado de uso?	
QUAL FOI A SEGUNDA PILULA QUE A SENHORA USOU	
Com que idade começou a usar?	
Qual era o nome da pílula?	
Motivo:	1- Evitar gravidez; 2- Regular o ciclo; 3- Espinhas 4- Outro
Com que idade parou de usar?	
Qual foi o tempo aproximado de uso?	

QUAL FOI A TERCEIRA PILULA QUE A SENHORA USOU	
Com que idade começou a usar?	
Qual era o nome da pilula?	
Motivo:	1- Evitar gravidez; 2- Regular o ciclo, 3- Espinhas 4- Outro
Com que idade parou de usar?	
Qual foi o tempo aproximado de uso?	
A Senhora já usou injeções de hormônio para evitar a gravidez ou por qualquer outro motivo?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Por quanto tempo?	
A Senhora já usou implantes de hormônio, incluindo adesivos?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Por quanto tempo?	
A Senhora já usou DIU hormonal ou anel?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Por quanto tempo?	
A Senhora ainda menstrua?	0- Não 1- Sim; 2- Não sabe
Se a Senhora já parou de menstruar, com quantos anos a Senhora menstruou pela última vez?	
Por que a Senhora parou de menstruar? MARCAR COM UM X	<p>1- A menstruação parou naturalmente;</p> <p>2- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero apenas;</p> <p>3- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção dos ovários apenas;</p> <p>4- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero, e não sabe se retirou os ovários;</p> <p>5- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção dos ovários, e não sabe se retirou o útero;</p> <p>6- A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero e ovários;</p> <p>7- A menstruação parou devido à radiação ou quimioterapia;</p> <p>8- Outro (especifique):</p> <p>99- Não sabe / Ignorado</p>
A Senhora já fez uso de tratamento de reposição hormonal?	0- Não; 1- Sim; 2- Não sabe
Por quanto tempo?	

Fim do questionário

Muito obrigada pela sua colaboração e participação!

ANEXO 10 - Carta de Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

Para: Edenír Inêz Palmero

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

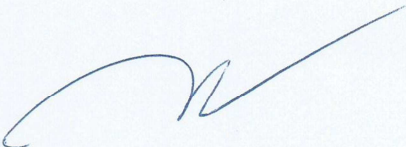
Data: 18/03/2011

Projeto de Pesquisa: **413/2010**

Prezado (a) Senhor (a),

Venho, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos aprovou a resposta as pendências ao projeto **413/2010** “Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou câncer colorretal” estando assim o projeto **Aprovado**.

Atenciosamente,



Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos

Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – B. Dr. Paulo Prata – Barretos – SP CEP 14784-400 – CNPJ 49.150.352/0001-12
Tel. 17 33216600 R. 6894 – cen@hcancerbarretos.com.br

ANEXO 11 - Resultados Suplementares

Presença de critério clínico e QRP

A fim de verificar a assertividade do questionário primário de rastreamento, foi realizada uma análise de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) considerando o critério clínico como verdade, além disso foi calculada a curva ROC para verificar qual questão do questionário primário possuía maior poder discriminativo.

Verificou-se quais pacientes teriam maior risco para Síndromes de Predisposição Hereditária de acordo com suas respostas no QRP, dando a oportunidade de classificar/triar as mulheres para que fossem chamadas antes aquelas que possuem maior risco, realizamos uma análise referente as questões que foram assinaladas com “SIM” no QRP e suas combinações e a presença de Critérios Clínicos. A tabela a seguir demonstra o número de critérios clínicos relacionados com a questão assinalada como positiva no QRP.

Tabela Suplementar 1 - Descrição de número de critérios clínicos com a quantidade de respostas afirmativas no Questionário de Rastreamento Primário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

	Número total de Critérios	Frequência (n)	%
SIM Q1	0 (nenhum)	257/334	76,9
	1	56/334	16,8
	2	8/334	2,4
	3	2/334	0,6
	Não se aplica	11/334	3,3
SIM Q2 ABC	0 (nenhum)	996/1.432	9,6
	1	337/1.432	23,5
	2	52/1.432	3,6
	3	6/1.432	0,4
	Não se aplica	41/1.432	2,9
SIM Q2A	0 (nenhum)	642/929	69,1
	1	214/929	23
	2	41/929	4,4
	3	6/929	0,6
	Não se aplica	26/929	2,9
SIM Q2B	0 (nenhum)	252/398	63,3
	1	119/398	29,9
	2	16/398	4
	3	3/398	0,8
	Não se aplica	8/398	2
SIM Q2C	0 (nenhum)	196/251	78,1
	1	39/251	15,5
	2	6/251	2,4
	3	1/251	0,4
	Não se aplica	9/251	3,6
SIM Q3	0 (nenhum)	339/443	76,5
	1	73/443	16,5
	2	15/443	3,4
	3	2/443	0,5
	Não se aplica	14/443	3,1
SIM Q1 e Q2ABC	0 (nenhum)	1219/1.711	71,2
	1	378/1.711	22,1
	2	57/1.711	3,3
	3	6/1.711	0,4
	Não se aplica	51/1.711	3

Continua na próxima página

SIM Q1 e Q3	0 (nenhum)	574/739	77,7
	1	116/739	15,7
	2	22/739	3
	3	2/739	0,3
	Não se aplica	25/739	3,4
SIM Q2ABC e Q3	0 (nenhum)	1.197/1.671	71,6
	1	365/1.671	21,8
	2	53/1.671	3,2
	3	6/1.671	0,4
	Não se aplica	50/1.671	3

Também realizou-se o cálculo referente a especificidade e sensibilidade por questão do Questionário de Rastreamento Primário.

Tabela Suplementar 2 - Especificidade e Sensibilidade por questão do Questionário de Rastreamento Primário (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

Questão	Especificidade	VPN	Sensibilidade	VPP
Q1	92,1%	82,2%	22,2%	42,1
Q2 ABC	86,4%	86,4%	75%	58,7
Q2A	89,5%	87,5%	50%	54,8
Q2B	97,8%	83,6%	23,5%	72,7
Q2C	97,1%	82,1%	14,7%	55,6
Q3	92,8%	81,1%	14,3%	33,3
Q1 ou Q2ABC	80%	97,4%	91,7%	54,1
Q1 ou Q3	85%	83,2%	33,3%	36,4
Q2ABC ou Q3	81,4%	93,4%	77,8%	51,9
Q1 ou Q2ABC ou Q3	75%	98,1%	94,3%	49,3
Q1 e Q2ABC	98,6%	80,2%	5,6%	50
Q1 e Q3	100%	80%	2,8%	100
Q2ABC e Q3	97,9%	81,1%	11,1%	57,1
Q1 e Q2ABC e Q3	100%	80%	2,8%	100

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

Com intuito de melhor representar a relação entre a sensibilidade e especificidade, construímos a curva ROC para as questões do QRP e para algumas das combinações de respostas. Os dados estão representados nas figuras suplementares 1 a 5. Além disso calculamos a diferença das áreas sob as curvas (AUC) para as questões e algumas de suas combinações. Esses dados encontram-se na Tabela 22.

Tabela Suplementar 3 - Relações entre a área sob a curva ROC e os respectivos valores de p das questões do QRP (Hospital de Câncer de Barretos, 2011-2013).

		Q1	Q2ABC	Q2A	Q2B	Q2C	Q3	Q1 ou Q2ABC	Q1 ou Q3	Q2ABC ou Q3	Q1 ou Q2ABC ou Q3
	AUC*	0,578	0,803	0,717	0,595	0,550	0,535	0,860	0,599	0,792	0,847
Q1	0,578	-	p=0,001	-	-	-	p=0,393	p<0,001	p=0,472	p=0,002	-
Q2ABC	0,803	p=0,001	-	-	-	-	p<0,001	p=0,092	p=0,004	p=0,523	-
Q2A	0,717	-	-	-	p=0,059	p=0,004	-	-	-	-	-
Q2B	0,595	-	-	p=0,059	-	p=0,324	-	-	-	-	-
Q2C	0,550	-	-	p=0,324	p=0,324	-	-	-	-	-	-
Q3	0,535	p=0,393	p<0,001	-	-	-	-	p<0,001	p=0,075	p<0,001	-
Q1 ou Q2ABC	0,860	p<0,001	p=0,092	-	-	-	p<0,001	-	p<0,001	p=0,081	p=0,505
Q1 ou Q3	0,599	p=0,472	p=0,004	-	-	-	p=0,075	p<0,001	-	p=0,005	p<0,001
Q2ABC ou Q3	0,792	p=0,002	p=0,002	-	-	-	p<0,001	p=0,081	p=0,005	-	p=0,123
Q1 ou Q2ABC ou Q3	0,847	-	-	-	-	-	-	p=0,505	p<0,001	p=0,123	-

*Área sob a curva ROC

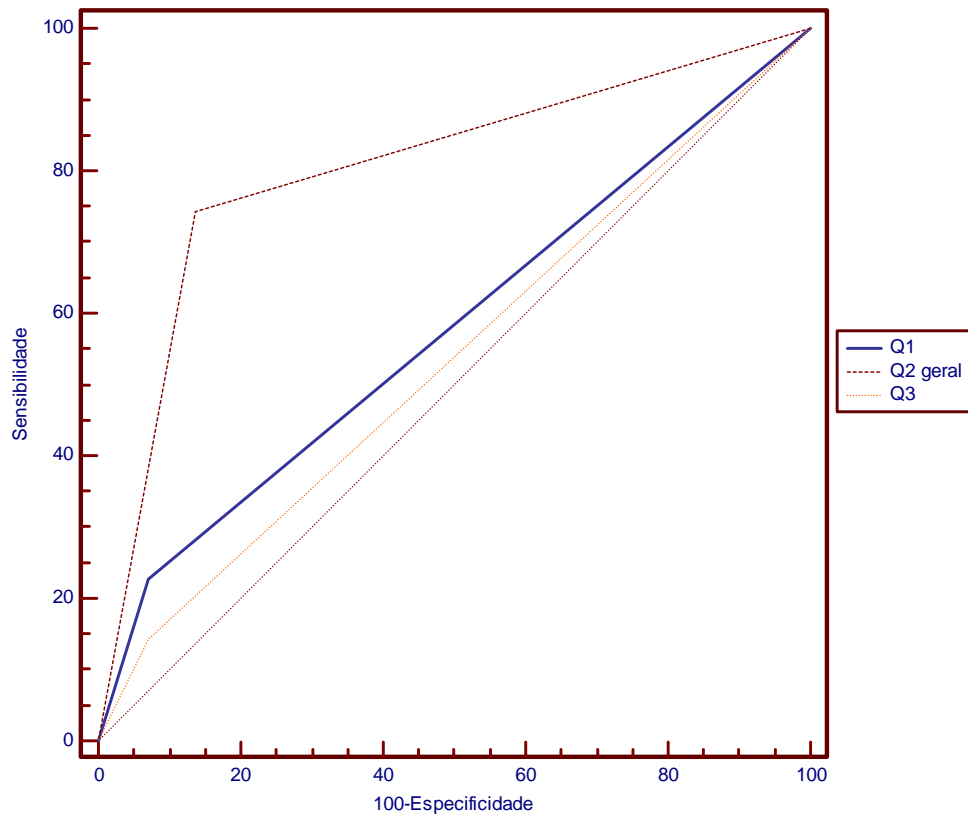


Figura Suplementar 1 - Curva ROC referente as questões Q1, Q2ABC e Q3 no QRP.

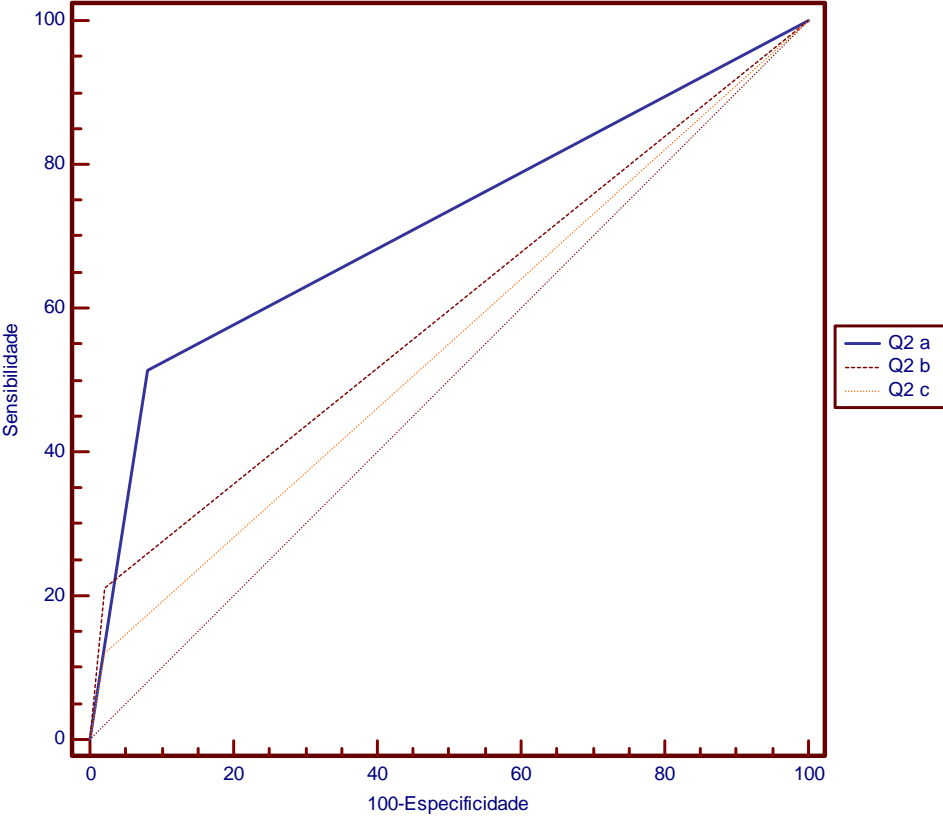


Figura Suplementar 2 - Curva ROC referente a questão Q2, por item A, B e C, do QRP.

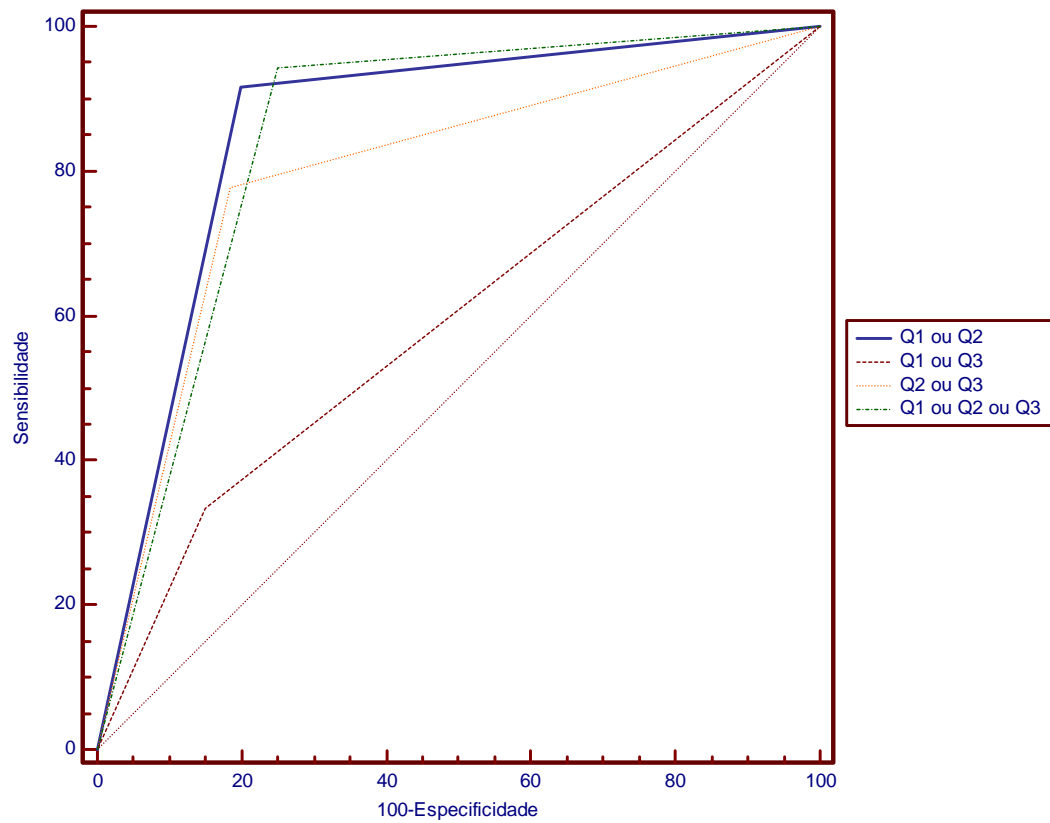


Figura Suplementar 3 - Curva ROC referente a a relação entre as questões Q1 ou Q2, Q1 ou Q3, Q2 ou Q3 e Q1 ou Q2 ou Q3 do QRP.

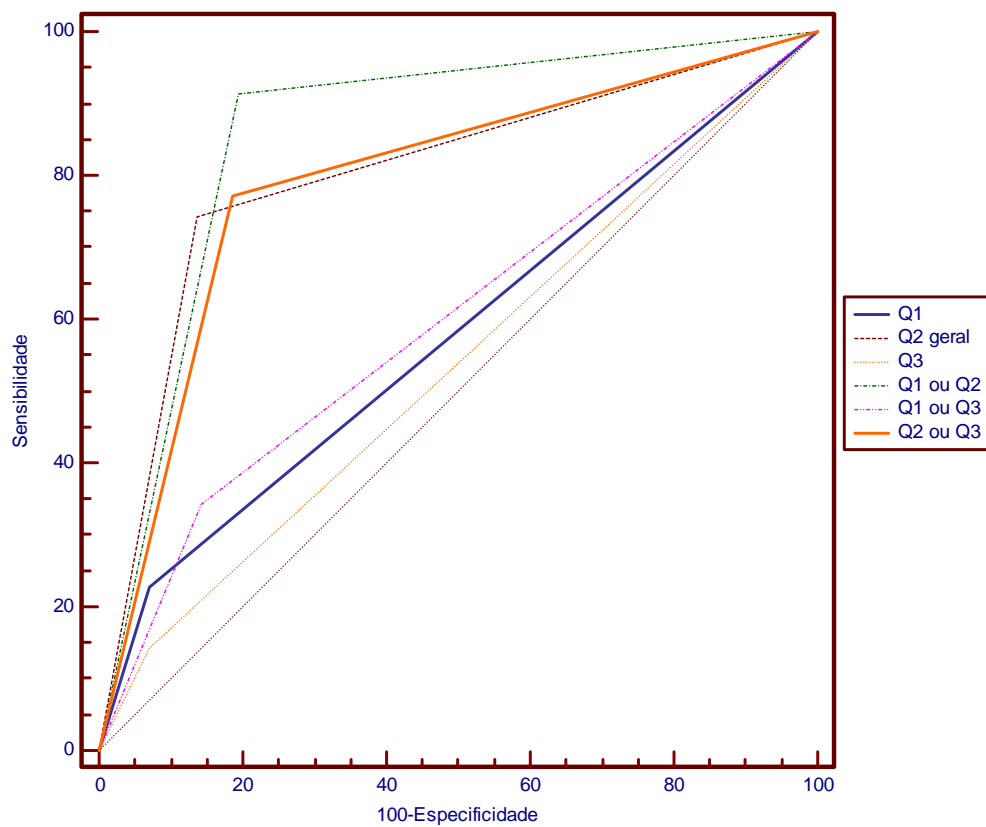


Figura Suplementar 4 - Curva ROC referente a a relação entre as questões Q1, Q2ABC, Q3, Q1 ou Q2, Q1 ou Q3, Q2 ou Q3 e Q1 ou Q2 ou Q3 do QRP.

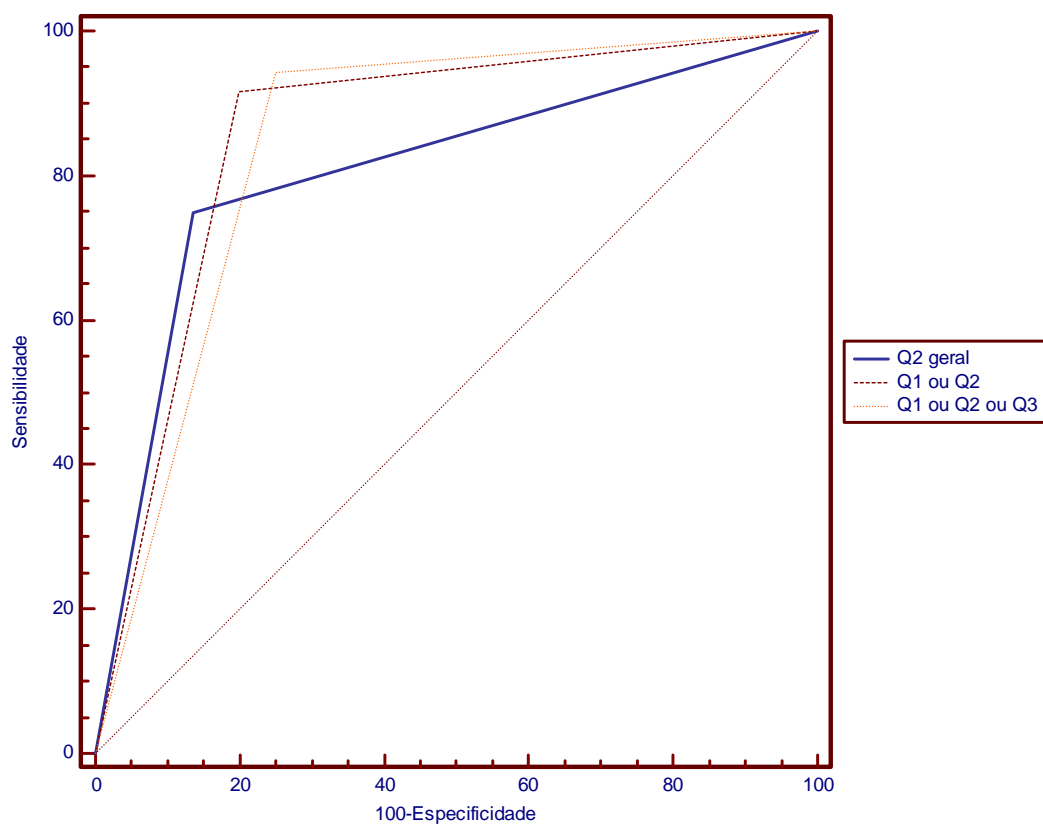


Figura Suplementar 5 - Curva ROC referente a a relação entre as questões Q2ABC, Q1 ou Q2, Q1 ou Q2 ou Q3 do QRP.

ANEXO 12 - Artigo enviado para publicação

Knowledge about hereditary cancer of women with family histories of breast, colorectal, or both types of cancer

Campacci N^{1,2}, de Lima JO¹, Ramadan L¹, and Palmero EI^{1,2,3,4}

¹Research Center in Molecular Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

²Graduate Program in Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brazil

³Paulo Prata Faculty of Health Sciences, Barretos, Brazil

⁴Corresponding author

E-mail: edenirip@yahoo.com.br

Abstract

The mass media does not usually address hereditary cancer and its risk factors, nor are these topics discussed at the community level. Thus, this subject falls into oblivion despite its importance. We used an information guide on cancer and hereditary cancer followed by a questionnaire on these topics to investigate the relevant knowledge level among women at high risk for hereditary breast and/or colorectal cancer from a population-based study. The questionnaire assessed whether patients understood the information provided in the guide and whether figures facilitated this understanding, as well as the presence of difficult/unknown words. The Mini Mental Examination test was also applied, in order to correlate the volunteers' understanding of the guide with their cognitive, spatial-temporal orientation, and memory abilities. The sample was composed of 81 women with family histories of breast and/or colorectal cancer. Strauss and Corbin's *Grounded Theory* methodology was used for qualitative analysis. The average age of the sample was 49.9 years old (standard deviation=11.3 years). All volunteers resided in São Paulo, Brazil. Three participants (3.9%) were illiterate, 45 (59.2%) had only attended elementary school, 14 (18.4%) had attended secondary school, and 14 (18.4%) held higher education degrees. A total of 47 (54.3%) volunteers were unable to fully understand the information provided in the guide because they did not know the meaning of words such as metastasis, malignant, hereditary, sporadic, or oncogenetics. Notwithstanding, the acceptance of the educational tool utilized was satisfactory, and it enhanced the volunteers' interest in a better understanding of cancer and heredity.

Introduction

Few services exist in Brazil that specialize in the diagnosis and prospective monitoring of individuals with hereditary cancer predisposition syndromes (HCPS) and their relatives. These services were created to monitor the families at high risk identified at oncological care centers (most of which are located in teaching hospitals or private institutions). In addition, the cost of assistance is still high at private Brazilian institutions, thereby limiting access(49, 135); furthermore, the teaching hospitals that offer this type of care are exclusively located in large urban centers (mostly state capitals). Thus, remote populations do not have access to care(136).

In addition, due to its significant socioeconomic and sociocultural heterogeneity, the general population ignores the existence and relevance of these services, which also restricts access to specialized diagnosis and HCPS management services(48).

The significant social and cultural heterogeneity of Brazil, as well as the poor availability of oncogenetic services and their heterogeneous distribution across this large country, results in an overall lack of knowledge regarding hereditary cancer. Discussions of oncogenetics and strategies to prevent hereditary cancer are rare in primary and hospital-based care settings(30). In addition, the mass media rarely address hereditary cancer and its risk factors, nor are these topics discussed at the community level; thus, they fall into oblivion despite their importance(9). Finally, a lack of knowledge among health professionals regarding this subject hinders its dissemination across the general population.

A study conducted in an oncogenetic outpatient clinic in the interior of São Paulo, Brazil revealed that people are not acquainted with the potential risk factors of hereditary cancer (e.g., age and family history); furthermore, they believe that this risk is the same across all individuals(27). Even individuals with cancer are not aware of their increased risk for recurrence compared with the general population. In addition, many health professionals are not aware that age and family history are risk factors for hereditary cancer(14).

The development and use of educational materials in everyday clinical practice should be encouraged to enhance the interaction between services and the community so that the latter can play an active role in improving quality of life. When strategies are specifically formulated for a particular community, learning becomes significant and coherent and leads to the encouragement of self-care and health promotion. These strategies indicate that health education must minimize risks and facilitate the formulation of preventive strategies centered on oncogenetics.

The present study investigated the knowledge of women with family histories of breast, colorectal, or both types of hereditary cancer regarding these cancers and their risk factors using an informative guide distributed before their first genetic counseling appointment.

Methods

Participants

The current study recruited a convenience sample of 81 women older than 18 years old without cancer but with family histories of breast, colorectal, or both types of cancer at the prevention service of the Barretos Cancer Hospital, located at Barretos, São Paulo, Brazil.

Interviews

The participants were recruited prior to their first contact with the institutional Oncogenetics Department to ensure that the measurement of their knowledge was not influenced by the information provided during genetic counseling.

The women who agreed to participate signed an informed consent form previously approved by the research ethics committee of the Barretos Cancer Hospital. A trained and qualified nurse (the article's first author) conducted all interviews individually.

The first portion of the interviews applied the **Mini Mental State Examination (MMSE)**. The MMSE is a simple and quick test that any health professional can apply, which measures patients' cognitive, spatial-temporal orientation, and memory abilities(190).

Following the application of the MMSE, an educational guide (the "Information Guide") was provided to participants; a nurse read the guide aloud to illiterate patients. This guide was composed of relevant topics for genetic counseling (38, 191), including 1. the definition of cancer, 2. the difference between hereditary and sporadic cancers, and 3. the risks for hereditary cancer. In addition to explanations of these concepts, the guide included figures.

Next, the **Questionnaire to Assess the Information Guide (QA)** was applied to investigate patient knowledge concerning hereditary cancer and to evaluate the structure of the educational material (i.e., whether it aided an understanding of hereditary cancer and its risk factors). The QA included the following questions: 1. How well did you understand the Information Guide? (Answers: I. Fully understood; II. Did not fully understand) 2. Were there one or more words that you did not understand or had never heard before? 3. Do the figures in the Information Guide facilitate its understanding? 4. If you so desire, add additional information or suggestions with regard to the Information Guide. The QA was self-administered (or not) depending on respondent literacy.

Following the QA, the participants spoke with a nurse about health education regarding cancer and hereditary to have their initial confusions elucidated and to critically examine the significance of prevention.

The figure 1 depicts the procedures included in the interviews.

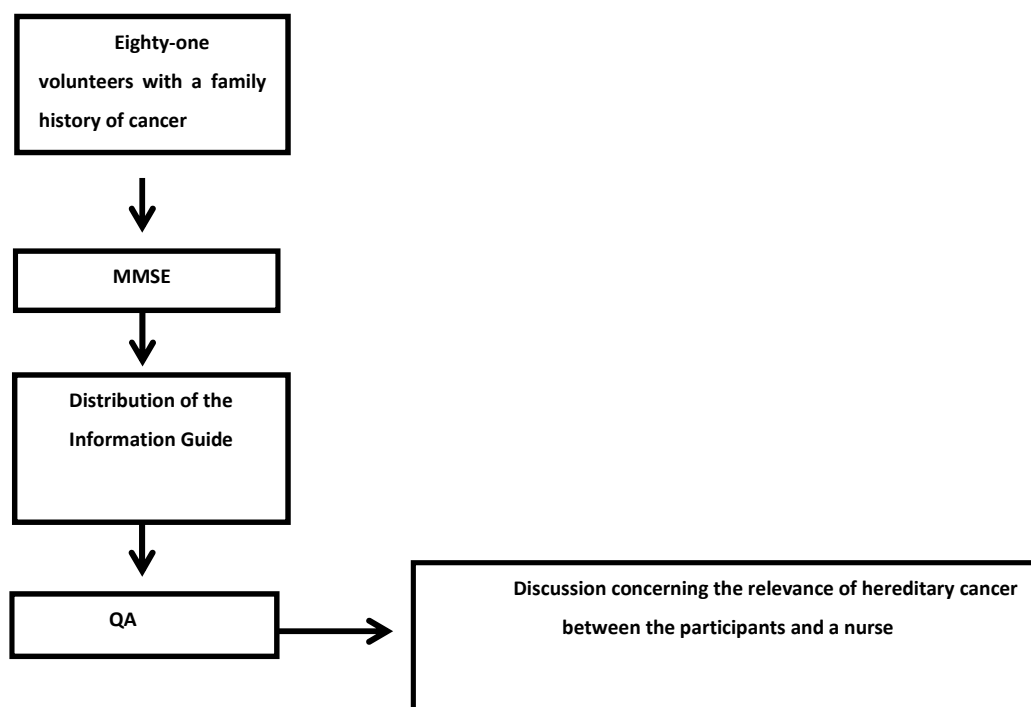


Fig. 1. Flowchart of the interview procedure

Data analyses

First, the data corresponding to the quantitative variables were described as means and standard deviations (SDs), and the qualitative variables were tabulated in frequency tables.

The possible answers to the item that investigated difficult/unknown words were “I understand all/very little/a few things/next to nothing. For the purpose of analysis, these answers were categorized into two variables: “Understands everything” or “Understands very little/a few things/ next to nothing”.

The relationships among understanding the Information Guide, volunteer educational level, and difficult/unknown words were assessed using the chi-square (or Fisher’s exact) test. The age and MMSE score comparisons between the participants who fully understood the Information Guide and those who did not was performed using Student’s t-test for independent samples.

The level of significance was established at 0.05, and quantitative analyses were performed using SPSS 19.0.

The qualitative data were assessed using Strauss and Corbin’s (192) *Grounded Theory* methodology, which is composed of thematic coding followed by categorization based on the data trends.

Results

The sample was composed of 81 women with family histories of cancer that were actively recruited at their routine preventive tests (e.g., mammogram and cervical cancer screening tests). All women included had family histories of breast, colorectal, or both types of cancer, as established by a questionnaire about family

history of cancer applied to all the women who performed preventive exams (data not shown) at Barretos Cancer Hospital. This appointment was scheduled because their family history suggested HCPS and was previous to the first genetic counseling appointment.

The average age of the sample was 49.9 years old (SD=11.3) and ranged from 19 to 73 years. All volunteers resided in São Paulo. Three participants (3.9%) were illiterate, 45 (59.2%) had only attended elementary school, 14 (18.4%) had attended secondary school, and 14 (18.4%) held higher education degrees.

The average MMSE score was 25.3 (SD=2.7) and ranged from 17 to 30. Each participant indicated more than one option on the difficult/unknown word variable. The QA results are described in Table 1.

Table 1. QA Data

	n (%)
<u>UNDERSTANDING</u>	
-Fully understood	44 (54.3)
-Did not fully understand	37 (45.7)
<u>DIFFICULT/UNKNOWN WORDS</u>	
-Yes	59 (72.8)
-No	22 (27.2)
<u>MOST DIFFICULT/UNKNOWN WORDS</u>	
-Metastasis	14 (23.7)
-Malignant	3 (5.1)
-Hereditary	21 (35.6)
-Sporadic	33 (55.9)
-Oncogenetics	32 (54.2)
<u>FIGURES HELPED WITH UNDERSTANDING?*</u>	
-Yes	64 (81.0)
-No	15 (19.0)

*Not all volunteers answered this question.

Figure 2 Depicts the distribution of the MMSE scores by the groups who reported having fully understood (or not) the Information Guide.



Fig. 2. The distribution of the MMSE scores by the groups who fully understood (or not) the Information Guide

F

figures

3 and 4 depict the relationships among volunteer understanding of the Information Guide, their educational level, and the degree of difficulty understanding the vocabulary used in the Information Guide.

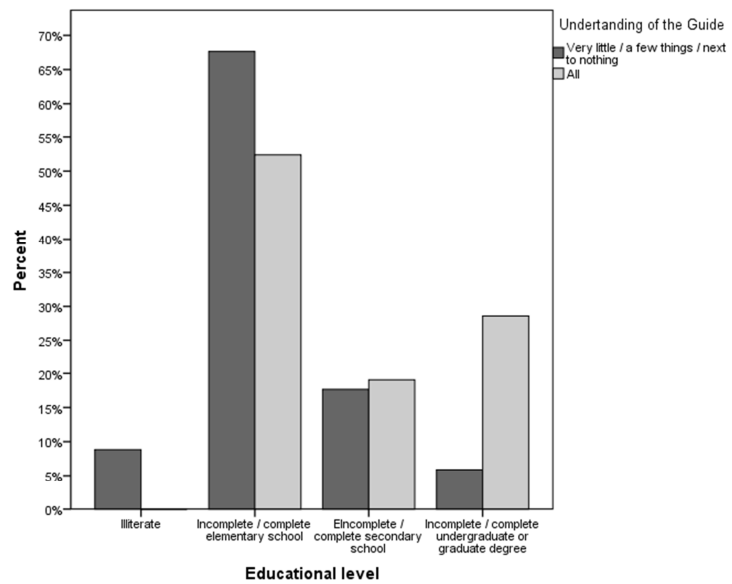


Fig. 3. Educational level and understanding of the Information Guide

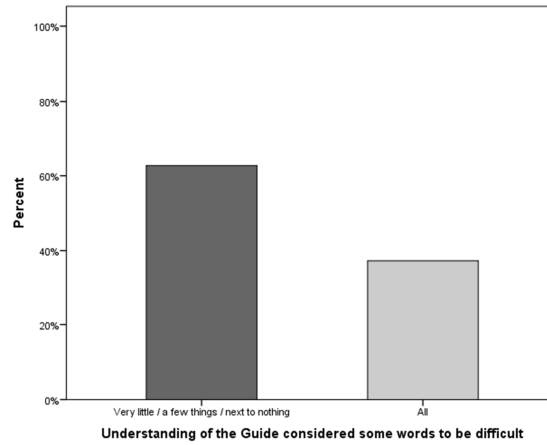


Fig 4. Difficult words in the Information Guide

The relationships among understanding the information Guide (full understanding or not), educational level ($p=0.021$), MMSE scores ($p=0.012$), and the difficult words ($p<0.001$) was assessed using the chi-square test for each group. The results are described in Table 2.

Table 2. The relationships among understanding the Information Guide, education level, difficulty with vocabulary, MMSE score, and age

Variable	Fully understood n (%)	Not fully understood n (%)	p-value
<u>Education level</u>			
-Illiterate	0 (0)	3 (8.8)	
-Elementary school	22 (52.4)	23 (67.6)	0.021
-Secondary school	8 (19.0)	6 (17.6)	
-Higher education	12 (28.6)	2 (5.9)	
<u>Difficult/unknown words</u>			
No	22 (50.0)	0 (0)	<0.001
Yes	22 (50.0)	37 (100)	
<u>MMSE</u>			
Mean (SD)	26 (2.6)	24 (2.7)	0.012
<u>Age</u>			
Mean (SD)	52 (13.0)	44 (9.6)	0.146

Many volunteers made comments as requested (see QA no. 4), which enabled a qualitative analysis of the material developed for the health education of families at risk for HCPS. Using Strauss and Corbin's (1992) *Grounded Theory* methodology, the trends identified were categorized as 1. structure of the Information Guide, 2. stimulation of preventive actions, 3. concern with an understanding of cancer and heredity, and 4. concern for future generations.

1. Structure of the Information Guide:

The participants commented on the structure of the Information Guide, its aesthetics, the degree of difficulty with regard to understanding its content, and the use of figures to facilitate understanding. Volunteers thought these elements should be presented in a manner that does not scare readers or cause a big fuss but that nevertheless fulfill its intended goal (i.e., elucidating the topics). The most representative comments are transcribed below:

"The written text doesn't scare us. It's not alarming. The colors convey serenity, and it's easy to understand." (Participant no. 32)

"The brochure layout is very good; it's easy to understand and self-explanatory." (Participant no. 09)

"The font size is rather small, and I don't quite understand [it] yet." (Participant no. 26)

"The information is conveyed using common language. That makes [understanding] it easier." (Participant no. 35)

"At times, the figures are more important than the written text." (Participant no. 05)

2. Stimulation of preventive actions:

Prevention was relevant for certain participants. Specific comments made with regard to the QA revealed a satisfactory understanding of the relevance of prevention and the fact that preventive actions should be incorporated into everyday self-care activities.

"I should perform breast cancer screening tests and so should patients more than 50 years old." (Participant no. 31)

"The Information Guide is great because it helps us take better care of ourselves. It also helps [us] take care of the family." (Participant no. 11)

3. Concern regarding the understanding of cancer and heredity

Participants expressed concerns regarding an understanding of cancer and its hereditary features. These statements show that the Information Guide fulfilled its intended goal. Many participants were not aware that family histories and age are risk factors for hereditary cancer, and many could not define cancer.

"The Guide is very useful for patients who need to understand cancer better as a whole. I didn't properly know; now I do." (Participant no. 15)

"This explanation is very good, and it helps one understand what this disease is that causes us so much doubt and sorrow." (Participant no. 02)

"I didn't know it has something to do with the family; no one had ever told me that. However, I had some suspicions: I was sure that my cancer was hereditary." (Participant no. 71)

"The fact that age is influential was a surprise to me. No one had ever told me that." (Participant no. 78)

4. Concern for future generations

The comments made by participants that revealed a concern for future generations demonstrated that the Information Guide fulfilled one of its intended goals: to promote awareness that a family history of cancer is a risk factor for that disease, and family prevention, early HCPS detection, or both are relevant.

“It will be good mostly for children to understand what might happen to them in the future and what is happening to their relatives right now.” (Participant no. 01)

“By knowing this [information], I might ensure a better future for my children and even my grandchildren.” (Participant no. 80)

Discussion

The present study provided us with a first impression of the knowledge that individuals from the general population (i.e., not those who receive care at a high-risk cancer outpatient clinic) at high risk for hereditary cancer have regarding this condition. This impression was conveyed using an educational tool called the “Information Guide” and a questionnaire composed of items concerning its content. Previous application of the MMSE allowed us to establish whether the difficulties in understanding the guide were due to individual problems, volunteer lack of knowledge, or flaws in the guide itself. We found a positive relationship between MMSE scores and the understanding of the guide.

Although 54.3% of the volunteers reported not having fully understood the information provided in the Guide (mostly due to problems with its vocabulary), the answers provided to QA no. 4 indicated that the “overall idea” of the guide was properly understood.

The words that the volunteers considered difficult are among the everyday vocabulary of physicians. The present study suggests that the use of these words hinders the establishment of a satisfactory doctor-patient relationship and patient understanding of the disease process, including the information conveyed by health professionals, which eventually results in non-adherence to treatments and preventive actions(193). Two reasons might account for the lack of knowledge regarding the meaning of certain words and the action of oncogenetics as a whole. First, the mass media and the health care professionals do not disseminate the cancer prevention services centered in oncogenetics. Approximately 5% to 10% of all cancer cases are hereditary, and a history of cancer significantly increases the risk of developing this disease sometime in life compared with the general population(23). Thus, the early identification of families at risk and the formulation of preventive strategies are necessary. However, most Brazilian hospitals do not yet routinely provide this modality of specialized assistance; therefore, a large fraction of the country’s population is unaware of these services. Second, the significant cultural, economic, and social heterogeneity of Brazil might directly or indirectly influence citizens’ level of knowledge and understanding regarding the topics that the educational tool used in the present study addresses.

The above explanations might influence the population’s lack of knowledge regarding the risk factors for hereditary cancer (e.g., family history and early age at diagnosis). Another study conducted with a different Brazilian sample found that age was not acknowledged as a risk factor for cancer(147). Even more disturbing, some of the volunteers in our study were not aware of the existence of hereditary cancer. These findings suggest that health professionals must increase their engagement with regard to educational strategies and actions to awaken a critical reflection in their patients regarding their family histories and the need to seek specialized care.

Speaking with a nurse after the formal interview was satisfactory for many volunteers because they understood the relevance of reporting their family histories. The lack of assessment regarding the volunteers' knowledge of hereditary cancer following the nurse intervention is a limitation of the present study; importantly, however, the current study was designed to assess participant acceptance of the Information Guide and their level of knowledge relative to its content, what could provide data to orient our health education program and encourage these patients to seek information concerning cancer and heredity.

We found a significant relationship between understanding the information provided in the guide and volunteer education level ($p=0.021$). According to previous studies, low education levels are associated with reduced searches for disease prevention and control actions, increased rates of hospital admissions (particularly in cases of chronic disease), and mortality(194, 195). Because most of our population only completed an elementary education, health promotion teams should concentrate their efforts on educational actions focused on prevention, particularly because concerns ignored fields such as oncogenetics.

However, high education levels do not necessarily denote proper knowledge. In fact, previous studies have shown that people with high education levels often have no knowledge or understanding of their medical condition(196-198). Therefore, we hypothesize that the use of an educational tool that is easy to apply for health professionals and accessible among patients regardless of their education level would enhance their understanding of important terms and notions related to their health condition.

Lubitz et al.(162) showed that the use of colloquial vocabulary and simple analogies in education materials, as well as illustrations, enhances an understanding of complex subjects and improves the communication between patients and health professionals. These findings match our proposal of a simple and illustrated tool that facilitates the general population's access to knowledge and provides support materials to professionals engaged in general health education, as well as educational strategies aimed at preventing and controlling cancer in particular.

Kinney et al.(161) studied the education activities performed among groups of Latinos residing in the United States (including 51 female participants) via a large-scale social project involving community leaders. The results showed that none of the participants had heard of genetic testing, and the various beliefs that the participants manifested suggested various approaches to genetic counseling. These results stressed the need for health professionals to adjust their actions to particular target populations (i.e., to "speak in the same language"). When the human aspects are understood and encompassed using a holistic approach, we are able to elaborate specific education resources for specific populations. These resources might include the use of colloquial language, analogies, and figures to facilitate an understanding of the information conveyed, to increase the closeness within relationships between health professionals and patients, and to create a safe environment to clarify confusion and provide psychological support(162).

The improvement in the understanding regarding hereditary cancer and its risk factors achieved by merely reading an information brochure emphasizes the need to formulate educational strategies to disseminate information to the general population. By increasing an awareness of the risks to which people are exposed, as well as the available prevention and management strategies, our actions should focus on true health promotion rather than the mere treatment of disease.

Conclusions

Although the participants in the present study had significant family histories of cancer, they had no knowledge of several basic features of hereditary cancer, as shown by their inability to identify certain words. This finding indicates flaws regarding how health professionals and the mass media as a whole address cancer, its risk factors, and heredity.

The Information Guide used in the present study awoke in participant an interest in knowledge regarding cancer and its prevention. The interest manifested in participants' statements emphasizes the relevance of using education materials in healthcare services.

Practical application

The present study allowed us to detect the major difficulties exhibited among women with family histories of hereditary cancer. This identification will help us on the creation of educational guidelines to be used on the genetic counseling visits because it uncovered poorly known factors liable to impair an understanding of the information conveyed by health professionals. In addition, our results augment the relevance of using simple education materials (which are written in accessible language and include illustrations) to facilitate an understanding of subjects that are often alien to the target population's base knowledge and to stimulate critical reflection regarding self-care options.

Acknowledgments

This study was funded by Barretos Cancer Hospital.

References

1. Palmero EI, Kalakun L, Schuler-Faccini L, Giugliani F, Vargas FR, Rocha JC, Ashton-Prolla P (2007) Cancer genetic counseling in public health care hospitals: the experience of three Brazilian services. *Community Genet* 10(2): p. 110-9.
2. Palmero EI, Caleffi M, Schuler-Faccini L, Roth FL, Kalakun L, Netto CB, Skonieski G, Giacomazzi J, Weber B, Giugliani R, Camey SA, Ashton-Prolla P (2009) Population prevalence of hereditary breast cancer phenotypes and implementation of a genetic cancer risk assessment program in southern Brazil. *Genet Mol Biol* 32(3):447-55.
3. Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, Azevedo SJ, Caleffi M, Giugliani R, Schuler-Faccini L (2007) Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns* 16(3):363-71.
4. Palmero EI (2007) Identification and characterization of patients at high risk for hereditary breast cancer in Southern Brazil. *Genética e Biologia Molecular*. Federal University of Rio Grande do Sul.
5. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC (1994) A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331(25):1669-74.
6. Brazil, Brazilian National Cancer Institute (2011) The ABCs of cancer: basics approaches to the control of cancer. Ministry of Health: Rio de Janeiro.
7. Annie Yu HJ, Lin KM, Ota MD, Lynch HT (2003) Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treat Rev* 29(6):461-70.
8. Cappellani A, Zanghi A, Di Vita M, Cavallaro A, Veroux P, Lo Menzo E, Cavallaro V, de Paoli P, Veroux M, Barretta M (2013) Strong correlation between diet and development of colorectal cancer. *Front Biosci* 18:190-8.
9. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y (1994) The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr* 52(1):1-7.
10. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K (2002) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346(21):1609-15.

11. Jenkins JF, Lea DH (2005) Nursing care in the genomic era: A case based approach. Jones & Bartlett Learning.
12. Strauss A, J Corbin (1994) Grounded theory methodology. Handbook of qualitative research: 273-285.
13. Diviani N, Schulz PJ (2011) What should laypersons know about cancer? Towards an operational definition of cancer literacy. Patient Educ Couns 85(3):487-92.
14. Lynch HT, Snyder C, Lynch J (2012) Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. Ann Surg Oncol 19(6):1723-31.
15. Silva TB, Macdonald DJ, Ferraz VE, Nascimento LC, Santos CB, Lopes-Junior LC, Floria-Santos M (2013) Perception of cancer causes and risk, family history and preventive behaviors of users in oncogenetic counseling. Rev Esc Enferm USP 47(2) 377-384.
16. Dewalt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohr KN, Pignone MP(2004) Literacy and health outcomes: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med 19(12):1228-39.
17. Sudore RL, Yaffe K, Satterfield S, Harris TB, Mehta KM, Simonsick M, Newman AB, Rosano C, Rooks R, Rubin SM, Ayonayon HN, Schillinger D (2006) Limited literacy and mortality in the elderly: the health, aging, and body composition study. J Gen Intern Med 21(8):806-12.
18. Parker RM, Baker DW, Williams MV, Nurss JR (1995) The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills. J Gen Intern Med 10(10):537-41.
19. Mancuso JM (2009) Assessment and measurement of health literacy: an integrative review of the literature. Nurs Health Sci 11(1):77-89.
20. Gazmararian JA, Williams MV, Peel J, Baker DW (2003) Health literacy and knowledge of chronic disease. Patient Educ Couns 51(3):267-75.
21. Lubitz RJ, Kamaromy M, Crawford B, Beattie M, Lee R, Luce J, Ziegler J (2007) Development and pilot evaluation of novel genetic educational materials designed for an underserved patient population. Genet Test 11(3): p. 276-90.
22. Kinney AY, Gammon A, Coxworth J, Simonsen SE, Acre-Laretta M (2010) Exploring attitudes, beliefs, and communication preferences of Latino community members regarding BRCA1/2 mutation testing and preventive strategies. Genet Med 12(2): p. 105-15.