

# Ferramentas de avaliação de risco para mutações nos genes BRCA1/2 e sua aplicabilidade no Brasil

<sup>1</sup>Vinícius Aguiar 

<sup>1</sup>Lucas de Souza Gonzaga  

<sup>1</sup>Fabrcio Vilhena de Castro Souza  

<sup>1</sup>Renan Rodrigues de Camargo  

<sup>1</sup>Heloisa Resende  

<sup>2</sup>Claudia Yamada Utagawa  

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. Centro Universitrio de Volta Redonda - UniFOA, Volta Redonda, RJ

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina. Centro Universitrio de Volta Redonda - UniFOA, Volta Redonda, RJ

## RESUMO

Aproximadamente 10% dos casos de cncer de mama e de ovrio so hereditrios, sendo que mutaes nos genes BRCA1/2 so responsveis por cerca de 45% desses casos. O diagnstico de cncer hereditrio impacta no seguimento, tratamento e prognstico da paciente e sua famlia. A realizao do teste molecular para deteco das mutaes requer o preenchimento dos critrios estabelecidos pela diretriz da Agncia Nacional de Saude Suplementar (ANS) no Brasil. Percebe-se, todavia, dificuldade no reconhecimento e encaminhamento das pacientes de risco para os servios especializados, devido a complexidade do preenchimento dos critrios e pelo desconhecimento por parte dos mdicos. A introduo de ferramentas de avaliao de risco para mutaes dos genes BRCA1/2 poderia auxiliar na identificao de portadoras. O objetivo do estudo foi comparar ferramentas para a triagem dessas pacientes, considerando se esses instrumentos contemplam os critrios da ANS, servindo de instrumento para indicao de testes genticos no Brasil. Trata-se de um estudo exploratrio, realizado a partir de um algoritmo para a comparao entre os critrios determinados pelas ferramentas e os estabelecidos pela ANS. As ferramentas selecionadas foram a Manchester Scoring System (MSS), Referral Screening Tool (RST), Ontario Family History Assessment Tool (Ontario-FHAT), Pedigree Assessment Tool (PAT), Tyrer-Cruzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool (IBIS) e a Seven-Question Family History Screening (FHS-7). A ferramenta RST aparece como a principal alternativa para ser utilizada no contexto brasileiro, visto que possibilita o preenchimento de um maior nmero de critrios da diretriz da ANS e apresenta maior facilidade para aplicao.

**Palavras-chave:** Selecionado: cncer de mama, sndrome hereditria de cncer de mama e ovrio, testes genticos, genes BRCA 1, genes BRCA2

---

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer (CA) de mama é a neoplasia de maior incidência na população feminina mundial e foi a principal causa de morte por câncer nesse grupo em 2020. Estima-se que o CA de mama é responsável por 11,7% do total de novos casos de câncer (SUNG et al., 2021). No Brasil, foram previstos 73.610 novos casos de CA de mama para o ano de 2023, com uma incidência de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres, representando 30,1% dos cânceres em mulheres no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Em contrapartida, o câncer de mama em homens é menos frequente, sendo responsável por, aproximadamente, 0,3% dos casos na população masculina e representando menos de 1% de todos os casos de CA de mama na população norte americana (SIEGEL et al., 2023).

O CA de ovário possui uma incidência menor na população mundial em comparação com o CA de mama, representando 1,6% do total de novos casos previstos no mundo. A mortalidade, por outro lado, é significativamente maior que no CA de mama (SUNG et al., 2021). De acordo com Sung et al. (2021), foram previstos 313.959 novos casos e 207.252 mortes decorrentes de neoplasia maligna de ovário em 2023, ou seja, uma letalidade de aproximadamente 66%, enquanto para o CA de mama essa taxa é de aproximadamente 30%. A alta mortalidade pode ser explicada devido ao fato de que a maioria dos diagnósticos é realizada em estágios avançados da doença, nos quais a letalidade é maior (SIEGEL et al., 2023).

Todo o câncer é uma doença genética e resulta de mutações em genes que controlam a proliferação celular, geralmente em células somáticas. Estimam-se, entretanto, que cerca de 10% dos cânceres de mama e ovário são hereditários, causados por mutações genéticas em células germinativas, que levam à carcinogênese. Essas mutações podem ser transmitidas dentro de um grupo com certo grau de parentesco, por meio de uma transmissão vertical (GARBER; OFFIT, 2005; TSAOUSIS et al., 2019). Outros fatores, como meio ambiente, etnia, subtipo do tumor e idade de diagnóstico, também são importantes na etiopatogenia e no prognóstico, demonstrando que o câncer é uma doença multifatorial, com diversas variáveis a serem consideradas (DANTAS et al., 2009; LAX, 2017).

No aspecto genético da doença, as mutações nos genes BRCA1, BRCA2, CHECK2, MUTYH, PALB2 e ATM são responsáveis por 72,9% dos casos de câncer de mama e ovário hereditários, sendo que os genes BRCA1 e BRCA2 compreendem 44,6% desses casos (MELCHOR; BENÍTEZ, 2013; SHIOVITZ; KORDE, 2015). Além disso, as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 também estão associadas ao desenvolvimento de CA de pâncreas, próstata e melanoma (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2023).

Os genes BRCA1 e BRCA2 desempenham funções essenciais em diferentes processos celulares, incluindo o reparo de lesões no DNA, ativação e regulação transcricional, além do controle do ciclo celular, da proliferação e diferenciação celular, sendo classificados como genes supressores de tumor (GORODETSKA; KOZERETSKA; DUBROVSKA, 2019). Deficiências funcionais causadas por mutações nesses genes comprometem o reparo do DNA, afetando a estabilidade do material genético e a apoptose da célula danificada, podendo levar à permanência dessas mutações nas células-filhas (AMENDOLA; VIEIRA, 2005). Dessa forma, quando mutados, tais genes estão diretamente ligados a uma maior susceptibilidade ao câncer de mama e ovário (GORODETSKA; KOZERETSKA; DUBROVSKA, 2019).

As descobertas das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em mulheres com susceptibilidade ao CA de mama e ovário, na década de 1990, proporcionaram a possibilidade de uma abordagem individualizada para a prevenção secundária do CA, que visa o diagnóstico precoce da doença (GUO et al., 2020; WEITZEL et al., 2011). O sucesso dessa iniciativa também está associado à possibilidade de oferecer

um protocolo de rastreio para as pacientes de alto risco e intervenções profiláticas, quando indicadas, como mastectomia e ooforectomia, ou medicamentos que possam reduzir as chances de desenvolver a doença (METCALFE et al., 2005; NAROD; FOULKES, 2004; WEITZEL et al., 2007).

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) especifica em suas diretrizes os critérios necessários para a qualificação de pacientes com histórico de CA de mama e/ou ovário para a realização do teste molecular (BRASIL, 2021). Os critérios definidos pelo Rol são voltados exclusivamente para a saúde suplementar e não se aplicam ao Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2021).

Verifica-se, entretanto, dificuldade no reconhecimento e encaminhamento de pacientes de risco para os serviços especializados, tanto devido à complexidade dos critérios estabelecidos pelas diretrizes quanto ao desconhecimento desses critérios por parte dos médicos (BELLCROSS et al., 2011; BRASIL, 2021).

Uma forma de auxiliar os médicos nesse processo de reconhecimento pode ser a utilização de ferramentas que permitam o rastreamento. Existem diversas ferramentas de avaliação de risco para a presença de mutação nos genes BRCA1/2 em pacientes, disponibilizadas e já validadas para médicos generalistas (NELSON et al., 2019). Essas ferramentas avaliam o risco com base em perguntas pré-definidas e as respostas são pontuadas para determinar a necessidade de encaminhamento a um especialista (NELSON et al., 2019).

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

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, descritiva e documental. É um estudo qualitativo de comparação de ferramentas, em formato de questionário, que se propõem a estabelecer o risco empírico de indivíduos com história familiar ou pessoal de câncer serem portadores de mutações nos genes BRCA1/2.

As ferramentas de avaliação de risco escolhidas no presente estudo foram as recomendadas pelo U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) como ferramentas de utilização pelo não especialista para identificação de indivíduos com alta probabilidade de serem portadores de mutações nos genes BRCA1/2 (NELSON et al., 2019).

Os itens avaliados nessas ferramentas foram comparados aos critérios estabelecidos pelas diretrizes da ANS (2021) para realização de teste genético.

A comparação foi realizada a partir de um algoritmo elaborado pelos autores, baseado em questões-chaves (key-questions, em inglês), fundamentado no estudo de Nelson et al. (2019) (Figura 1). O algoritmo teve a finalidade de avaliar se as perguntas utilizadas pelas ferramentas selecionadas possibilitavam o preenchimento dos critérios para realização do teste genético.

O algoritmo estabelece treze questões-chaves que englobam os critérios determinados pela ANS e, por meio delas, avalia individualmente se as ferramentas podem ser aplicadas na diretriz.

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

<b>Critérios ANS</b>	<b>Questões-Chaves</b>
1°a: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 35 anos	KQ1 + KQ2a
1°bl: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 50 anos e um segundo tumor primário da mama	KQ1 + KQ2a + KQ2d
1°bll: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 50 anos e ≥ 1 familiar de 1°, 2° e 3° graus com câncer de mama e/ou ovário	KQ1 + KQ2a + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1°c: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama com diagnóstico em idade ≤ 60 anos se câncer de mama tripla negativo	KQ1 + KQ2a + KQ2b
1°dl: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 1 familiar de 1°, 2° e 3° graus com câncer de mama feminino em idade ≤ 50 anos	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b + KQ4c
1°dll: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 1 familiar de 1°, 2° e 3° graus com câncer de mama masculino em qualquer idade	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1°dlll: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 1 familiar de 1°, 2° e 3° graus com câncer de ovário em qualquer idade	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1°dlv: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 2 familiares de 1°, 2° e 3° graus do mesmo lado da família com câncer de mama em qualquer idade	KQ1 + KQ3a + KQ4a + KQ4b
1°dv: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e ≥ 2 familiares de 1°, 2° e 3° graus do mesmo lado da família com câncer de pâncreas ou próstata (escore de Gleason > 7) em qualquer idade	KQ1 + KQ4a + KQ4b + KQ4d
2°: cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário (tumor epitelial) em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1
3°: cobertura obrigatória para homens com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1
4°: cobertura obrigatória para pacientes com câncer de pâncreas e ≥ 2 familiares de 1°, 2° e 3° graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade	KQ2e + KQ4a + KQ4b + KQ4d
5° cobertura obrigatória para pacientes com câncer de próstata (escore de Gleason ≥ 7) e ≥ 2 familiares de 1°, 2° e 3° graus do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário e/ou pâncreas ou próstata (escore de Gleason ≥ 7) em qualquer idade	KQ2e + KQ4a + KQ4b + KQ4d
6°a: cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi com câncer de mama em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1 + KQ2c
6°b: cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi com câncer de ovário em qualquer idade e independente da história familiar	KQ1 + KQ2c
6°c: cobertura obrigatória para teste das 3 mutações fundadoras Ashkenazi nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de origem judaica Ashkenazi com câncer de pâncreas em qualquer idade e ≥ 1 familiar 1°, 2° e 3° graus com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata (escore Gleason ≥ 7)	KQ2c + KQ2e + KQ3a + KQ4a + KQ4b + KQ4d
7°: cobertura obrigatória para pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados ou não com câncer, independente do sexo, quando houver mutação deletória em BRCA1 ou BRCA2 em familiar de 1°, 2° e 3° graus	KQ4e
8°: cobertura obrigatória para indivíduos com câncer de mama isolado, que tenham estrutura familiar limitada. Estrutura familiar limitada é a ausência, em pelo menos um dos ramos (materno ou paterno) da família, de pelo menos 2 mulheres familiares de 1°, 2° e 3° graus que tenha vivido além dos 45 de idade no momento da avaliação. Incluem-se nesta descrição indivíduos que desconhecem dados de sua família biológica	KQ1 + KQ3b

9º: cobertura obrigatória para indivíduos com câncer de mama, mas com estrutura familiar limitada (ausência de 2 familiares de 1º, 2º ou 3º grau do sexo feminino em uma das linhagens – materna ou paterna - que tenha vivido além dos 45 anos de idade).	KQ1 + KQ3b
--	------------

Fonte: os autores

### 3 RESULTADOS

Das sete ferramentas de avaliação de risco recomendadas pelo U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) para identificar indivíduos com alta probabilidade de serem portadoras de mutações nos genes BRCA1/2 foram selecionadas seis para o presente estudo. As ferramentas selecionadas foram a Manchester Scoring System (MSS) (ANTONIOU et al., 2008; KAST et al., 2014), Referral Screening Tool (RST) (BELLCROSS et al., 2009), Ontario Family History Assessment Tool (Ontario-FHAT) (GILPIN; CARSON; HUNTER, 2000), Pedigree Assessment Tool (PAT) (HOSKINS; ZWAAGSTRA; RANZ, 2006), Tyrer-Cruzick Model Breast Cancer Risk Evaluation Tool (IBIS) (ANTONIOU et al., 2008) e a Seven-Question Family History Screening (FHS-7) (ASHTON-PROLLA et al., 2009). A ferramenta BRCAPRO23 foi excluída, por não ser disponível gratuitamente, o que dificultou o acesso e uso da mesma.

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

	FHS-7	IBIS	MSS	ONTARIO-FHAT	PAT	RST
Língua	Inglês, português	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês
Aplicação	Papel	Software	Papel	Papel	Software	Papel
Questionário	7 perguntas	12 perguntas	5 perguntas	7 perguntas	5 perguntas	13 perguntas
História Pessoal	-	História ginecológica e de CA de ovário	-	-	-	História de CA
Ancestralidade	-	Judeu Ashkenazi	-	-	Judeu Ashkenazi	Descendência Judaica
História Familiar	Parentes de 1º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau	Parentes de 1º a 3º grau
Dados coletados sobre câncer na família	Tipo de CA (Mama, ovário e colorretal) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Quantidade de parentes afetados	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Presença de mutação	Tipo de CA (Mama, ovário, pâncreas e próstata) Sexo do familiar Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama, ovário, próstata e colorretal) Grau de parentesco Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Quantidade de parentes com CA
Pontuação	Referenciar se ≥ 1 ponto	Cálculo estatístico	Pontuação ≥ 10 indica probabilidade > 10% de mutação	Referenciar se ≥ 10 pontos	Referenciar se ≥ 8 pontos	Referenciar se ≥ 2 pontos

População testada	População sem história de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário	População com história familiar de CA de mama e ovário	População com história familiar de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário
Sensibilidade	88%	77%	58-93%	91-94%	95,9%	81,2%
Especificidade	56%	56,5%	33-71%	15-51%	20,1%	91,9%
	FHS-7	IBIS	MSS	ONTARIO-FHAT	PAT	RST
Língua	Inglês, português	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês	Inglês
Aplicação	Papel	Software	Papel	Papel	Software	Papel
Questionário	7 perguntas	12 perguntas	5 perguntas	7 perguntas	5 perguntas	13 perguntas
História Pessoal	-	História ginecológica e de CA de ovário	-	-	-	História de CA
Ancestralidade	-	Judeu Ashkenazi	-	-	Judeu Ashkenazi	Descendência Judaica
História Familiar	Parentes de 1° grau	Parentes de 1° a 3° grau	Parentes de 1° a 3° grau	Parentes de 1° a 3° grau	Parentes de 1° a 3° grau	Parentes de 1° a 3° grau
Dados coletados sobre câncer na família	Tipo de CA (Mama, ovário e colorretal) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Quantidade de parentes afetados	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Presença de mutação	Tipo de CA (Mama, ovário, pâncreas e próstata) Sexo do familiar Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama, ovário, próstata e colorretal) Grau de parentesco Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Idade ao diagnóstico	Tipo de CA (Mama e ovário) Sexo do familiar Grau de parentesco Idade ao diagnóstico Quantidade de parentes com CA
Pontuação	Referenciar se $\geq 1$ ponto	Cálculo estatístico	Pontuação $\geq 10$ indica probabilidade $> 10\%$ de mutação	Referenciar se $\geq 10$ pontos	Referenciar se $\geq 8$ pontos	Referenciar se $\geq 2$ pontos
População testada	População sem história de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário	População com história familiar de CA de mama e ovário	População com história familiar de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário	População sem história de CA de mama e ovário
Sensibilidade	88%	77%	58-93%	91-94%	95,9%	81,2%
Especificidade	56%	56,5%	33-71%	15-51%	20,1%	91,9%

Fonte: os autores

Todas as ferramentas foram testadas e validadas em populações. A FHS-7 é a única ferramenta desenvolvida no Brasil e foi utilizada para avaliar 9.218 mulheres sem diagnóstico prévio de CA atendidas em clínicas de atenção primária no estado do Rio Grande do Sul, Brasil (ASHTON-PROLLA et al., 2009).

A IBIS foi testada em 7.352 famílias do consórcio alemão de CA de mama e ovário hereditário, além de 2.189 famílias no Canadá e Reino Unido, com histórico de mutações desconhecido (ANTONIOU et al.,

2008). Na MSS, 3.302 famílias com histórico de CA foram avaliadas no Reino Unido e no Canadá (ANTONIOU et al., 2008; KAST et al., 2014). A Ontario-FHAT foi avaliada em 3.750 famílias com histórico de CA no Canadá e nos EUA (GILPIN; CARSON; HUNTER, 2000). Na PAT, foram avaliadas 3.906 mulheres sem diagnóstico de CA de mama que estavam realizando mamografia para rastreamento (HOSKINS; ZWAAGSTRA; RANZ, 2006), e 2.464 mulheres com as mesmas características foram avaliadas com a RST (BELLCROSS et al., 2009).

Em relação à sensibilidade das ferramentas, estudos na literatura demonstraram que a PAT, a Ontario-FHAT, a FHS-7 e a RST, apresentam maior sensibilidade em comparação com as outras ferramentas. A RST é a única que apresenta especificidade maior do que 90%.

**Quadro 3.** Avaliação dos critérios da ANS preenchidos por ferramenta.

FERRAMENTAS	QUESTÕES CHAVES													CRITÉRIOS ANS
	KQ1	KQ2a	KQ2b	KQ2c	KQ2d	KQ2e	KQ3a	KQ3b	KQ4a	KQ4b	KQ4c	KQ4d	KQ4e	
MSS	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	-
RST	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	1a, 1bII, 1c, 1dI, 1dII, 1dIII, 1dIV, 2, 3, 6a, 6b
Ontario - FHAT	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	-
PAT	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	N	-
IBIS	N	N	N	S	N	N	S	N	S	S	S	N	S	7
FHS-7	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	S	N	N	-

S: Sim; N: Não. Fonte: os autores

## 4 DISCUSSÃO

Os testes moleculares estão disponíveis no país somente para indivíduos que possuem acesso ao sistema de saúde complementar, o que representa 24% da população brasileira, e que atendam aos critérios estabelecidos pela ANS (BRASIL, 2021, 2023). Apesar da disponibilidade dos testes moleculares para essa parte da população, uma parcela dos médicos não especialistas desconhecem os critérios para realização do teste e não conseguem identificar e referenciar pacientes com risco de serem portadores de mutações genéticas (ACHATZ et al., 2020; SANDOVAL et al., 2021). Alberty-Oller et al. (2021) constataram que até 91% das pacientes que poderiam realizar o teste genético, com base em critérios familiares, não foram encaminhadas aos serviços especializados. Dessa forma, a utilização de ferramentas de fácil acesso e preenchimento simples poder ser uma maneira mais simples e prática para médicos não geneticistas avaliarem o risco de cada paciente e fornecerem uma conduta adequada.

No presente estudo, verificou-se que as ferramentas avaliadas podem ser aplicadas tanto em formato físico, como em papel, quanto por meio de software de computador, a partir dos sites eletrônicos de cada plataforma. A IBIS e a PAT são aplicadas por meio eletrônico e as demais são aplicadas com a utilização de uma folha impressa com as perguntas. Considerando o cenário da saúde brasileira, que apresenta baixo grau de implementação de tecnologias de informação e comunicação (TICs), o uso de uma ferramenta com software para computador, sem aplicativo para smartphone, pode ser um obstáculo para os profissionais (SANTOS et al., 2017). Nesse sentido, as ferramentas aplicadas com papel e caneta, como a RST, MSS, Ontario-FHAT e FHS-7, parecem ser mais adequadas para utilização no contexto brasileiro sem acesso às TICs.

Outra questão relevante é a disponibilidade de idioma para cada ferramenta, sendo que apenas a FHS-7 oferece opções em português e inglês. As demais ferramentas estão disponíveis apenas em inglês.

Em relação à facilidade de aplicação, as ferramentas eletrônicas IBIS e PAT possuem, respectivamente, 12 e 5 perguntas. Na IBIS, as 10 primeiras perguntas são destinadas exclusivamente à história pessoal da paciente e as demais são voltadas para o histórico familiar, com desdobramento em novas perguntas para cada membro da família. Na PAT, as cinco perguntas devem ser respondidas para cada familiar avaliado, o que pode resultar em uma avaliação mais extensa apesar do baixo número de perguntas. Esse aspecto pode dificultar o uso do formulário, uma vez que os profissionais muitas vezes não têm tempo suficiente para preencher todos os dados ou conhecimentos para utilizar softwares de computador, representando um obstáculo para o uso dessas ferramentas (HAMPEL et al., 2015).

Pelos critérios da ANS, mulheres que não têm câncer de mama ou ovário não estão incluídas no rol de procedimentos para a realização de teste molecular, a não ser que tenham um parente (1º, 2º ou 3º grau) com mutação conhecida relacionada ao câncer hereditário (BRASIL, 2021). A RST é a única que leva em consideração a presença ou ausência de CA de mama na paciente como critério de pontuação. As demais ferramentas não consideram esse dado pessoal para pontuação, mas permitem sua utilização em pacientes com histórico pessoal de CA de mama. A ferramenta RST também foi a que mais atendeu aos critérios da ANS para realização do teste molecular entre todas as analisadas, uma vez que possibilita o preenchimento de 11 dos 18 critérios estabelecidos, conforme o quadro 3. Ainda no contexto de pacientes com história pessoal de CA de mama, a ferramenta MSS permite o preenchimento de seis critérios e a PAT, a Ontario-FHAT e a FHS-7 de cinco.

A ferramenta IBIS é comumente utilizada para o rastreamento em diversos países, porém, como não é voltada para rastreamento em pacientes com diagnóstico de CA de mama, não permite o preenchimento dos critérios estabelecidos pela ANS, com exceção do critério 7, que avalia a presença de mutações prévias em familiares independente da história pessoal da paciente (TERRY et al., 2019).

Em populações de judeus Ashkenazi, existem três mutações fundadoras nos genes BRCA1/2 comuns, com uma frequência de 2,5% de ser portador, o que é maior que na população geral. Tal aspecto contribui para uma maior incidência de CA de mama e ovário nessa população (STRUEWING et al., 1997). De acordo com o último censo demográfico, existem aproximadamente 107 mil judeus residentes no país, com a maior concentração no estado de São Paulo (47,56%), seguido do estado do Rio de Janeiro (22,78%) (BRASIL, 2010). Nesse contexto, a avaliação da descendência judaica torna-se importante para a atenção básica principalmente no eixo Rio de Janeiro e São Paulo, e as ferramentas IBIS, PAT e RST possibilitam tal avaliação.

Em relação a outros tipos de CA associados à síndrome de CA de mama e ovário hereditário, os critérios da ANS estabelecem que pacientes com CA de pâncreas e homens com CA de próstata devem realizar o teste molecular quando apresentarem histórico familiar de CA de mama, ovário, pâncreas ou próstata (BRASIL, 2021). Nenhuma das ferramentas, entretanto, contempla tais critérios, visto que foram desenvolvidas para pacientes com CA mama e ovário, mas não de pâncreas e próstata.

O critério 1dV da ANS permite a realização do teste molecular em mulheres com CA de mama associado à presença de dois ou mais parentes com CA de pâncreas ou próstata. O risco acumulado até os 80 anos de idade é de 2,5% para o desenvolvimento do CA de pâncreas em portadores de mutação no BRCA1 e de aproximadamente 27% para CA de próstata em homens com mutação no BRCA2 (LI et al., 2022). Nesse aspecto, somente as ferramentas Ontario-FHAT e MSS propiciam a avaliação da presença de CA em tais órgãos em parentes, o que possibilitaria o preenchimento desse critério.



Ademais, os critérios da ANS relacionados à presença de um segundo tumor primário na mama e estrutura familiar limitada (1b1 e 8) não são avaliados em nenhuma das ferramentas. A estrutura familiar limitada foi associada a um aumento de risco 2,8 vezes maior da paciente ser portadora das mutações (WEITZEL et al., 2007).

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

Um ponto importante a ser ressaltado é que as diretrizes da ANS só permitem a realização de teste molecular em pacientes com história pessoal de câncer ou em pessoas sem câncer, mas com mutações diagnosticadas na família. Isso significa que um grupo grande de pacientes deixa de ser rastreado, como por exemplo, pessoas sem câncer, mas com histórico familiar sugestiva (BRASIL, 2021). Portanto, há um impacto na análise das ferramentas frente à sua aplicabilidade para o atendimento da diretriz da ANS.

Outra questão é que as ferramentas possibilitariam o encaminhamento da paciente para AG antes da realização de um teste molecular. O AG é um processo essencial na abordagem dos indivíduos com risco genético, sendo dividido em aconselhamento pré e pós teste genético (MCCUAIG et al., 2018; WALSH et al., 2016). Durante o AG pré-teste, a paciente é avaliada sobre a necessidade de realizar o teste genético para as mutações, a partir do preenchimento dos critérios impostos pela diretriz da ANS, e deve ser orientada quanto aos benefícios e limitações do teste genético, enquanto no AG pós-teste, ocorre a interpretação dos resultados e discussão das possíveis abordagens terapêuticas disponíveis (MCCUAIG et al., 2018; WALSH et al., 2016).

## 5 CONCLUSÃO

O estudo mostrou que entre as ferramentas disponíveis para avaliação do risco de mutações BRCA1/2 em pacientes, a RST possibilita o preenchimento do maior número de critérios da diretriz da ANS, seguida pela MSS e Ontario-FHAT. Essas ferramentas também são de fácil aplicação e podem ser utilizadas no contexto brasileiro. A RST é um instrumento com boa sensibilidade e especificidade para o rastreamento.

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

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

## REFERÊNCIAS

ACHATZ, M. I. et al. **Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil**. JCO global oncology, v. 6, p. 439–452, mar. 2020.

ALBERTY-OLLER, J. J. et al. **Adherence to NCCN Guidelines for Genetic Testing in Breast Cancer Patients: Who Are We Missing?** *Annals of Surgical Oncology*, v. 28, n. 1, p. 281–286, jan. 2021.

AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 4, p. 325–330, 30 dez. 2005.

ANTONIOU, A. C. et al. **Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics.** *Journal of Medical Genetics*, v. 45, n. 7, p. 425–431, jul. 2008.

ASHTON-PROLLA, P. et al. **Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care.** *BMC Cancer*, v. 9, n. 1, p. 283, dez. 2009.

BELLCROSS, C. A. et al. Evaluation of a breast/ovarian cancer genetics referral screening tool in a mammography population. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, v. 11, n. 11, p. 783–789, nov. 2009.

BELLCROSS, C. A. et al. Awareness and utilization of BRCA1/2 testing among U.S. primary care physicians. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 40, n. 1, p. 61–66, jan. 2011.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo: Amostra - Religião. [Brasília]: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pesquisa/23/22107?localidade1=35&localidade2=43>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados Gerais. [Brasília]: Agência Nacional de Saúde Suplementar, 05 maio 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>. Acesso em: 05 maio 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021. Brasília, DF, 2021.

DANTAS, É. L. R. et al. Genética do Câncer Hereditário. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 55, n. 3, p. 263–269, 30 set. 2009.

GARBER, J. E.; OFFIT, K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 23, n. 2, p. 276–292, 10 jan. 2005.

GILPIN, C. A.; CARSON, N.; HUNTER, A. G. A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center. *Clinical Genetics*, v. 58, n. 4, p. 299–308, out. 2000.

GORODETSKA, I.; KOZERETSKA, I.; DUBROVSKA, A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *Journal of Cancer*, v. 10, n. 9, p. 2109–2127, 2019.

GUO, F. et al. BRCA testing in unaffected young women in the United States, 2006–2017. *Cancer*, v. 126, n. 2, p. 337–343, 15 jan. 2020.

HAMPEL, H. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assess-

ment. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, v. 17, n. 1, p. 70–87, jan. 2015.

HOSKINS, K. F.; ZWAAGSTRA, A.; RANZ, M. Validation of a tool for identifying women at high risk for hereditary breast cancer in population-based screening. *Cancer*, v. 107, n. 8, p. 1769–1776, 15 out. 2006.

KAST, K. et al. Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, v. 135, n. 10, p. 2352–2361, 15 nov. 2014.

LAX, S. F. Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom. *Der Pathologe*, v. 38, n. 3, p. 149–155, maio 2017.

LI, S. et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 40, n. 14, p. 1529–1541, 10 maio 2022.

MCCUAIG, J. M. et al. Evolution of genetic assessment for BRCA-associated gynaecologic malignancies: a Canadian multisociety roadmap. *Journal of Medical Genetics*, v. 55, n. 9, p. 571–577, set. 2018.

MELCHOR, L.; BENÍTEZ, J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Human Genetics*, v. 132, n. 8, p. 845–863, ago. 2013.

METCALFE, K. A. et al. The use of preventive measures among healthy women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Familial Cancer*, v. 4, n. 2, p. 97–103, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ, 2022.

NAROD, S. A.; FOULKES, W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nature Reviews. Cancer*, v. 4, n. 9, p. 665–676, set. 2004.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 3.2023). , 2023.

NELSON, H. D. et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, v. 322, n. 7, p. 666–685, 20 ago. 2019.

SANDOVAL, R. L. 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.

SANTOS, A. D. F. D. et al. Incorporação de Tecnologias de Informação e Comunicação e qualidade na atenção básica em saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 5, 2017.

SHIOVITZ, S.; KORDE, L. A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 26, n. 7, p. 1291–1299, jul. 2015.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 73, n. 1, p. 17–48, jan. 2023.

STRUEWING, J. P. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England Journal of Medicine*, v. 336, n. 20, p. 1401–1408, 15 maio 1997.

SUNG, H. 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, maio 2021.

TERRY, M. B. et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. *The Lancet. Oncology*, v. 20, n. 4, p. 504–517, abr. 2019.

TSAOUSIS, G. N. et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC cancer*, v. 19, n. 1, p. 535, 3 jun. 2019.

WALSH, M. F. et al. Genomic Biomarkers for Breast Cancer Risk. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 882, p. 1–32, 2016.

WEITZEL, J. N. et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*, v. 297, n. 23, p. 2587–2595, 20 jun. 2007.

WEITZEL, J. N. et al. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 61, n. 5, p. 327–359, 2011.