

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

JOATHAN RAFAEL FLORES

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEOPLÁSICAS HEREDITÁRIAS
POR TESTES GENÉTICOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: UMA REVISÃO**

DOIS VIZINHOS

2024

JOATHAN RAFAEL FLORES

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEOPLÁSICAS HEREDITÁRIAS
POR TESTES GENÉTICOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: UMA REVISÃO**

**Challenges in the diagnosis of hereditary neoplastic syndromes using genetic
tests in the Brazilian population: A review**

Trabalho de conclusão de curso de Graduação apresentada como requisito para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador(a): Francisco Menino Destéfanis Vítola

DOIS VIZINHOS

2024



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

JOATHAN RAFAEL FLORES

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEOPLÁSICAS HEREDITÁRIAS
POR TESTES GENÉTICOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e
Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do
Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 09/julho/2024

Francisco Menino Destéfani Vítola
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Samara Ernandes Adamczuk
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Laila Cristina Lopes
Mestrado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

DOIS VIZINHOS

2024

À minha família, aos meus amigos e
a todas as pessoas que me ajudaram
durante esta desafiadora jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, pelo suporte emocional, financeiro e por sempre acreditarem em mim.

Ao meu orientador, Professor Dr. Francisco Menino Destéfanis Vítola, pela orientação, paciência e dedicação na condução deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos, pela parceria, incentivo e pelos momentos compartilhados durante essa jornada acadêmica.

Aos professores do curso de Engenharia de Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) do campus de Dois Vizinhos, por todo o conhecimento transmitido e pelo apoio durante a minha formação.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

RESUMO

Os desafios de diagnóstico no Brasil são uma realidade complexa e multifacetada, especialmente no campo das doenças genéticas. Este estudo abordou os desafios no diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias no Brasil por meio de testes genéticos. Objetivou-se investigar as barreiras enfrentadas pelos pacientes brasileiros no acesso a esses testes e propor estratégias para melhorar a acessibilidade. A metodologia consistiu em uma revisão de estudos recentes sobre diagnóstico genético de síndromes hereditárias, considerando aspectos técnicos, científicos, econômicos e culturais. Os principais resultados destacaram a limitada disponibilidade de testes genéticos no sistema público de saúde, a falta de cobertura por seguros privados e a escassez de profissionais capacitados em aconselhamento genético. As discussões enfatizaram a variação na detecção de mutações genéticas devido à diversidade da população brasileira e disparidades regionais na oferta de serviços especializados. Concluiu-se a urgente necessidade de políticas de saúde inclusivas e estratégias adaptadas para enfrentar esses desafios. Recomendações incluíram o desenvolvimento de estratégias de triagem mais eficazes, estudos sobre mutações genéticas em populações miscigenadas, modelos de custo-efetividade específicos e adoção de tecnologias avançadas de sequenciamento genético. Essas medidas podem não só aprimorar a precisão diagnóstica e a gestão das síndromes hereditárias, mas também reduzir o impacto econômico e social do câncer hereditário no Brasil.

Palavras-chave: Neoplasias hereditárias; Acesso aos testes genéticos; Políticas de saúde; Diversidade populacional.

ABSTRACT

The challenges of diagnosis in Brazil are a complex and multifaceted reality, especially in the field of genetic diseases. This study addressed the challenges in diagnosing hereditary neoplastic syndromes in Brazil through genetic testing. The objective was to investigate the barriers faced by Brazilian patients in accessing these tests and propose strategies to improve accessibility. The methodology consisted of a review of recent studies on the genetic diagnosis of hereditary syndromes, considering technical, scientific, economic, and cultural aspects. The main results highlighted the limited availability of genetic tests in the public health system, the lack of coverage by private insurance, and the scarcity of professionals trained in genetic counseling. The discussions emphasized the variation in detecting genetic mutations due to the diversity of the Brazilian population and regional disparities in the availability of specialized services. It was concluded that there is an urgent need for inclusive health policies and tailored strategies to address these challenges. Recommendations included developing more effective screening strategies, studying genetic mutations in mixed populations, specific cost-effectiveness models, and adopting advanced genetic sequencing technologies. These measures can not only improve diagnostic accuracy and management of hereditary syndromes but also reduce the economic and social impact of hereditary cancer in Brazil.

Keywords: Hereditary neoplasms; Access to genetic testing; Health policies; Population diversity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama/Fluxograma metodologia de revisão	20
Figura 2 – Fluxograma da estratégia de busca.....	27
Quadro 1 – Aplicação da estratégia PICO	21
Quadro 2 – Resultados da estratégia de busca.....	23
Quadro 3 – Níveis de evidência segundo Fineout-Overholt et al. (2010).....	24
Quadro 4 – Resultados de buscas por base de dados	26
Quadro 5 – Classificação das publicações em categorias temáticas	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASP	<i>Academic Search Premier</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAFè	Comunidade Acadêmica Federada
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCAs	<i>Cochrane Clinical Answers</i>
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Review</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trial</i>
CNVs	<i>Copy Number Variations</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FAP	<i>Familial adenomatous polyposis</i>
HBOC	<i>Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome</i>
LFS	<i>Li-Fraumeni Syndrome</i>
LS	<i>Lynch Syndrome</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MGPT	<i>Multigene Panel Testing</i>
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PICO	Paciente, Intervenção, Comparação e “ <i>Outcomes</i> ”
PMC	<i>Pubmed Central</i>
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
PVs	<i>Pathogenic Variants</i>
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SUS	Sistema Unificado de Saúde
UTFPR	Universidade Tecnológica Federal do Paraná

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivos específicos	15
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1	Síndromes Neoplásicas Hereditárias	15
3.1.1	Síndrome de Lynch (LS).....	16
3.1.2	Síndrome de Li-Fraumeni (LSF).....	17
3.1.3	Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC).....	17
3.1.4	Polipose Adenomatosa Familiar (FAP).....	18
3.2	Testes Genéticos	19
4	METODOLOGIA	20
4.1	Desenho do estudo	20
4.2	Identificação do tema e seleção da hipótese	20
4.3	Amostragem ou busca na literatura	22
4.4	Definição das informações a serem extraídas das publicações selecionadas	23
4.5	Avaliação dos estudos quanto ao nível de evidência	24
4.6	Interpretação dos resultados	25
4.7	Apresentação da revisão/síntese do conhecimento	25
5	RESULTADOS	26
6	DISCUSSÃO	30
6.1	Desafios técnicos ou científicos no diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias na população brasileira	30
6.2	Barreiras econômicas, sociais, culturais ou logísticas enfrentadas pelos pacientes brasileiros no acesso aos testes genéticos	31
6.3	Estratégias de superação ou recomendações propostas na literatura ...	32
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
	REFERÊNCIAS	36
	ANEXO A - Instrumento de extração de dados A	41
	ANEXO B - Instrumento de extração de dados B	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (SUNG et al., 2020) representando um desafio complexo para os sistemas de saúde e a sociedade como um todo. No Brasil, apenas em 2020, estimou-se aproximadamente 520 mil novos casos de câncer e 260 mil mortes por câncer (MAFRA DA COSTA et al., 2021). Dentre as diversas causas que podem levar ao desenvolvimento de câncer, as síndromes neoplásicas hereditárias destacam-se por sua ligação genética, predispondo indivíduos a um risco aumentado de desenvolver a doença ao longo de suas vidas. A população brasileira é a mais geneticamente heterogênea da América do Sul e cerca de 70% da população depende do Sistema Único de Saúde (SUS) (SIMOES CORREA-GALENDI, 2021) onde os desafios no tratamento de pacientes com síndromes hereditárias são ainda mais evidentes. A acessibilidade aos testes genéticos, fundamentais para identificar mutações genéticas predisponentes ao câncer, é essencial para um diagnóstico precoce e um manejo adequado dessas condições.

No entanto, a realidade enfrentada pelos pacientes brasileiros revela lacunas significativas no acesso a esses serviços especializados, refletindo a desigualdade no sistema de saúde e a falta de políticas públicas eficazes para atender às necessidades desses indivíduos vulneráveis. Diante desse cenário desafiador, torna-se imperativo explorar estratégias inovadoras e sustentáveis que possam aumentar a disponibilidade e acessibilidade dos testes genéticos para síndromes neoplásicas hereditárias.

A busca por soluções que promovam a equidade no acesso aos serviços de saúde genética é essencial para garantir que todos os pacientes, independentemente de sua condição socioeconômica ou local de residência, tenham a oportunidade de receber um diagnóstico preciso e um acompanhamento adequado ao longo de sua jornada de tratamento. Neste contexto, este documento tem como objetivo abordar os desafios enfrentados no diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias por meio de testes genéticos na população brasileira.

Serão analisados os desafios técnicos, científicos, econômicos, sociais e logísticos, além de expor as estratégias e recomendações propostas na literatura para superar esses obstáculos. Os objetivos específicos incluem a análise dos desafios

técnicos e científicos, a identificação das barreiras econômicas, sociais e culturais no acesso aos testes genéticos, e a exposição de estratégias para superar tais desafios.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Elencar os principais desafios encontrados na literatura sobre o diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias por meio de testes genéticos na população brasileira.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os desafios técnicos ou científicos no diagnóstico de síndromes hereditárias na população brasileira;
- Identificar as barreiras econômicas, sociais, culturais e logísticas enfrentadas pelos pacientes brasileiros no acesso aos testes genéticos;
- Expor as estratégias e recomendações propostas na literatura para superar alguns dos desafios identificados.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Síndromes Neoplásicas Hereditárias

As neoplasias, definidas como massas anormais de tecido, podem se manifestar de maneira benigna, como tumores, ou de forma maligna, caracterizando o câncer (TARANNUM et al., 2019). Dentro desse espectro, as síndromes hereditárias de câncer se destacam como condições genéticas que resultam de variantes patogênicas herdadas de geração em geração. Essas variantes elevam substancialmente o risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer ao longo da vida do indivíduo (GOMES et al., 2022). Tais síndromes são particularmente notáveis por suas características distintivas, como o elevado risco de desenvolvimento de múltiplas malignidades, a tendência ao surgimento precoce de cânceres e a recorrência dessas condições em várias gerações de uma mesma família (PESSANHA et al., 2022).

Essas síndromes resultam de interações complexas entre o genoma do indivíduo e o ambiente ao seu redor. Em alguns casos, essas condições são desencadeadas por mutações genéticas herdadas, o que torna sua manifestação ainda mais imprevisível e variada (PESSANHA et al., 2022). A transformação

neoplásica, ou seja, o processo pelo qual células normais se tornam cancerígenas, envolve uma série de mecanismos biológicos que levam à instabilidade genômica e a mutações moleculares. Entre esses mecanismos, destacam-se mutações em enzimas responsáveis pelo reparo do DNA, alterações em genes que regulam o ciclo celular e a ativação de proto-oncogenes, que são genes normais que podem se tornar oncogênicos, levando ao crescimento celular descontrolado (COLEMAN; TSONGALIS, 1995). Apesar dos avanços na compreensão desses processos, as alterações moleculares ou celulares que diretamente estabelecem o estado neoplásico – como a imortalidade celular e a autonomia de crescimento – ainda não são completamente entendidas. Essa falta de compreensão plena continua a desafiar os pesquisadores na busca por tratamentos e estratégias de prevenção mais eficazes (ZHU et al., 2022).

3.1.1 Síndrome de Lynch (LS)

A síndrome de Lynch é amplamente reconhecida como uma das síndromes hereditárias de suscetibilidade ao câncer mais comuns, especialmente em relação ao câncer colorretal e ao câncer de endométrio. Esta condição é causada por variantes patogênicas herdadas que afetam os genes responsáveis pelo reparo de incompatibilidades no DNA, como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 (CERRETELLI et al., 2020). Essas mutações comprometem a capacidade da célula de corrigir erros que ocorrem durante a replicação do DNA, aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de cânceres. Além do câncer colorretal, a síndrome de Lynch está associada a um risco elevado de outros tipos de câncer, incluindo cânceres ginecológicos, gástricos e de vias urinárias. Para os portadores da síndrome, o rastreamento precoce e a adoção de medidas preventivas, como cirurgia profilática e quimioprevenção, podem ser cruciais na redução do risco de desenvolvimento de malignidades. A imunoterapia também tem sido explorada como uma abordagem promissora para personalizar o tratamento em casos onde o câncer já se desenvolveu (CAPASSO et al., 2023).

3.1.2 Síndrome de Li-Fraumeni (LSF)

A síndrome de Li-Fraumeni é uma condição genética autossômica dominante que predispõe os indivíduos a um risco significativamente elevado de desenvolver uma variedade de cânceres tanto na infância quanto na vida adulta. Esta síndrome está diretamente relacionada a mutações na linha germinativa do gene TP53, que é um dos genes supressores de tumor mais importantes e bem estudados. O gene TP53 desempenha um papel crucial na manutenção da integridade genômica, regulando processos como a resposta ao dano no DNA, a apoptose (morte celular programada) e o controle do ciclo celular (SWAMINATHAN et al., 2019). Portadores de mutações no TP53 enfrentam um risco particularmente elevado de desenvolver cânceres em idades precoces, incluindo sarcomas, câncer de mama, tumores cerebrais e leucemias.

Devido à alta probabilidade de desenvolvimento de múltiplos tipos de câncer, o manejo clínico de pacientes com síndrome de Li-Fraumeni é altamente desafiador e exige uma abordagem multidisciplinar. Testes genéticos, especialmente a análise do TP53, são recomendados antes de qualquer tratamento, para melhor orientar as decisões terapêuticas. A detecção precoce de tumores é fundamental, e a ressonância magnética de corpo inteiro é frequentemente utilizada como uma ferramenta de rastreamento. Entretanto, a radioterapia, que é uma modalidade de tratamento comum para muitos tipos de câncer, é geralmente evitada em pacientes com Li-Fraumeni devido ao risco elevado de malignidades secundárias induzidas por radiação. Da mesma forma, certas quimioterapias genotóxicas, que podem causar danos ao DNA, são empregadas com cautela (FREBOURG et al., 2020; SUZUKI et al., 2022).

3.1.3 Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC)

A síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) é caracterizada por um risco substancialmente elevado de desenvolvimento de câncer de mama e/ou ovário, geralmente atribuível a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Esses genes são fundamentais para o reparo do DNA, e mutações neles comprometem a capacidade das células de corrigir danos no DNA, levando a um acúmulo de erros genéticos que pode resultar em câncer (MARMOLEJO et al., 2021). A HBOC é uma

das síndromes hereditárias mais comuns, representando de 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama. Além de câncer de mama e ovário, indivíduos com mutações em BRCA1 e BRCA2 também têm um risco aumentado para outros tipos de câncer, incluindo câncer de pâncreas e próstata.

O manejo da HBOC envolve uma combinação de estratégias de vigilância, quimioprevenção e intervenções cirúrgicas profiláticas, como mastectomia e ooforectomia para reduzir o risco de câncer. Essas abordagens são especialmente importantes para indivíduos com um histórico familiar forte de câncer e para aqueles que testam positivo para mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 (YAMAUCHI; TAKEI, 2018). A personalização do tratamento e as decisões sobre intervenções preventivas são orientadas por fatores como a idade do paciente, a história familiar e a presença de outras condições de saúde.

3.1.4 Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)

A polipose adenomatosa familiar (FAP) é uma síndrome hereditária causada por mutações no gene APC, que resultam no desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto. Se não tratada, a FAP inevitavelmente leva ao desenvolvimento de câncer colorretal em quase todos os pacientes adultos, geralmente antes dos 40 anos de idade (HYER et al., 2019). Devido ao risco extremamente alto de câncer colorretal, a identificação precoce e o tratamento são cruciais.

A terapia padrão-ouro para FAP é a colectomia profilática, um procedimento cirúrgico que envolve a remoção do cólon para prevenir o desenvolvimento de câncer. No entanto, mesmo após a cirurgia, os pacientes podem continuar a desenvolver pólipos no trato gastrointestinal remanescente, o que exige vigilância contínua e, em alguns casos, o uso de medicamentos de quimioprevenção para retardar a progressão da doença e adiar a necessidade de cirurgias adicionais (KEMP BOHAN et al., 2021). A FAP também pode estar associada a outras condições extraintestinais, como tumores desmóides, osteomas e hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, exigindo uma abordagem abrangente e multidisciplinar para o manejo.

3.2 Testes Genéticos

Os testes de painel genético múltiplo baseados em Sequenciamento de Nova Geração (NGS) têm melhorado significativamente as taxas de detecção de mutações deletérias e oferecem uma avaliação de risco de câncer com boa relação custo-benefício para pacientes com câncer de mama que apresentam características clínicas de síndrome de câncer hereditário (SHIN et al., 2020). Esses testes estão gradualmente substituindo os testes de gene único para pacientes com suspeita de síndromes de câncer hereditário, possibilitando esforços mais eficazes na prevenção primária e secundária (POLLARD et al., 2020).

O teste de painel multigênico (MPT) é particularmente eficaz na detecção de variantes patogênicas da linha germinativa em genes associados a síndromes tumorais hereditárias. No entanto, em alguns casos, podem ser necessárias ferramentas adicionais, como a Análise de Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Multiplex (MLPA) ou resequenciamento direcionado, para uma análise mais detalhada (IWAIZUMI et al., 2019). Estes testes permitem a identificação de variantes em regiões genéticas menos estudadas, aprimorando a compreensão da predisposição ao câncer (BILYALOV et al., 2023).

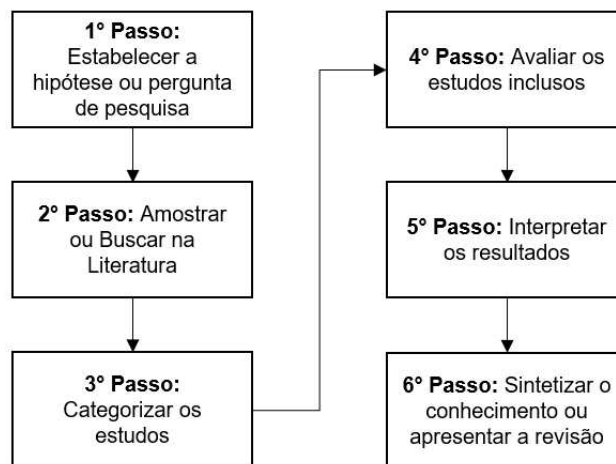
Quando um indivíduo apresenta um fenótipo típico de uma síndrome tumoral hereditária, mas não é identificada nenhuma variante patogênica através do painel multigênico, o resequenciamento direcionado pode ser necessário para confirmar o diagnóstico (IWAIZUMI et al., 2019). Além disso, o MLPA é crucial para a detecção de inserções ou deleções longas em síndromes tumorais hereditárias.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

De acordo com Ferrari (2015, p. 331), a revisão narrativa é definida como “uma síntese da literatura publicada que descreve seu estado da arte atual, útil para projetar estudos ou desenvolver diretrizes práticas”. Esse tipo de revisão possui uma função vital ao estabelecer pontes entre artigos dispersos sobre um tema e leitores que não dispõem de tempo ou recursos para localizá-los (BAUMEISTER; LEARY, 1997). Portanto, consiste em uma ferramenta útil para abordar questões mais amplas e abstratas. Tendo em vista os objetivos deste trabalho, optou-se pelo uso da revisão narrativa, também conhecida como revisão tradicional da literatura (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007), pois a mesma consiste num processo iterativo, não estruturado e multifacetado, envolvendo vários atores para orientar e apoiar o pesquisador iniciante (JUNTUNEN; LEHENKARI, 2021). Frente a diversidade metodológica possível devido ao caráter não estruturado da revisão narrativa, optou-se por elaborar uma adaptação (Figura 1) à metodologia de revisão integrativa proposta por Mendes, Silveira e Galvão (2008) a fim de utilizá-la como guia metodológico para a realização do presente estudo.

Figura 1 – Diagrama/Fluxograma metodologia de revisão



Fonte: Adaptado de Mendes, Silveira e Galvão (2008).

4.2 Identificação do tema e seleção da hipótese

A cuidadosa construção da pergunta de pesquisa é, normalmente, mais importante do que os resultados da pesquisa correspondente, uma vez que esses

resultados são consequência da pergunta de pesquisa inicialmente construída (SANTOS; GALVÃO, 2014). Dessa forma, a estratégia PICO, desenvolvida inicialmente para a pesquisa clínica, pode ser utilizada para construir a pergunta de pesquisa de diversas naturezas e para diversas finalidades (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

A estratégia PICO consiste em um acrônimo oriundo do inglês, onde os significados traduzidos correspondentes às letras são: “P” de paciente ou população, “I” de intervenção, “C” de comparação ou controle e “O” *outcome* (desfecho clínico) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007; SANTOS; GALVÃO, 2014).

O efeito da aplicação da estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa, não apenas viabiliza a recuperação da melhor evidência (SANTOS; GALVÃO, 2014), como facilita a determinação de termos descritores. Outro aspecto positivo da aplicação dessa estratégia é o favorecimento da delimitação do escopo de pesquisa, dessa forma, reduzindo a realização de buscas desnecessárias (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Após uma leitura preliminar e exploratória da literatura, optou-se por aplicar a estratégia PICO para determinar a pergunta de pesquisa que irá nortear o direcionamento da revisão narrativa da literatura. A partir da síntese dos acrônios (Quadro 1), pode-se construir a seguinte pergunta norteadora: “Quais são os principais desafios identificados na literatura sobre o diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias utilizando testes genéticos na população brasileira?”

Quadro 1 – Aplicação da estratégia PICO

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	DESCRIÇÃO
P	Paciente/problema	Pacientes brasileiros com suspeita de síndromes neoplásicas hereditárias
I	Intervenção	Diagnóstico por meio de testes genéticos
C	Comparação	Não aplicável diretamente (revisão narrativa)
O	<i>Outcome</i> /desfecho	Identificação dos principais desafios e obstáculos no diagnóstico de síndromes hereditárias e estratégias para superar esses desafios

Fonte: Autoria própria (2024)

4.3 Amostragem ou busca na literatura

Com o objetivo de responder a pergunta de pesquisa construída na subseção anterior, as bases de dados selecionadas para a busca na literatura foram: *Academic Search Premier* (ASP), *Cochrane Clinical Answers* (CCAs), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Embase*, Literatura Lationo-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *PubMed Central* (PMC), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *Scopus*.

A seleção das bases de dados ocorreu em razão da necessidade de uma abordagem multifacetada de investigação sob a produção científica na área da saúde em bases de dados médicas e biomédicas (CCAs, CDSR, CENTRAL, *Embase*, LILACS, MEDLINE, PMC) ou em bases de dados abrangentes (ASP, SCIELO, *Scopus*). As bases de dados e publicações de acesso restrito foram acessadas através do acesso da Comunidade Acadêmica Federada (CAFè) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) disponível no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Para determinar os descritores controlados de pesquisa, foram efetuadas consultas aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao *Medical Subject Headings* (MeSH). Em ambos os vocabulários dinâmicos, encontram-se os seguintes descritores: Síndromes neoplásicas hereditárias; Brasil; Teste genéticos, bem como seus correspondentes em espanhol (*Síndromes neoplásicos hereditários; Brasil; Pruebas genéticas*) e inglês (*Neoplastic Syndromes, Hereditary; Brazil; Genetic testing*). A construção dos termos de pesquisa a partir dos descritores controlados utilizou os operadores booleanos “AND” e “OR” conforme as exigências dos vários mecanismos de pesquisa.

Para a seleção dos artigos encontrados, os critérios de inclusão utilizados foram: (i) Abordar a temática do câncer hereditário no Brasil; (ii) Possuir acesso gratuito (*open access*) ou via acesso CAFè ao texto completo; (iii) Possuir o idioma do texto em português, espanhol ou inglês; (iv) Ter sido publicado entre janeiro de 2019 e maio de 2024. Para o mesmo fim, os critérios de exclusão foram: (i) Ser uma duplicata; (ii) Não possuir título alinhado ao tema; (iii) Não possuir o formato de artigo; (iii) Não possuir resumo alinhado ao tema; (iv) Consistir em uma revisão ou meta-análise; (v) Possuir o texto completo plenamente inacessível.

Quadro 2 – Resultados da estratégia de busca

FONTE	TERMO DE PESQUISA	RESULTADOS
BVS/LILACS	<i>(Neoplastic Syndromes, Hereditary) AND (Brazil) AND (Genetic Testing)</i>	0
	<i>(Síndromes Neoplásicos Hereditarios) AND (Brasil) AND (Pruebas Genéticas)</i>	0
	<i>(Síndromes Neoplásicas Hereditárias) AND (Brasil) AND (Testes Genéticos)</i>	0
BVS/MEDLINE	<i>(Neoplastic Syndromes, Hereditary) AND (Brazil) AND (Genetic Testing)</i>	2
	<i>Síndromes Neoplásicos Hereditarios) AND (Brasil) AND (Pruebas Genéticas)</i>	1
	<i>(Síndromes Neoplásicas Hereditárias) AND (Brasil) AND (Testes Genéticos)</i>	1
Cochrane Library (CDSR/CENTRAL/CCAs)	<i>"Neoplastic Syndromes, Hereditary" AND "Brazil" AND "Genetic testing"</i>	0
EBSCOhost/ASP	<i>"Neoplastic Syndromes, Hereditary" AND "Brazil" AND "Genetic testing"</i>	6
EBSCOhost/MEDLINE	<i>"Neoplastic Syndromes, Hereditary" AND "Brazil" AND "Genetic testing"</i>	3
EMBASE	<i>('neoplastic syndromes, hereditary'/exp OR 'neoplastic syndromes, hereditary') AND ('brazil'/exp OR 'brazil') AND ('genetic testing'/exp OR 'genetic testing') AND [2019-2024]/py</i>	78
NIH/PMC	<i>"Neoplastic Syndromes, Hereditary" AND "Brazil" AND "Genetic testing"</i>	8
PUBMED/MEDLINE	<i>((Neoplastic Syndromes, Hereditary) AND (Brazil)) AND (Genetic Testing)</i>	23
SCIELO	<i>"Neoplastic Syndromes, Hereditary" AND "Brazil" AND "Genetic testing"</i>	0
	<i>"Síndromes Neoplásicos Hereditarios" AND "Brasil" AND "Pruebas Genéticas"</i>	0
	<i>"Síndromes Neoplásicas Hereditárias" AND "Brasil" AND "Testes Genéticos"</i>	0
SCOPUS	<i>"Neoplastic Syndromes, Hereditary" AND "Brazil" AND "Genetic testing"</i>	2
Total		124

Fonte: Autoria própria (2024)

4.4 Definição das informações a serem extraídas das publicações selecionadas

Para efetuar a extração de dados das publicações, foram adaptados dois instrumentos de extração de dados de publicações de forma sistematizada para esta pesquisa. O instrumento de extração de dados A (ANEXO A) (URSI; GAVÃO, 2006) é composto por 8 itens, contendo questões abertas ou fechadas: 1. Identificação; 2. Instituição; 3. Tipo de publicação; 4. Características metodológicas do estudo; 5. Resultados; 6. Análise; 7. Implicações e 8. Nível de evidência. O instrumento de extração de dados B (ANEXO B) (URSI, 2005; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010)

consiste na concatenação das informações extraídas pelo instrumento de extração de dados A organizados em quadros. Como apresentado anteriormente, a busca nas bases de dados ocorreu de janeiro de 2019 a maio de 2024 e os dados foram depositados em planilhas eletrônicas.

4.5 Avaliação dos estudos quanto ao nível de evidência

Os níveis de evidência propostos por Fineout-Overholt et al. (2010) têm como objetivo facilitar a revisão eficiente de evidências para questões clínicas (LEVIN, 2014). Essa classificação possui sete níveis de evidência baseados no design do estudo e é utilizada para avaliar a força das evidências encontradas. Em outras palavras, quanto menor o nível de evidência, maior a força da evidência. Nesse contexto, os níveis de evidência fornecem uma ferramenta crucial para avaliar criticamente a qualidade das evidências encontradas, ajudando a responder perguntas de pesquisa com maior precisão e confiabilidade.

Quadro 3 – Níveis de evidência segundo Fineout-Overholt et al. (2010)

TIPO DE EVIDÊNCIA	DESCRIÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Revisão sistemática ou meta análise	Evidência proveniente de uma revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundas de diretrizes baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos a controlados;	Nível I
Estudo randomizado controlado	Evidência obtida de pelo menos um ensaio clínico com aleatorização, controlado e bem delineado;	Nível II
Estudo controlado com randomização	Evidência proveniente de um estudo bem desenhado e controlado sem aleatorização;	Nível III
Estudo caso-controle ou estudo de coorte	Evidência proveniente de um estudo com desenho de caso-controle ou coorte;	Nível IV
Revisão sistemática de estudos qualitativos ou descritivos	Evidência proveniente de uma revisão sistemática de estudos qualitativos e descritivos;	Nível V
Estudo qualitativos e descritivos	Evidência de um único estudo descritivo ou qualitativo;	Nível VI
Opinião ou consenso	Evidência proveniente da opinião de autoridades e/ ou relatórios de comissões de especialistas/peritos.	Nível VII

Fonte: Fineout-Overholt et al. (2010).

4.6 Interpretação dos resultados

Para a interpretação dos resultados evidenciados a partir da análise das publicações, foram criadas categorias temáticas. Para tanto, foi utilizado o instrumento de extração de dados B (ANEXO B) (URSI, 2005; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010), que contemplou os seguintes aspectos: título da pesquisa, nome dos autores, tipo de pesquisa, detalhamento metodológico, detalhamento amostral e conclusões.

4.7 Apresentação da revisão/síntese do conhecimento

De forma descritiva, esta revisão apresenta os principais resultados e sintetiza as informações obtidas das publicações incluídas, organizadas conforme as temáticas previamente estabelecidas. A discussão será conduzida através de categorias temáticas (A, B, C), visando proporcionar ao leitor um entendimento abrangente sobre o panorama dos testes genéticos para síndromes neoplásicas hereditárias. Na Categoria A serão abordados os desafios técnico-científicos associados ao rastreamento de síndromes neoplásicas hereditárias, na Categoria B as barreiras econômicas, sociais, culturais ou logísticas que impactam o acesso aos testes genéticos. E por fim, na Categoria C serão discutidas algumas das estratégias e recomendações propostas para superar esses desafios, visando melhorar a implementação e o aproveitamento dessas tecnologias na prática clínica e no manejo das síndromes hereditárias relacionadas ao câncer.

5 RESULTADOS

A busca na base de dados ASP resultou em 6 publicações, das quais, 5 publicações foram descartadas (1 duplicata, 3 títulos e 1 revisão) e 1 foram pré-selecionadas para serem analisadas na íntegra.

A busca na base de dados EMBASE resultou em 78 publicações, das quais, 64 publicações foram descartadas (13 duplicatas, 30 títulos, 3 não artigos, 7 resumos, 2 revisões, 9 não acessíveis) e 14 foram pré-selecionadas para serem analisadas na íntegra.

A busca na base de dados MEDLINE resultou em 30 publicações, das quais, 25 publicações foram descartadas (12 duplicatas, 12 títulos, 1 revisão) e 5 foram pré-selecionadas para serem analisadas na íntegra.

A busca na base de dados PMC resultou em 8 publicações, das quais, 6 publicações foram descartadas (3 duplicatas, 1 título, 2 resumos) e 2 foram pré-selecionadas para serem analisadas na íntegra.

A busca na base de dados SCOPUS resultou em 2 publicações, das quais, 2 publicações foram descartadas (2 duplicatas) e 0 foram pré-selecionadas para serem analisadas na íntegra.

Nas bases CCAs/CDSR/CENTRAL, LILACS e SCIELO, não foram encontrados resultados.

Quadro 4 – Resultados de buscas por base de dados

BASE DE DADOS	ENCONTRADOS	EXCLUÍDOS	INCLUSOS
ASP	6	5	1
CCAs/CDSR/CENTRAL	0	0	0
EMBASE	78	64	14
LILACS	0	0	0
MEDLINE	30	25	5
PMC	8	6	2
SCIELO	0	0	0
SCOPUS	2	2	0
Total	124	102	22

Fonte: Autoria própria (2024)

Após a pré-seleção de 22 publicações para a realização de uma leitura integral, 1 publicações foram excluídas por não atenderem os objetivos desta revisão narrativa da literatura. Conseqüentemente, 21 publicações foram inclusas. Por fim, foi utilizado o *Methodi Ordinatio*, uma metodologia de organização e priorização de artigos científicos que tem como objetivo facilitar a seleção e análise de pesquisas de

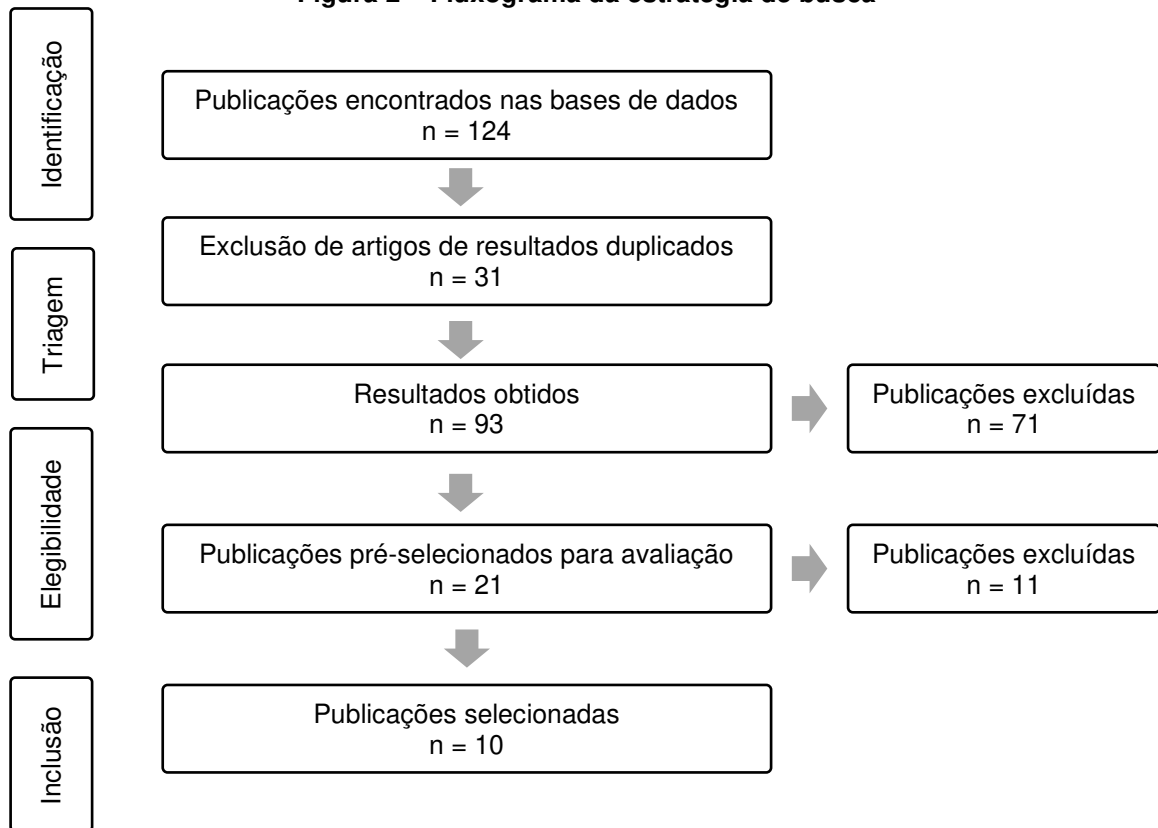
alta relevância (PAGANI; KOVALESKI; RESENDE, 2015) para a seleção dos top 10 artigo de maior índice *InOrdinatio* (equação 1). A estratégia de busca utilizadas nas bases de dados foram apresentadas conforme as orientações pelo grupo PRISMA. O PRISMA tem como objetivo auxiliar os autores a efetuar melhorias no relato de revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER et al., 2009). No entanto, o fluxograma de quatro fases (Figura 2) pertencente ao PRISMA foi adaptador para esta revisão a fim de proporcionar uma macrovisão acerca da seleção das publicações.

Equação 1 – Índice InOrdinatio

$$InOrdinatio = \left(\frac{IF}{1000} \right) + \alpha * [10 - (Ano_{atual} - Ano_{estudo})] + \sum C_i \quad (1)$$

Fonte: Adaptado de Pagani, Kovaleski e Resende (2015)

Figura 2 – Fluxograma da estratégia de busca



Fonte: Autoria própria (2024)

A seguir será apresentado um panorama geral (Quadro 5) das 10 publicações pré-selecionadas. As publicações foram organizadas em decrescente do índice *InOrdinatio*. Foram identificadas 5 publicações na base de dados EMBASE, 3 publicações na base de dados MEDLINE e 1 publicação nas bases de dados PMC e ASP.

Quadro 5 – Classificação das publicações em categorias temáticas

Nº	Ano País Idioma	Título	Periódico	Base de Dados	Delineamento da pesquisa	Nível de Evidência	Categoria Temática
1	2019 Brasil Inglês	Mutation screening of TP53, CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil	Breast Cancer	EMBASE	Estudo observacional retrospectivo	IV	A, B e C
2	2019 Brasil Inglês	Clinical spectrum of Li-Fraumeni syndrome/Li-Fraumeni-like syndrome in Brazilian individuals with the TP53 p.R337H mutation	The Journal of Steroid Biochemistry and molecular biology	EMBASE	Estudo observacional retrospectivo	IV	C
3	2019 Uruguai Inglês	A snapshot of current genetic testing practice in Lynch syndrome: The results of a representative survey of 33 Latin American existing centres/registries	European Journal of Cancer	MEDLINE	Estudo observacional transversal	VI	B e C
4	2019 Brasil Inglês	BAP1 tumor predisposition syndrome case report: pathological and clinical aspects of BAP1-inactivated melanocytic tumors (BIMTs), including dermoscopy and confocal microscopy	BMC Cancer	PMC	Relato de caso observacional	VI	A
5	2020 Brasil Inglês	Clinical and Molecular Assessment of Patients with Lynch Syndrome and Sarcomas Underpinning the Association with MSH2 Germline Pathogenic Variants.	Cancers	ASP	Estudo observacional retrospectivo	IV	A
6	2020 Brasil Inglês	Cancer-related worry and risk perception in Brazilian individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer	Genetics and Molecular Biology	EMBASE	Estudo observacional transversal	VI	B
7	2021 Brasil Inglês	Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis	PloS One	EMBASE	Estudo observacional retrospectivo	IV	A
8	2020 Brasil Inglês	Genetic cancer risk assessment: A screenshot of the psychosocial profile of women at risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome	Pycho-Oncology	MEDLINE	Estudo observacional transversal	VI	B
9	2021 Brasil Inglês	Economic Modelling of Screen-and-Treat Strategies for Brazilian Women at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer	Applied Health Economics and Health Policy	EMBASE	Não se enquadra	n/a	B e C
10	2021 Brasil Inglês	Identification of the TP53 p.R337H Variant in Tumor Genomic Profiling Should Prompt Consideration of Germline Testing for Li-Fraumeni Syndrome	JCO Global Oncology	MEDLINE	Estudo de observacional retrospectivo	IV	A

Nota: A. Desafios técnicos ou científicos; B. Barreiras econômicas, sociais, culturais ou logísticas e C. Estratégias de superação ou recomendações propostas. **Fonte: Autoria própria (2024)**

Foram identificados estudos nos seguintes periódicos: Applied Health Economics and Health Policy, BMC Cancer, Breast Cancer, Cancers, European Journal of Cancer, Genetics and Molecular Biology, JCO Global Oncology, PloS One, Psycho-Oncology e The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. Quanto às bases de dados, encontramos estudos na ASP (1), EMBASE (5), MEDLINE (3) e PMC (1).

Quanto à tendência anual dos estudos selecionados, utilizando um $\alpha = 10$ (Equação 1), observou-se que o estudo mais antigo foi publicado em 2019 e o mais recente em 2021. Dos estudos identificados, 9 foram conduzidos no Brasil, 1 no Uruguai, e todos foram publicados em inglês.

Em relação à metodologia, identificamos 5 estudos observacionais retrospectivos, 3 estudos observacionais transversais, 1 relato de caso observacional e 1 estudo que não se enquadra em nenhuma classificação específica. Segundo a classificação de Melnyk e Fineout-Overholt (2010), 5 estudos apresentaram nível de evidência IV, 4 estudos nível VI, e 1 estudo não se enquadrava em nenhum nível de evidência definido. O predomínio de estudos observacionais e qualitativos/descritivos pode ser atribuído à estratégia de busca utilizada. Após a revisão completa e coleta de dados, emergiram as seguintes categorias temáticas: A) Desafios técnicos ou científicos; B) Barreiras econômicas, sociais, culturais ou logísticas; e C) Estratégias de superação ou recomendações propostas.

A categoria A incluiu 5 estudos (estudos 1, 4, 5, 7 e 10), que discutem desafios técnicos ou científicos no rastreamento de síndromes neoplásicas hereditárias. A categoria B foi composta por 5 estudos (estudos 1, 3, 6, 8 e 9), que abordam as barreiras econômicas, sociais, culturais ou logísticas relacionadas ao acesso a testes genéticos para neoplasias no Brasil. Por fim, a categoria C incluiu 4 estudos (estudos 1, 2, 3 e 9), que exploram estratégias de superação ou recomendações para o rastreamento de síndromes neoplásicas hereditárias.

A seguir, os resultados dessas categorias serão apresentados, discutidos e analisados à luz da literatura relevante.

6 DISCUSSÃO

6.1 Desafios técnicos ou científicos no diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias na população brasileira

O diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias, desde as mais prevalentes, como a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC) (CIPRIANO et al., 2019; CAMPACCI et al., 2020; PALMERO et al., 2020; SANDOVAL et al., 2021; SIMOES CORREA-GALENDI et al., 2021), Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) (FERREIRA et al.; 2019; SANDOVAL et al., 2021) e Síndrome de Lynch (LS) (DELLA VALLE et al., 2019; DE ANGELIS DE CARVALHO et al., 2020), até casos mais raros, como a síndrome de predisposição tumoral da proteína associada ao BRCA1 (BAP1) (SOARES DE SÁ et al., 2020), apresenta desafios técnicos e científicos significativos.

Apesar da identificação de um forte histórico familiar, Cipriano et al. (2019) verificaram que apenas 27,3% (24/88) dos pacientes de alto risco para HBOC apresentaram mutações patogênicas nos genes BRCA, mesmo entre aqueles com histórico de câncer de mama e câncer de intestino, como observado em um paciente que foi diagnosticado com câncer de mama bilateral aos 45 anos, sem cumprir os critérios para LFS de acordo com as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (CIPRIANO et al., 2019).

A variação na porcentagem de mutações patogênicas nos genes BRCA1/2 pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo o número de pacientes estudados, os critérios de seleção utilizados e as diferentes regiões do país. Além disso, muitos estudos não rastreiam todas as regiões codificantes desses genes, o que pode influenciar os resultados (CIPRIANO et al., 2019). A miscigenação elevada na população brasileira também pode resultar em divergências na prevalência de mutações patogênicas em pacientes BRCA-positivos em comparação com estudos realizados em outras regiões (CIPRIANO et al., 2019).

No espectro da LFS, embora o câncer de mama seja uma condição relacionada, não há a mesma atenção especial para casos de câncer de mama masculino como há para a síndrome HBOC (BENSON et al., 2011). As três mutações mais frequentes no gene CHEK2, por exemplo, não foram encontradas em rastreamentos de pacientes com alto risco para HBOC, corroborando dados de outras

regiões do Brasil que sugerem um perfil mutacional distinto devido ao alto grau de miscigenação (FELIX et al., 2014).

A taxa de detecção de variantes patogênicas (PVs) acionáveis varia amplamente com base na população estudada e na abordagem de teste genético utilizada, que pode incluir desde a análise de gene único até o teste de painel multigênico (SADOVAL et al., 2021). No Brasil e em outros países latino-americanos, há poucos estudos com caracterização da linha germinativa do câncer de mama por testes de painel multigênico (SADOVAL et al., 2021). Além disso, as abordagens de sequenciamento de nova geração (NGS) podem ter limitações na detecção de variações no número de cópias (CNVs) (SADOVAL et al., 2021).

Finalmente, a alta prevalência de LFS devido à mutação TP53 p.R337H levanta questões sobre a justificativa do rastreamento de rotina para mulheres com câncer de mama, mesmo na ausência de critérios de Chompret. Estes desafios ilustram a complexidade e a necessidade de abordagens diversificadas e específicas ao contexto regional para o diagnóstico preciso de síndromes hereditárias.

6.2 Barreiras econômicas, sociais, culturais ou logísticas enfrentadas pelos pacientes brasileiros no acesso aos testes genéticos

Os desafios enfrentados para o acesso aos testes genéticos para síndromes neoplásicas hereditárias, como a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) e a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC), são amplos e multifacetados, abrangendo barreiras econômicas, sociais, culturais e logísticas.

A identificação de portadores de LFS na América Latina é dificultada pela limitada disponibilidade de programas de avaliação de risco e serviços de testes genéticos (PALMERO et al., 2018; DELLA VALLE et al., 2019). No Brasil, especificamente, a maioria da população depende do sistema público de saúde, que não oferece testes genéticos para câncer, sendo essa uma das principais barreiras econômicas ao acesso (DELLA VALLE et al., 2019). A falta de cobertura de seguros de saúde para esses testes, que são frequentemente caros, agrava ainda mais a situação.

Culturalmente, o conhecimento sobre os riscos genéticos e a importância do aconselhamento genético é limitado entre a população geral. Muitas pessoas associam a ocorrência de câncer em suas famílias a fatores como azar ou vontade divina, e uma parte significativa desconhece a possibilidade de testes genéticos para

predisposição ao câncer (PALMERO et al., 2020). Além disso, níveis elevados de ansiedade relacionada a percepções irreais de risco podem levar ao abandono do tratamento ou a intervenções desnecessárias (PALMERO et al., 2020).

Socialmente, há um déficit de profissionais de saúde adequadamente treinados para realizar a avaliação de risco de síndromes hereditárias, refletido na escassez de treinamentos em genética humana e médica na América Latina (DELLA VALLE et al., 2019). Além disso, conflitos familiares podem dificultar o processo de aconselhamento genético, pois informações sobre riscos, prevenção e resultados dos testes podem não ser compartilhadas entre parentes (CAMPACCI et al., 2020; SIMOES CORREA-GALENDI, 2021).

Logisticamente, os testes genéticos estão predominantemente disponíveis em hospitais universitários terciários localizados em grandes centros urbanos, deixando muitas áreas rurais e periféricas sem acesso adequado a esses serviços (PALMERO et al., 2020). A inconsistência na triagem de síndromes hereditárias e a limitação das redes estruturadas de aconselhamento genético contribuem para a desigualdade no acesso aos testes genéticos (DELLA VALLE et al., 2019).

Finalmente, a diversidade cultural, religiosa e econômica da população brasileira afeta a compreensão e aceitação do processo de aconselhamento genético, criando barreiras adicionais para o acesso e efetividade dos serviços de saúde voltados para síndromes neoplásicas hereditárias (PALMERO et al., 2020). A alta miscigenação na população pode resultar em perfis mutacionais distintos, complicando ainda mais a identificação de mutações patogênicas (CIPRIANO et al., 2019).

Essas barreiras econômicas, sociais, culturais e logísticas ilustram a complexidade do cenário de saúde pública no Brasil e na América Latina, destacando a necessidade urgente de políticas de saúde mais inclusivas e de programas de educação e treinamento em genética médica.

6.3 Estratégias de superação ou recomendações propostas na literatura

Para facilitar o acesso aos testes genéticos e resolver algumas das barreiras econômicas, sociais, culturais e logísticas previamente discutidas, diversas estratégias podem ser implementadas. Uma das estratégias mais eficazes é a triagem de mutações frequentes. No Brasil, as mutações BRCA1 c.3331_3334delCAAG e c.5266dupC são as mais comuns. Sugerir que essas mutações sejam rastreadas

inicialmente pode ser uma abordagem custo-efetiva, especialmente quando a análise completa dos genes BRCA não é viável (CIPRIANO et al., 2019). Além disso, a inclusão do rastreamento da mutação TP53 p.R337H juntamente com os genes BRCA1/2 pode prevenir sub-diagnósticos e aconselhamentos genéticos inadequados (CURY; FERRAZ; SILVA, 2014; ANDRADE et al., 2016).

Modelos de custo-efetividade também desempenham um papel crucial. Por exemplo, a implementação de modelos de Markov para estratégias de triagem e tratamento revelou uma relação custo-efetividade incremental de R\$ 910 por caso de câncer evitado, orientando a alocação de recursos e justificando investimentos em triagem genética (SIMOES CORREA-GALENDI, 2021).

Desde 2005, atividades têm sido iniciadas em alguns países da América do Sul para estimular a pesquisa, desenvolver redes e ministrar treinamento em genética. A expansão dessas atividades para outros países da América Latina pode reforçar a capacidade regional (DELLA VALLE et al., 2019). Essas iniciativas ajudam a superar a falta de profissionais treinados e a criar uma infraestrutura robusta para testes genéticos.

Os serviços de aconselhamento genético desempenham um papel essencial na gestão do risco de câncer hereditário. Aconselhamentos que incluem históricos médicos e familiares, análise de pedigrees e determinação de estimativas de risco têm demonstrado aumentar a compreensão e aceitação do risco, além de melhorar a adesão a diretrizes de rastreamento e prevenção (PALMERO et al., 2020). Além disso, campanhas educativas podem ajudar a aumentar a conscientização sobre a disponibilidade e os benefícios dos testes genéticos, especialmente em populações heterogêneas como a brasileira (PALMERO et al., 2020).

A triagem baseada no histórico familiar é uma metodologia eficaz. Critérios clínicos baseados no histórico familiar têm sido utilizados para identificar famílias com risco aumentado para LFS, sugerindo que o teste para mutação TP53 seja realizado nesses casos (FERREIRA et al., 2019).

A detecção de variantes patogênicas em genes de reparo de incompatibilidade (MMR) é essencial para a gestão e vigilância de pacientes com LFS e seus familiares. A adoção de tecnologias de sequenciamento de próxima geração (NGS) pode melhorar a precisão dos testes (DELLA VALLE et al., 2019).

Conhecer o perfil mutacional de diferentes regiões do país pode contribuir para definir estratégias mais custo-efetivas para a identificação, prevenção e tratamento de HBOC (CIPRIANO et al., 2019).

Estas estratégias integradas podem facilitar o acesso aos testes genéticos e resolver barreiras econômicas, sociais, culturais e logísticas. A implementação de triagens direcionadas, modelos de custo-efetividade, desenvolvimento de redes de pesquisa e treinamento, educação pública e uso de tecnologias avançadas são passos cruciais para melhorar a detecção precoce e a gestão de síndromes neoplásicas hereditárias no Brasil e na América Latina. Essas iniciativas não apenas melhorarão o diagnóstico e o tratamento, mas também terão um impacto significativo na prevenção de câncer, salvando inúmeras vidas e reduzindo a carga econômica sobre os sistemas de saúde.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos desafios no diagnóstico de síndromes neoplásicas hereditárias por meio de testes genéticos no Brasil, esta revisão destaca a complexidade e as barreiras significativas que influenciam esse campo crucial da saúde. As conclusões respondem diretamente à pergunta de pesquisa ao fornecer uma visão abrangente dos obstáculos enfrentados no cenário brasileiro, sublinhando a necessidade urgente de políticas de saúde mais inclusivas e de estratégias adaptadas para melhorar o acesso equitativo aos testes genéticos e ao aconselhamento genético. Este trabalho não apenas destaca a importância crítica de melhorar o acesso aos serviços genéticos, mas também sugere áreas promissoras para futuras pesquisas, incluindo estratégias de triagem mais eficazes, impacto das mutações genéticas em populações miscigenadas, desenvolvimento de modelos de custo-efetividade específicos e adoção de novas tecnologias de sequenciamento para melhorar a precisão diagnóstica e a gestão das síndromes neoplásicas hereditárias.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Kelvin C. et al. Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the TP53 p. R337H mutation. **Genetics and molecular biology**, v. 39, p. 199-202, 2016.
- BENSON, Al B. et al. Clinical practice guidelines in oncology. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 9, n. 11, p. 1238-1289, 2011.
- BILYALOV, Airat et al. Novel Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Syndromes in a Highly Heterogeneous Cohort of Patients: Insights from Multigene Analysis. **Cancers**, v. 16, n. 1, p. 85, 2023.
- CAMPACCI, Natalia et al. Genetic cancer risk assessment: A screenshot of the psychosocial profile of women at risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome. **Psycho-Oncology**, v. 29, n. 4, p. 681-687, 2020.
- CAPASSO, Ilaria et al. Lynch Syndrome and Gynecologic tumors: incidence, Prophylaxis, and management of patients with Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 5, p. 1400, 2023.
- CERRETELLI, Guia et al. Molecular pathology of Lynch syndrome. **The Journal of pathology**, v. 250, n. 5, p. 518-531, 2020.
- CIPRIANO, Nilson Moreira et al. Mutation screening of TP53, CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. **Breast Cancer**, v. 26, p. 397-405, 2019.
- COLEMAN, William B.; TSONGALIS, Gregory J. Multiple mechanisms account for genomic instability and molecular mutation in neoplastic transformation. **Clinical chemistry**, v. 41, n. 5, p. 644-657, 1995.
- CRUZ-CORREA, Marcia et al. Clinical cancer genetics disparities among Latinos. **Journal of genetic counseling**, v. 26, n. 3, p. 379-386, 2017.
- CURY, Nathalia M.; FERRAZ, Victor EF; SILVA, Wilson A. TP53 p. R337H prevalence in a series of Brazilian hereditary breast cancer families. **Hereditary cancer in clinical practice**, v. 12, p. 1-8, 2014.
- DE ANGELIS DE CARVALHO, Nathália et al. Clinical and molecular assessment of patients with Lynch syndrome and sarcomas underpinning the association with MSH2 germline pathogenic variants. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1848, 2020.
- DE SOUZA TIMOTEO, Ana Rafaela et al. A portrait of germline mutation in Brazilian at-risk for hereditary breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 172, p. 637-646, 2018.

DELLA VALLE, Adriana et al. A snapshot of current genetic testing practice in Lynch syndrome: The results of a representative survey of 33 Latin American existing centres/registries. **European Journal of Cancer**, v. 119, p. 112-121, 2019.

EDWARDS, Penelope; MONAHAN, Kevin J. Diagnosis and management of Lynch syndrome. **Frontline Gastroenterology**, v. 13, n. e1, p. e80-e87, 2022.

FELIX, Gabriela ES et al. Germline mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian Population. **Human genome variation**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2014.

FERRARI, Rossella. Writing narrative style literature reviews. **Medical writing**, v. 24, n. 4, p. 230-235, 2015.

FERREIRA, Amanda Meneses et al. Clinical spectrum of Li-Fraumeni syndrome/Li-Fraumeni-like syndrome in Brazilian individuals with the TP53 p. R337H mutation. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 190, p. 250-255, 2019.

FINEOUT-OVERHOLT, Ellen et al. Evidence-based practice step by step: critical appraisal of the evidence: part I. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 110, n. 7, p. 47-52, 2010.

FREBOURG, Thierry et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 10, p. 1379-1386, 2020.

GOMES, Pedro et al. Family adjustment to hereditary cancer syndromes: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1603, 2022.

HYER, Warren et al. Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 68, n. 3, p. 428-441, 2019.

IWAIZUMI, Moriya et al. Clinical utility of multigene panel testing for diagnosis of hereditary tumor syndromes. **Annals of Oncology**, v. 30, p. vi88, 2019.

JUNTUNEN, Mari; LEHENKARI, Mirjam. A narrative literature review process for an academic business research thesis. **Studies in higher education**, v. 46, n. 2, p. 330-342, 2021.

KEMP BOHAN, Phillip M. et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. **Familial cancer**, v. 20, p. 23-33, 2021.

KOZAK, Vanessa Nascimento et al. When guidelines face reality—Lynch syndrome screening in the setting of public health system in a developing country. **Journal of Community Genetics**, v. 13, n. 1, p. 19-29, 2022.

LEVIN, Rona F. Qualitative and Quantitative Evidence Hierarchies: Mixing Oranges and Apples. **Research and Theory for Nursing Practice**, v. 28, n. 2, p. 110-112, 2014.

MARMOLEJO, David Humberto et al. Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. **European Journal of Medical Genetics**, v. 64, n. 12, p. 104350, 2021.

MELNYK, Bernadette Mazurek; FINEOUT-OVERHOLT, Ellen. **Evidence-based practice in nursing & healthcare: A guide to best practice**. Lippincott Williams & Wilkins, 2022.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas G.; PRISMA GROUP, T. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

PAGANI, Regina Negri; KOVALESKI, João Luiz; RESENDE, Luis Mauricio. Methodi Ordinatio: a proposed methodology to select and rank relevant scientific papers encompassing the impact factor, number of citation, and year of publication. **Scientometrics**, v. 105, p. 2109-2135, 2015.

PALMERO, Edenir Inêz et al. Cancer-related worry and risk perception in Brazilian individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer. **Genetics and molecular biology**, v. 43, p. e20190097, 2020.

PALMERO, Edenir Inêz et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA 2 in Brazil. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 9188, 2018.

PESSANHA, Raphael Manhaes et al. Use of family history taking for hereditary neoplastic syndromes screening in primary health care: a systematic review protocol. **PloS one**, v. 17, n. 7, p. e0271286, 2022.

POLLARD, Samantha et al. Genetic testing for hereditary cancer syndromes: patient recommendations for improved risk communication. **Health Expectations**, v. 23, n. 4, p. 884-892, 2020.

SANDOVAL, Renata Lazari et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. **PloS One**, v. 16, n. 2, p. e0247363, 2021.

SANDOVAL, Renata Lazari et al. Identification of the TP53 p. R337H variant in tumor genomic profiling should prompt consideration of germline testing for Li-Fraumeni syndrome. **JCO Global Oncology**, v. 7, p. 1141-1150, 2021.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andruccioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.

SANTOS, M. A. R. C.; GALVÃO, Márcia Garcia Alves. A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. **Resid Pediatr**, v. 4, n. 2, p. 53-56, 2014.

SHIN, Hee-Chul et al. Detection of germline mutations in breast cancer patients with clinical features of hereditary cancer syndrome using a multi-gene panel test. **Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association**, v. 52, n. 3, p. 697-713, 2020.

SHORT, Emma et al. APC transcription studies and molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 1, p. 118-121, 2020.

SIMÕES CORREA-GALENDI, Julia et al. Economic modelling of screen-and-treat strategies for Brazilian women at risk of hereditary breast and ovarian cancer. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 19, p. 97-109, 2021.

SOARES DE SA, Bianca Costa et al. BAP1 tumor predisposition syndrome case report: pathological and clinical aspects of BAP1-inactivated melanocytic tumors (BIMTs), including dermoscopy and confocal microscopy. **BMC cancer**, v. 19, p. 1-8, 2019.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

SUZUKI, Okihide et al. Report of Multidisciplinary Treatment for Sisters with Li-Fraumeni Syndrome. **Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy**, v. 49, n. 13, p. 1947-1949, 2022.

SWAMINATHAN, Mahesh et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. **Molecular Case Studies**, v. 5, n. 1, p. a003210, 2019.

TARANNUM, Juveria et al. Reproductive factors and breast cancer risk. **International Journal of Medical Reviews**, v. 6, n. 2, p. 40-44, 2019.

URSI, Elizabeth Silva. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. 2005. Dissertação (Programa de Enfermagem Fundamental) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

URSI, Elizabeth Silva; GAVÃO, Cristina Maria. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, p. 124-131, 2006.

YAMAUCHI, Hideko; TAKEI, Junko. Management of hereditary breast and ovarian cancer. **International journal of clinical oncology**, v. 23, n. 1, p. 45-51, 2018.

YOSHIDA, Reiko. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. **Breast Cancer**, v. 28, n. 6, p. 1167-1180, 2021.

ZHU, Shengming et al. Mutation or not, what directly establishes a neoplastic state, namely cellular immortality and autonomy, still remains unknown and should be prioritized in our research. **Journal of Cancer**, v. 13, n. 9, p. 2810, 2022.

ANEXO A - Instrumento de extração de dados A

ANEXO A – Instrumento A para coleta de dados

1. Identificação	
Título do artigo:	
Título do periódico:	
Autor	Nome:
	Local de trabalho:
	Graduação:
País:	
Idioma:	
Ano de publicação:	
2. Instituição sede do estudo:	
3. Tipo de publicação:	
4. Característica metodológica do estudo:	
A. Tipo de publicação:	
◆ Pesquisa	
<input type="checkbox"/> Pesquisa quantitativa	
<input type="checkbox"/> Pesquisa experimental	
<input type="checkbox"/> Pesquisa quase-experimental	
<input type="checkbox"/> Pesquisa não experimental	
<input type="checkbox"/> Pesquisa Qualitativa	
◆ Não pesquisa	
<input type="checkbox"/> Revisão de Literatura	
<input type="checkbox"/> Relato de Experiência	
<input type="checkbox"/> Outros	
B. Objetivos ou questão de investigação:	
C. Amostra:	
◆ Seleção	
<input type="checkbox"/> Randômica	
<input type="checkbox"/> Conveniência	
<input type="checkbox"/> Outra	
◆ Tamanho (n)	
<input type="checkbox"/> Inicial	
<input type="checkbox"/> Final	
◆ Características	
Idade	
Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Raça	
Diagnóstico	
◆ Critério de inclusão/exclusão do sujeito:	
D. Tratamento dos dados:	

<p>E. Intervenções realizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Variável independente: ◆ Variável dependente: ◆ Grupo controle: ◆ Instrumento de medida: ◆ Duração do estudo: ◆ Métodos empregados para a mensuração da intervenção: 	
5. Resultados:	
<p>6. Análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Tratamento estatístico: ◆ Nível de significância: 	
<p>7. Implicações</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ As conclusões são justificadas com base nos resultados: ◆ Quais são as recomendações dos autores: 	
8. Nível de evidência:	

Fonte: Adaptado de Ursi (2005), Souza, Silva e Carvalho (2010)

ANEXO B - Instrumento de extração de dados B

ANEXO B – Instrumento B para coleta de dados

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de Publicação
Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral	Conclusões

Fonte: Adaptado de Ursi (2006)