

MEDICINA:

LONGE DOS HOLOFOTES,

PERTO DAS PESSOAS

3

**Benedito Rodrigues da Silva Neto
(ORGANIZADOR)**



MEDICINA:

LONGE DOS HOLOFOTES,

PERTO DAS PESSOAS

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(ORGANIZADOR)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Medicina: longe dos holofotes, perto das pessoas 3

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Bruno Oliveira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: longe dos holofotes, perto das pessoas 3 /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-560-7

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.607210810>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito
Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

Sabemos que o trabalho do médico humanitário envolve uma grande variedade de atividades que podem girar em torno de diversas atividades. Existe um longo e vasto caminho muitas vezes pouco iluminado pelos sistemas de comunicação, mas que são uma base essencial para o desenvolvimento dessa ciência. Exemplos como de equipes médicas que atuam em situações de conflito e pós-conflito, no controle e combate às doenças epidêmicas, no atendimento emergencial às vítimas de catástrofes naturais, e garante atendimento médico às pessoas excluídas dos sistemas de saúde locais, contribuem para esse entendimento.

A proximidade com o paciente e os valores éticos necessitam ser valorizados e incentivados, pois geram possibilidades além de pressionarem grandes indústrias e governos para que medicamentos acessíveis e de qualidade cheguem às populações mais pobres do mundo.

Tendo em vista a dimensão e a importância dessa temática, a mais nova obra da Atena Editora, construída inicialmente de três volumes, direciona ao leitor um novo material de qualidade baseado na premissa que compõe o título da obra.

Situações de emergência pedem resposta rápida, com atendimento médico especializado e apoio logístico, mas falhas crônicas no sistema de saúde local, como a escassez de instalações de saúde, de profissionais qualificados e a inexistência da oferta de serviços gratuitos para populações sem recursos financeiros, também podem motivar a atuação da organização. Ou seja, uma amplitude de temas que aqui serão abordados dentro dos diversos campos de atuação dos profissionais envolvidos.

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, trás ao leitor produções acadêmicas desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas com ênfase na promoção da saúde em nosso contexto brasileiro. Desejamos que a obra “Medicina: Longe dos holofotes, perto das pessoas” proporcione ao leitor dados e conhecimento fundamentado e estruturado.

Tenham todos uma ótima leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ACHADO ACIDENTAL DE LEIOMIOMA DE CÓLON DESCENDENTE

Natália Melo Abrahão

Stefano Sardini Dainezi

Andressa Sardini Dainezi

Marco Aurélio Dainezi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108101>

CAPÍTULO 2..... 4

ADOLESCÊNCIA E AUTOMUTILAÇÃO: FATORES PSICOSSOCIAIS E MIDIÁTICOS QUE INFLUENCIAM NA PRÁTICA AUTOLESIVA

Fabiana Amorim da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108102>

CAPÍTULO 3..... 13

ALTERAÇÕES PULMONARES EM PACIENTES COM INFECÇÃO VIRAL POR INFLUENZA A (H1N1): ACHADOS TORÁCICOS

Vicente Sanchez Aznar Lajarin

Gustavo de Souza Portes Meirelles

Carlos Gustavo Yuji Verrastro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108103>

CAPÍTULO 4..... 27

ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE PARA A MUTAÇÃO T790M NO GENE *EGFR*, POR PCR DIGITAL EM GOTAS, EM AMOSTRAS DE PLASMA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)

Marianna Kunrath-Lima

Cynthia Patrícia Nogueira Machado

Bárbara Costa de Rezende

Luiz Henrique Araújo

Maíra Cristina Menezes Freire

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108104>

CAPÍTULO 5..... 34

AVALIAÇÃO DA COMPREENSÃO DAS ESTUDANTES DO INSTITUTO FEDERAL DE GOIÁS – CAMPUS FORMOSA SOBRE ENDOMETRIOSE

Nathalia Aguiar de Carvalho

Giovana Além Cáceres

Nayra Yane Pereira Nascimento

Ariane Bocaletto Frare

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108105>

CAPÍTULO 6..... 48

BILIOMA ENCAPSULADO HEPÁTICO ASSOCIADO AO COLANGIOCARCINOMA

PERIHILAR - TUMOR DE KLATSKIN

Lavínio Nilton Camarim

Fabio Henrique de Aquino Teixeira dos Santos

Hugo Ferreira Selegato

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108106>

CAPÍTULO 7..... 60

CARACTERIZAÇÃO DE ESTUDANTE DE MEDICINA E SUA VISÃO SOBRE A MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

Raquel Rangel Cesario

André Luiz Teixeira do Vale

João Victor Marques Monteaperto

Oscar Jimenez Fuentes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108107>

CAPÍTULO 8..... 71

CASOS NOTIFICADOS DE VIOLÊNCIA SEXUAL CONTRA A PESSOA IDOSA: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA ENTRE 2013 E 2017 NO BRASIL

Antonio Vinicius Sales de Moraes Souza Crisanto

Sara Reis Neiva Eulálio

Lúcio Alberto de Pinho Pessôa Monteiro

Júlio Leal dos Santos Marques

Caroline Baima de Melo

Luana Amorim Guilhon

Antonio Vilc Sales de Moraes Souza Crisanto

Kleber Andrade Eulálio

Ian Oliveira de Moraes

João Paulo de Oliveira Mata

Isac Rodrigues Loiola Neto

Rogério Mendes de Almeida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108108>

CAPÍTULO 9..... 79

ESTUDO RETROSPECTIVO DE PACIENTES IDOSOS COM NEOPLASIA DO TRATO GASTROINTESTINAL TRATADOS ENTRE 2014 E 2018

Marcos Dumont Bonfim Santos

Bruna Bighetti

Emili Galvani de Menezes Ayoub

Renata do Socorro Monteiro Pereira

Vinicius Agibert de Souza

Michelle Samora Almeida

Hakaru Tadokoru

Christian Ribas

Tiago Costa de Padua

Ramon Andrade de Mello

Jaime Zaladek Gil

Nora Manoukian Forones

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6072108109>

CAPÍTULO 10..... 85

GASTRECTOMIA LAPAROSCÓPICA EM CÂNCER GÁSTRICO INCIPIENTE

Beatriz Ribeiro Coutinho de Mendonça Furtado
Camila Jales Lima de Queiroz
Emilly Bruna Soares Rodrigues
Flaviana Ribeiro Coutinho de Mendonça Furtado
Matheus Lima Dore
Rayanne Kalinne Neves Dantas
Rayanne Oliveira da Silva
Renan Baracuhy Cruz Viana

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081010>

CAPÍTULO 11 91

GESTÃO DO CUIDADO DOS AGENTES COMUNITÁRIOS DE SAÚDE DA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE FÉLIX FRANCISCO SOBRE O COMPORTAMENTO SUICIDA

Caroline Pessoa Macedo
Iluska Guimarães Rodrigues
Letícia Monte Batista Noleto
Lucas Nogueira Fonseca
Paula Moraes Nogueira Paranaguá
Viriato Campelo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081011>

CAPÍTULO 12..... 97

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: DA EPIDEMIOLOGIA ÀS DISPARIDADES NA ASSISTÊNCIA EM SAÚDE

Fernanda Gomes de Magalhães Soares Pinheiro
Laura Dayane Gois Bispo
Maria Júlia Oliveira Ramos
Jussielly Cunha Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081012>

CAPÍTULO 13..... 108

INFLUÊNCIA DA DIABETES GESTACIONAL: RISCO PARA GESTANTE E FETO

Natália Moreira de Souza Leal
Josimar Santório Silveira
Cynthia Figueiredo de Pinho Cypriano
Lívia Mattos Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081013>

CAPÍTULO 14..... 114

MEMBRANAS BIOATIVAS UTILIZADAS EM ASSOCIAÇÃO À SUBSTÂNCIAS E BIOMATERIAIS SINTÉTICOS E NATURAIS

Ana Paula Bomfim Soares Campelo

Érica Uchoa Holanda
Marcio Wilker Soares Campelo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081014>

CAPÍTULO 15..... 128

O ENXERTO DE PELE COMO FERRAMENTA DE RESTABELECIMENTO DA AUTO-ESTIMA DO PACIENTE

Rafaela Araújo Machado
Larissa Pereira Guerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081015>

CAPÍTULO 16..... 132

OS CAMINHOS PARA A PROMOÇÃO DA SAÚDE EM FISIOTERAPIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vitor Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081016>

CAPÍTULO 17..... 146

PERFIL DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS EM PRESCRIÇÕES DE PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS E ACEITAÇÃO MÉDICA: UM TRABALHO MULTIPROFISSIONAL NA SEGURANÇA DO PACIENTE

Géssica Teixeira da Silva
Thamires Lira Fonseca Pereira
Trícia Maiara dos Santos Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081017>

CAPÍTULO 18..... 156

PLATELET/LYMPHOCYTE AGGREGATES AND CD40L RECEPTORS HAVE A CRITICAL ROLE IN PROGRESSION AND METASTASIS OF GASTRIC CANCER

Cecília Araújo Carneiro Lima
Mário Rino Martins
Rogério Luiz dos Santos
Jerônimo Paulo Assis da Silva
Leuridan Cavalcante Torres

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081018>

CAPÍTULO 19..... 170

REDE DE APOIO À USUÁRIA COM LESÃO PRECURSORA DE CÂNCER: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Camilla de Souza Menezes
Juliane Falcão da Silva
Michelle Oliveira Neves
Rebeca de Oliveira Paixão
Maiane França dos Santos
Helder Brito Duarte

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081019>

CAPÍTULO 20..... 174

SARCOMA SINOVIAL BIFÁSICO DE MEMBRO SUPERIOR – RELATO DE CASO

Maurício Waltrick Silva
Cássio Mello Teixeira
Luciano Niemeyer Gomes
Juliane da Silva Nemitz
Augusto Nobre Kabke
Marco Aurélio Veiga Conrado
Ricardo Lanzetta Haack

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081020>

CAPÍTULO 21..... 177

SYSTEMATIZATION OF NURSING ASSISTANCE TO ELDERLY PATIENT DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD OF A RIGHT DIRECT HEMICOLECTOMY: REPORT OF THE EXPERIENCE

Jamille da Silva Mohamed
Natacha Brito de Sena Lira
Fatima Helena do Espírito Santo
Cristhian Antonio Brezolin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081021>

CAPÍTULO 22..... 179

A IMPORTÂNCIA DO PAINEL DE CÂNCER HEREDITÁRIO EXPANDIDO NO ATUAL CENÁRIO DE SAÚDE: UM CAMINHO MAIS RESPONSIVO E MENOS DESPENDIOSO DE INVESTIGAR O CÂNCER HEREDITÁRIO

Michele Groenner Penna
Patrícia Gonçalves Pereira Couto
Natália Lívia Viana
Laura Rabelo Leite
Natália Lopes Penido
Maíra Cristina Menezes Freire

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081022>

CAPÍTULO 23..... 204

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL RETROPERITONEAL SUBMETIDO A TRATAMENTO CIRÚRGICO – RELATO DE CASO

Ketheryn Adna Souza de Almeida
Fernanda Bomfati
Vando de Souza Junior
Ramon Alves Mendes
Janaira Crestani Lunkes
Carlos Augusto Cadamuro Kumata
Fernanda Alonso Rodriguez Fleming
Raul Caye Alves Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081023>

CAPÍTULO 24.....208

ZINGIBER OFFICINALE NA HIPERÊMESE GRAVÍDICA, NÁUSEA E VÔMITO: UMA REVISÃO

Rachel Melo Ribeiro
Natália Carvalho Fonsêca
Ana Beatriz Coelho Mendes
Águida Shelda Alencar Santos
Felipe Feitosa Silva
Ivania Corrêa Madeira
Maryane Belshoff de Almeida
Thaís Abreu Borges
Thayna Matos de Sousa
Leticia da Silva Ferreira
Rafael Cardoso Carvalho
Marilene Oliveira da Rocha Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.60721081024>

SOBRE O ORGANIZADOR.....224

ÍNDICE REMISSIVO.....225

A IMPORTÂNCIA DO PAINEL DE CÂNCER HEREDITÁRIO EXPANDIDO NO ATUAL CENÁRIO DE SAÚDE: UM CAMINHO MAIS RESPONSIVO E MENOS DESPENDIOSO DE INVESTIGAR O CÂNCER HEREDITÁRIO

Data de aceite: 01/10/2021

Data de submissão: 06/07/2021

Michele Groenner Penna

Instituto Hermes Pardini
<http://lattes.cnpq.br/0106541221992833>
0000-0002-8273-0909

Patrícia Gonçalves Pereira Couto

Instituto Hermes Pardini
<http://lattes.cnpq.br/8826452447902236>

Natália Livia Viana

Instituto Hermes Pardini

Laura Rabelo Leite

Instituto Hermes Pardini
<http://lattes.cnpq.br/5378703721950137>

Natália Lopes Penido

Instituto Hermes Pardini
<http://lattes.cnpq.br/5303508968264957>

Maíra Cristina Menezes Freire

Instituto Hermes Pardini
<http://lattes.cnpq.br/3082926024236186>

RESUMO: Uma das estratégias para reduzir o custo mundial de saúde com o câncer é a prevenção por meio da detecção precoce de câncer, como a investigação genética de variantes que definem o diagnóstico de síndromes de câncer hereditário. O presente estudo analisou dados do painel mais amplo desenvolvido pelo laboratório Hermes Pardini. Esse painel foi personalizado pelo próprio

laboratório e analisa 40 genes relacionados a cânceres hereditários. Foram realizados 420 exames, dos quais 350 apresentaram variantes genéticas a serem analisadas, das quais 76% foram clinicamente relevantes. As variantes patogênicas e provavelmente patogênicas, que levam a uma conduta clínica personalizada, foram responsáveis por 17% desses casos. Para verificar o quanto a escolha de painéis menores seria efetiva, as variantes provavelmente patogênicas e patogênicas foram separadas de acordo com os genes que são analisados em cada painel (BRCA, Lynch e 16 genes do Rol de Procedimentos e Evento em Saúde, 2018) e comparando-os entre si. Se os pacientes realizassem a análise apenas para *BRCA1* e *BRCA2*, apenas 26% teriam uma conclusão diagnóstica e 74% seriam levados a um novo teste genético. Se os pacientes tivessem feito apenas o painel de Lynch, apenas 12% completariam o diagnóstico. E então, considerando os genes analisados no painel de 16 genes, verificou-se que 20% dessas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas não seriam identificadas. Os resultados negativos obtidos com a realização de um painel menor levariam a uma nova pesquisa genética, aumentando o custo para os planos ou pacientes e o tempo de diagnóstico genético. A partir desses dados, concluímos que o painel de 40 genes poderia ser uma forma mais responsiva e menos dispendiosa de investigação do câncer hereditário nessa mudança de cenário na saúde mundial que prevê para 2025 cerca de 22 milhões de novos casos de câncer, cujos 10-15% são hereditários.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer, genética, painel, diagnóstico.

THE IMPORTANCE OF THE EXPANDED HEREDITARY CANCER PANEL IN THE CURRENT HEALTH SCENARIO: A MORE RESPONSIVE AND LESS EXPENSIVE WAY TO INVESTIGATE HEREDITARY CANCER

ABSTRACT: One of the strategies to reduce the global health cost of cancer is prevention through early detection of cancer, such as genetic investigation of variants that define the diagnosis of hereditary cancer syndromes. This study analysed data from the broader panel developed by the Hermes Pardini laboratory. This panel was customized by the laboratory and analyses 40 genes related to hereditary cancers. A total of 420 tests were performed, 350 presented genetic variant to be analysed, of which 76% were clinically relevant. Pathogenic and probably pathogenic variants, which lead to a personalized clinical conduct, accounted for 17% of these cases. To verify how effective the choice of smaller panels would be, the pathogenic and probably pathogenic variants were separated according to the genes that are investigated in each panel (BRCA1, BRCA2, Lynch and 16 genes from the Health Procedures and Event List, 2018) and comparing them to each other. If patients performed an analysis only for *BRCA1* and *BRCA2*, only 26% due to a diagnostic conclusion and 74% would be taken to a new genetic test. If patients had only make the Lynch panel, only 12% would complete the diagnosis. And then, considering the genes in the 16-gene panel, it was found that 20% of these pathogenic or probably pathogenic variants were unidentified. Negative results obtained by conducting a smaller panel would lead to new genetic research, increase the cost to health plan or patients and increase the time for genetic diagnosis. Based on the data, we concluded that the 40-gene panel could be a more responsive and less expensive way of investigating hereditary cancer in this changing scenario in world health, which predicts by 2025 about 22 million new cases of cancer, estimated 10- 15% are hereditary.

KEYWORDS: Cancer, genetics, panel, diagnosis, hereditary.

CONTEXTO

O câncer no atual cenário de saúde mundial e brasileiro

O câncer tem se tornado um dos principais problemas de saúde mundial. Atualmente o câncer é a segunda principal causa de mortes no mundo; em 2018 foram 9,6 milhões de mortes, ou seja, 1 em cada 6 mortes foram ocasionadas pelo câncer. Nesse contexto, o Brasil encontra-se nos países de média e baixa renda que abrangem 70% dos casos de cânceres no mundo (World Health Organization, 2018).

Em 2010, foram gastos com o câncer aproximadamente US\$ 1,16 trilhões no ano. Projetando para daqui 10 anos esse atual cenário, cerca de 84 milhões de pessoas morrerão de câncer e, em 2035, estima-se que 24 milhões de pessoas serão diagnosticadas com câncer (American Cancer Research Association, 2015).

No Brasil, são contabilizadas 225 mil mortes ao ano, sendo que 87 mil atingem a população economicamente ativa, gerando ao país uma perda de aproximadamente R\$ 15 milhões, for a o custo de saúde com o tratamento e cirurgias dos pacientes antes do óbito

(International Agency for Cancer Research, 2019).

As Síndromes Hereditárias relacionadas ao Câncer

A principal causa da evolução de todos os cânceres é a alteração de genes relacionados à mecanismos de controle do ciclo celular e ao reparo e síntese do DNA. O DNA sofre danos a todo momento, seja por fatores como o envelhecimento, como a exposição à fatores ambientais: radiação solar, alimentação, toxinas, hormônios, medicamentos, entre outros. Isso retrata o desenvolvimento do tipo de câncer mais frequente, que atinge as pessoas em um estágio tardio da vida (Lee *et al.*, 2017). Essas características definem o câncer esporádico. No entanto, os cânceres podem ser desenvolvidos em decorrência de alterações genéticas herdadas, o que é conhecido como câncer hereditário ou câncer familiar. Nesses casos, é frequente ter a manifestação do câncer em pessoas jovens e em várias pessoas da mesma família (Garber e Offit, 2005).

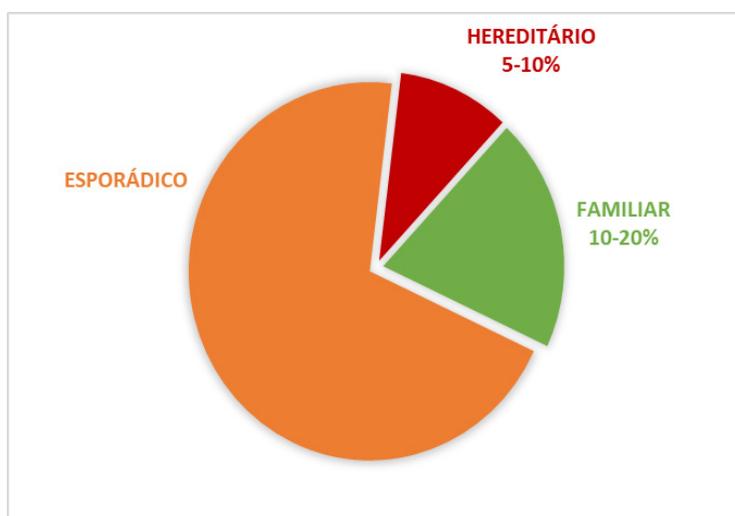


Figura 1: Distribuição da frequência de cânceres esporádicos, familiar e hereditários.

Todos os cânceres evoluem a partir de uma primeira alteração genética, que pode ter aparecido ao longo da vida (câncer esporádico) ou que foi herdada do pai ou da mãe (câncer hereditário). Os genes envolvidos com a formação do câncer estão relacionados ao controle do ciclo celular ou ao sistema de reparo de danos causados ao DNA. Cada gene afetado pode levar ao desenvolvimento de um ou mais tipos de cânceres, muitas vezes caracterizando uma Síndrome (Lee *et al.*, 2017).

No Brasil, segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer) os principais tipos de cânceres encontrados são: próstata, mama feminina, ambos com um forte fator familiar ou hereditários, pulmão (câncer esporádico) e de cólon e reto, também com um fator hereditário relevante. A Figura 2, do INCA 2018, mostra os valores de pessoas afetadas

com cada tipo de câncer no Brasil, de acordo com o sexo.

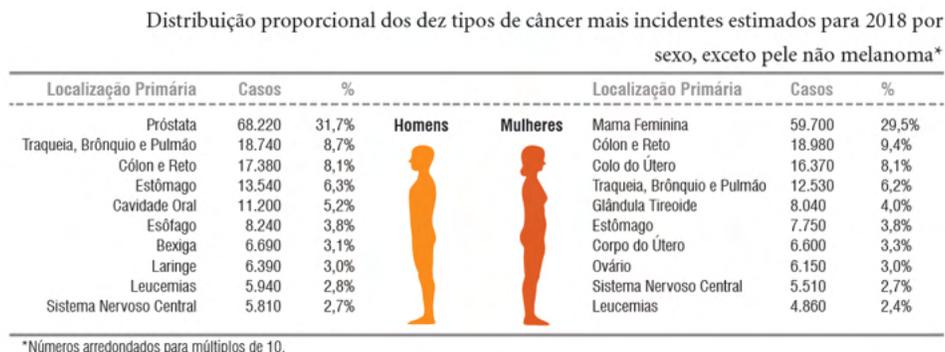


Figura 2: Distribuição dos principais tipos de cânceres no Brasil (INCA, 2018).

As síndromes de câncer hereditário envolvem, geralmente, uma variante patogênica ou provavelmente patogênica em um determinado gene, herdada, que aumenta o risco acumulado para um ou mais tipos de câncer (Wang, 2016). Atualmente, a mais conhecida síndrome hereditária é a do câncer de mama e ovário e é causada, principalmente, por alterações germinativas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (Wang, 2016). Essa síndrome é notória por aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama e/ou ovários, mas alterações nesses genes podem levar a outros tipos de cânceres como: câncer de trompas, câncer de próstata, câncer de pâncreas e até mesmo melanoma (Wang, 2016). Várias outras síndromes foram descritas, cada uma com um conjunto específico de sintomas e manifestações. Sempre que houver a desconfiância de um fator genético hereditário determinando o aparecimento de câncer em várias pessoas de uma mesma família, o serviço de aconselhamento genético deverá ser procurado (Davies *et al.*, 2017).

Podemos citar outras síndromes de câncer hereditário: câncer colorretal hereditário com ou sem polipose, Síndrome de Cowden, Síndrome de Peutz-Jegher, Síndrome de Li-Fraumeni, por exemplo (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]).

Um ponto importante a ser discutido é que existem famílias com suspeita de síndrome de câncer hereditário sem que a alteração genética seja identificada. E para a ciência, com o avanço dos recursos de investigação genética, é questão de tempo ter a capacidade de identificar um número maior de genes e variantes envolvidas em cada tipo de câncer.

Os Painéis para Avaliação do Câncer Hereditário

Atualmente são disponibilizados nos laboratórios comerciais inúmeros painéis para avaliação de genes relacionados à predisposição hereditária ao câncer. Esses painéis são requisitados por médicos para a investigação da provável causa genética de um câncer em um paciente ou em uma família afetada.

O teste mais acessado é o menor painel para estudo do câncer hereditário de mama e/ou ovários, que inclui os genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Outro teste muito requisitado é para a investigação da Síndrome de Lynch, incluindo os genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*.

A ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019) incluiu um painel com 16 genes para investigação de câncer de mama e/ou ovários hereditário no seu Rol de procedimentos. Esse painel abrange a investigação dos seguintes genes: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* e *TP53*.

O Laboratório Hermes Pardini desenvolveu internamente um painel de 40 genes para a investigação de variantes genética relacionadas aos principais tipos de cânceres no Brasil e no mundo. Os genes incluídos nesse painel são: *APC*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *EPCAM*, *FANCC*, *GREM1*, *MEN1*, *MET*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PALLD*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTCH1*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RECQL*, *RET*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53* e *VHL*. A distribuição desses genes nos painéis encontra-se representada na Figura 3.

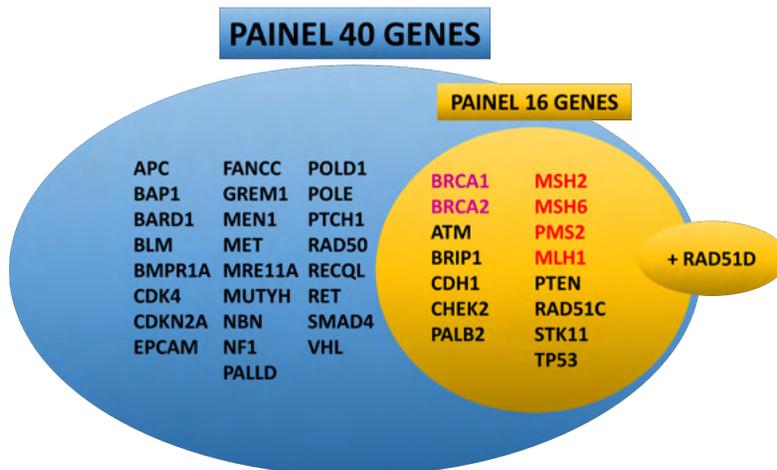


Figura 3: Representação da distribuição dos genes nos painéis de investigação de câncer hereditário: em azul os genes do painel de 40 genes, em amarelo os genes do painel de 16 genes, em rosa os genes de investigação do câncer de mama e/ou ovários hereditário e em vermelho os genes de investigação da Síndrome de Lynch.

Sobre as síndromes genéticas de câncer e os genes investigados nos painéis genéticos

A Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário associada a *BRCA1* e *BRCA2* (HBOC) é caracterizada pelo risco aumentado de câncer de mama feminino e masculino,

câncer de ovário (inclui trompa de Falópio e câncer peritoneal primário), assim como, mesmo em menor frequência, outros cânceres, como próstata câncer, câncer pancreático e melanoma principalmente em indivíduos que apresentem variante patogênica *BRCA2* (Petruccelli, Daly e Pal, 1993).

A síndrome de Lynch pode ser também conhecida como câncer colorretal hereditário não polipoide (HNPCC). Essa síndrome de câncer hereditário está associada a uma predisposição genética a diferentes tipos de câncer, apresentando um risco significativamente aumentado de desenvolver câncer colorretal além de um risco aumentado de desenvolver outros tipos de câncer, como câncer do endométrio (uterino), estômago, mama, ovário, intestino delgado, pancreático, próstata, trato urinário, fígado, rim e ducto biliar (Bansidhar, 2012). A síndrome de Lynch está entre as síndromes de câncer hereditário mais comuns, e as estimativas sugerem que até 1 em 370 pessoas podem ser portadoras de uma alteração em um gene associado à síndrome de Lynch (Haraldsdottir *et al.*, 2017), sendo o *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* os principais genes envolvidos nessa síndrome.

Os genes analisados nesse estudo estão envolvidos com o desenvolvimento de diferentes tipos de cânceres. Como muitos não estão relacionados a uma síndrome específica um pouco será descrito sobre cada gene para ressaltar a sua importância na investigação genética.

Vários são os genes envolvidos na Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário. Os principais são os genes *BRCA1* (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]) e *BRCA2* (Rebbeck *et al.*, 2015). A síndrome HBOC também inclui um risco aumentado para câncer de mama masculina, próstata e pâncreas (Thompson e Easton, 2003). O gene *BRCA2* também está associado à anemia de Fanconi, tipo D1 (FA-D1) autossômica recessiva (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]). A síndrome HBOC é caracterizada por um risco aumentado de câncer de mama masculina, próstata e pâncreas (Thompson e Easton, 2003). A síndrome hereditária do câncer de mama e ovário devido a variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é responsável pela maioria dos casos hereditários de câncer de mama e ovário em indivíduos com histórico familiar forte ou diagnóstico precoce.

Outros genes podem ser relacionados ao câncer de mama e ovário. O gene *ATM* (ataxia telangiectasia mutada) está associado a um risco aumentado de câncer de mama, pâncreas e próstata (Ahmed e Rahman, 2006; Hu *et al.*, 2016; Olsen *et al.*, 2005; Pritchard *et al.*, 2016; Roberts *et al.*, 2012; Thompson *et al.*, 2005), além da ataxia-telangiectasia de herança autossômica recessiva (Os, van *et al.*, 2016).

Alterações genéticas que podem alterar a função BARD1 podem contribuir para o aparecimento de diversos tipos de câncer (Adamovich *et al.*, 2019; Sankaran *et al.*, 2006), sendo relacionado ao risco aumentado de câncer de mama e também câncer de ovário (Brakeleer, De *et al.*, 2010; Karppinen *et al.*, 2006; Ratajska *et al.*, 2012; Walsh *et al.*, 2011).

Também o gene *BRIP1* está associado ao risco aumentado de câncer de ovário e

câncer de mama de forma autossômica dominante (Rafnar *et al.*, 2011; Seal *et al.*, 2006). Além disso, o gene *BRIP1* está associado à anemia autossômica recessiva de Fanconi (Rafnar *et al.*, 2011).

O gene *PALB2* está associado a um risco aumentado de câncer de mama, ovário e pâncreas de herança autossômica dominante (Antonioni *et al.*, 2014; Casadei *et al.*, 2011; Erkko *et al.*, 2008; Rahman *et al.*, 2007). Além disso, o gene *PALB2* está associado à anemia de Fanconi autossômica recessiva (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, [s.d.]).

A presença de variante patogênicas e provavelmente patogênicas no gene *FANCC* pode estar associada a um risco aumentado de câncer de mama e pâncreas na forma autossômica dominante (Heijden, Van der *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2012). Além disso, esse gene *FANCC* está associado à anemia Fanconi manifestada de forma autossômica recessiva (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, [s.d.]).

O gene *MRE11A* apresenta uma associação com a predisposição ao câncer de mama e de ovário de forma autossômica dominante (Damiola *et al.*, 2014; K Heikkinen, S-M Karppinen, Y Soini, M Mañkinen, 2003). Esse gene também está associado ao transtorno autossômico recessivo semelhante a ataxia-telangiectasia (ATLD) (Taylor, Groom e Byrd, 2004; Yoshida *et al.*, 2014).

O gene *NBN* está associado a um risco aumentado de câncer de mama, próstata e ovário na forma autossômica dominante (Ramus *et al.*, 2015; Steffen *et al.*, 2006; Walsh *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2011). E na forma autossômica recessiva, *NBN* está associado à síndrome de quebra de cromossômica (Chrzanowska *et al.*, 2012).

Alguns genes ainda não apresentam uma forte correlação com o câncer de mama e ovário, mas podem se manifestar em outros tumores que são frequentes, como o câncer de próstata ou pâncreas. O gene *PALLD* atualmente não está fortemente associado a nenhuma síndrome, no entanto, existem relatos que apresentam uma correlação com o câncer de pâncreas (Pogue-Geile *et al.*, 2006; Zogopoulos *et al.*, 2007).

O gene *RAD50* está associado à síndrome do câncer de mama autossômica dominante (Damiola *et al.*, 2014; K Heikkinen, S-M Karppinen, Y Soini, M Mañkinen, 2003) e à síndrome de quebra de Nijmegen autossômica recessiva (NBSLD).

O gene *RAD51C* codifica uma proteína que faz parte de um complexo proteico denominado BCDX2 que envolve outras proteínas como *RAD51B*, *RAD51D* e *XRCC2*. Esse complexo atua na preservação da integridade genômica e a perda de função do gene *RAD51C* pode contribuir para o aparecimento do câncer (Chun, Buechelmaier e Powell, 2013). O gene *RAD51C* está associado ao aumento de risco para o câncer de ovário e de mama na forma autossômica dominante (Meindl *et al.*, 2010; Osorio *et al.*, 2012; Pelttari *et al.*, 2011).

O gene *RAD51D* está associado a um risco aumentado de câncer de ovário e de mama de herança autossômica dominante (Baker *et al.*, 2015; Loveday *et al.*, 2016).

Pertencentes aos painéis atualmente comercializados em laboratórios diagnóstico,

são investigados genes associados à polipose e ao câncer colorretal. O gene *APC* (*adenomatous polyposis coli*) está associado à polipose adenomatosa familiar autossômica dominante (FAP) (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]), FAP atenuada (AFAP) (Half, Bercovich e Rozen, 2009; Neklason *et al.*, 2008) e adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago (GAPPS) (Li *et al.*, 2016). O gene *BLM* está associado ao câncer colorretal de forma dominante (Baris *et al.*, 2007; Cleary *et al.*, 2003; Gruber *et al.*, 2002; Voer, De *et al.*, 2015) e à síndrome de Bloom de forma recessiva (Baris *et al.*, 2007). Já o gene *GREM1* está associado à síndrome de polipose mista hereditária autossômica dominante (HMPS) (Jaeger *et al.*, 2012). O gene *MEN1* está associado à síndrome da neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (MEN1) como herança autossômica dominante e ao hiperparatireoidismo isolado familiar (FIHP) (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]; Pannett *et al.*, 2003; Thakker *et al.*, 2012).

O gene *MUTYH* está associado à polipose associada à *MUTYH* (MAP) sendo que apresenta herança autossômica recessiva (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]; Lubbe *et al.*, 2009; Win *et al.*, 2011). O gene *BLM* está associado ao câncer colorretal de forma dominante (Baris *et al.*, 2007; Cleary *et al.*, 2003; Gruber *et al.*, 2002; Voer, De *et al.*, 2015) e à síndrome de Bloom de forma recessiva (Baris *et al.*, 2007). O gene *SMAD4* está associado à síndrome da polipose juvenil (JPS) (Hampel *et al.*, 2015) e telangiectasia hemorrágica hereditária (HHT) autossômicas dominante (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]).

O gene *POLD1* está associado a um risco aumentado de pólipos adenomatosos do cólon e câncer de cólon por herança autossômica dominante (Church, 2014).

O gene *POLE* está associado a um risco aumentado de pólipos adenomatosos do cólon e câncer de cólon de herança autossômica dominante (Palles *et al.*, 2013; Rohlin *et al.*, 2014; Smith *et al.*, 2013; Valle *et al.*, 2014). Esse gene também está ligado, de forma autossômica recessiva, ao dismorfismo facial imunodeficiência, livedo e síndrome de baixa estatura (FILS) (Schmid *et al.*, 2012; Thiffault *et al.*, 2015).

Em caso de tumores gástricos, o gene mais correlacionado é o gene *CDH1*. Este gene está associado à síndrome hereditária do câncer gástrico difuso (HDGC) (Pharoah, Guilford e Caldas, 2001), ao câncer de mama lobular (Post, van der *et al.*, 2015) e ao aumento de risco de câncer de cólon (Richards *et al.*, 1999).

Dois genes estão associados a formas distintas de melanoma: *CDK4* e *CDKN2A*. O gene *CDK4* está descrito como um dos responsáveis pelo desenvolvimento do melanoma cutâneo de forma autossômica dominante (Goldstein, 2000). O gene *CDKN2A* está associado à síndrome hereditária do câncer melanoma-pancreático hereditário autossômica dominante (Goldstein *et al.*, 2006, 2007).

Como já citado anteriormente, os principais genes associados à Síndrome de Lynch são o *MLH1*, *MS2*, *MSH6* e *PMS2*.

O gene *MLH1* está associado à síndrome de Lynch na forma autossômica dominante,

também denominada de síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) (Rahner *et al.*, 2013) e à síndrome de deficiência de reparo de erros de pareamento constitucional autossômica recessiva (CMMR-D) (Wimmer e Kratz, 2010).

A perda da função da proteína MSH2 devido a alterações patogênicas ou provavelmente patogênicas causa um reparo defeituoso do DNA, ocasionando o acúmulo de erros no DNA, durante a proliferação celular, aumentando o risco de formação de tumores (Bakry *et al.*, 2014). Esse gene está associado à síndrome de Lynch na forma autossômica dominante, também denominada de síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) (Rahner *et al.*, 2013) e à síndrome de deficiência de reparo de erros de pareamento constitucional autossômica recessiva (CMMR-D) (Wimmer e Kratz, 2010).

Da mesma forma, MSH6 é um membro desse mesmo grupo de proteínas do MMR. O gene *MSH6* está associado à síndrome de Lynch na forma autossômica dominante, também denominada de síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) (Rahner *et al.*, 2013) e à síndrome de deficiência de reparo de erros de pareamento constitucional autossômica recessiva (CMMR-D) (Wimmer e Kratz, 2010).

O gene *PMS2* está associado à síndrome de Lynch autossômica dominante (também chamada de síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose, ou HNPCC) podendo causar câncer de endométrio, ovário, próstata, estômago, intestino delgado, trato hepatobiliar, trato urinário, pâncreas e cérebro (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]; Giardiello *et al.*, 2014; Obermair *et al.*, 2010; Raymond *et al.*, 2013) e à síndrome de deficiência de reparo de incompatibilidade constitucional autossômica recessiva (CMMR-D) (Bakry *et al.*, 2014). O gene *PMS2* deve ser avaliado com cautela por apresentar regiões de alta homologia com pseudogenes. O mais problemático é o pseudogene *PMS2CL*, que inclui sequências homólogas ao éxon 9 e aos éxons 11 a 15 de *PMS2*, podendo levar a um erro de interpretação de variante, pois a patogenicidade estará ligada apenas ao gene *PMS2* e não ao pseudogene *PMS2CL* (Herman *et al.*, 2018).

O gene *EPCAM* codifica uma proteína associada ao câncer, que atua como uma molécula de adesão celular, envolvida também na migração e sinalização celular. As variantes pontuais ainda não foram associadas ao aumento do risco do câncer. No entanto, deleções nesse gene, principalmente incluindo o éxon 9, ou eventos de metilação, podem ser responsáveis pela Síndrome de Lynch de forma autossômica dominante (também chamada de câncer colorretal hereditário sem polipose, ou HNPCC) (Ligtenberg *et al.*, 2013; Niessen RC1, Hofstra RM, Westers H, Ligtenberg MJ, Kooi K, Jager PO, de Groot ML, Dijkhuizen T, Olderode-Berends MJ, Hollema H, Kleibeuker JH, 2009; Tutlewska, Lubinski e Kurzawski, 2013).

Outros genes podem ser associados à tumores assim como a síndromes específicas. O gene *BAP1* está associado à síndrome de predisposição autossômica dominante ao tumor BAP1 (Carbone *et al.*, 2013).

A presença de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica no gene *MET*

que o impeça de funcionar normalmente, pode levar a um risco aumentado de desenvolver certos tipos de câncer. Esse gene está associado ao carcinoma de células renais papilares hereditárias na forma autossômicas dominantes (HPRCC) (Adeniran, Shuch e Humphrey, 2015; Byler e Bratslavsky, 2014; Gupta *et al.*, 2015).

O gene *PTCH1* está associado ao carcinoma basocelular (CBC), que também envolve síndrome de Gorlin de forma autossômico dominante (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]) e atualmente há associação preliminar correlacionando à holoprosencefalia (HPE) (Briscoe *et al.*, 2001; Lucilene Arilho Ribeiro, 1 Jeffrey C. Murray, 2006; Ming *et al.*, 2002).

A perda de função do gene *PTEN* está associado à síndrome do tumor hamartoma de PTEN autossômica dominante (PHTS), incluindo a síndrome de Cowden, a síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e distúrbio do espectro do autismo relacionado ao PTEN (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]; Caux *et al.*, 2007; Eng, 2003; Gao *et al.*, 2017; Nathan *et al.*, 2017).

O gene *RECQL4* está associado ao aumento de risco de várias neoplasias como: osteossarcoma (Stinco *et al.*, 2008) e de câncer de pele não melanoma, como carcinomas espinocelulares e basocelulares, (Stinco *et al.*, 2008). Ele também está associado à síndrome de Rothmund-Thomson (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]), síndrome de RAPADILINO (Vargas FR1, de Almeida JC, Llerena Júnior JC, 1994) e síndrome de Baller-Gerold ambas autossômicas recessivas (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]).

O gene *RET* está associado à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2) de herança autossômica dominante (Coyle, Friedmacher e Puri, 2014; Krampitz e Norton, 2014) e à doença de Hirschsprung não sindrômica (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]; Wells *et al.*, 2015).

O gene *NF1* está associado à neurofibromatose tipo 1 (NF1) de herança autossômica dominante (Madanikia *et al.*, 2012), síndrome da neurofibromatose-Noonan (NFNS) (Colley, Donnai e Evans, 2008; Luca, De *et al.*, 2005) e síndrome de Watson (Allanson *et al.*, 1991; Watson, 1967). Além disso, evidências de graus variados sugerem uma possível associação entre o gene *NF1* e vários tipos de câncer (Gorgel *et al.*, 2014; Lodish e Stratakis, 2010; Seminog e Goldacre, 2013).

O gene *STK11* está associado à síndrome autossômica dominante de Peutz-Jeghers (PJS) (Lier, Van *et al.*, 2010).

Uma das síndromes mais conhecida pela formação de múltiplos tumores é a Li-Fraumeni. O gene *TP53* está associado à síndrome autossômica dominante de Li-Fraumeni (LFS) (Bougeard *et al.*, 2015). Essa síndrome apresenta um risco aumentado para diversos tipos de cânceres: câncer de mama (Bougeard *et al.*, 2015; Paillerets *et al.*, 2000), câncer do sistema nervoso central (Paillerets *et al.*, 2000; Ruijs *et al.*, 2010), carcinoma adrenocortical (Bougeard *et al.*, 2015), câncer de ovário (Olivier *et al.*, 2003), câncer uterino (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]), câncer no cólon (Wong *et*

al., 2006), câncer gástrico (Foretova *et al.*, 2013), câncer pancreático (Ruijs *et al.*, 2010), câncer de pulmão (bronquioalveolar) (Tinat *et al.*, 2009) e leucemia (Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., [s.d.]).

O gene *VHL* está associado à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) autossômica dominante (Maher, Neumann e Richard, 2011) e à eritrocitose familiar tipo 2 autossômica recessiva (Pastore *et al.*, 2003).

OBJETIVOS

O presente estudo avaliou a resolutividade da escolha de um painel de câncer hereditário de 40 genes para a conclusão diagnóstica de câncer hereditário, que abrangem os principais genes envolvidos no desenvolvimento dos cânceres de caráter hereditário que mais atingem a população e que geram um cenário problemático para a saúde e economia mundial. Para essa avaliação, foram analisados 420 exames do painel hereditário de 40 genes. As variantes encontradas nesses painéis foram classificadas de acordo com o Guia de Classificação de Variantes do ACMG (*American College of Medical Genetics*) (Richards *et al.*, 2015). Posteriormente foi realizada uma análise, confrontando a possibilidade das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas serem encontradas no painel de 40 genes com a possibilidade delas serem reportadas em painéis menores como o de câncer de mama e ovários (*BRCA1* e *BRCA2*), painel para Lynch (*MSH6*, *MSH2*, *MLH1* e *PMS2*) e painel de 16 genes do Rol da ANS (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* e *TP53*).

MATERIAL E MÉTODOS

Para compreender qual teste genético deve ser solicitado para responder com mais eficiência a cada caso de investigação de câncer hereditário, o presente estudo analisou os dados do painel mais amplo desenvolvido pelo Grupo Hermes Pardini e comparou com a hipótese desses testes terem sido executados em painéis menores, *BRCAs*, Lynch e 16 genes para ver quão conclusivos o painel maior é, ou seja, quantas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas seriam em genes que estão exclusivamente no painel de 40 genes.

RESULTADOS

O presente estudo analisou os dados do painel mais amplo desenvolvido pelo Grupo Hermes Pardini e comparou com a hipótese de uma possível abordagem utilizando painéis menores para ver quão conclusivos o painel maior. Esse painel foi personalizado pelo próprio laboratório e analisa 40 genes relacionados ao câncer hereditário (Figura 3). No total, foram analisados 420 testes, dos quais 350 (83%) apresentaram variantes

genéticas, 266 (76%) com relevância clínica. A identificação de variantes patogênicas (P) e provavelmente patogênicas (LP), levando a um tratamento clínico diferenciado, foi responsável por 59 (17%), mostrada nas Figuras 4 e 5.

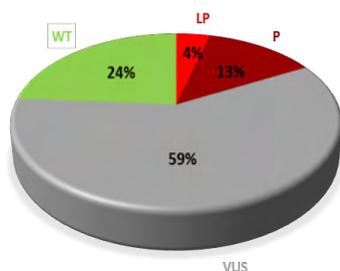


Figura 4: Distribuição dos resultados obtidos em exames com o painel de 40 genes em amostras sem variantes ou com variantes benignas ou provavelmente benignas (WT), com variantes de significado clínico incerto (VUS) e com variantes patogênicas (P) ou provavelmente patogênicas (LP).

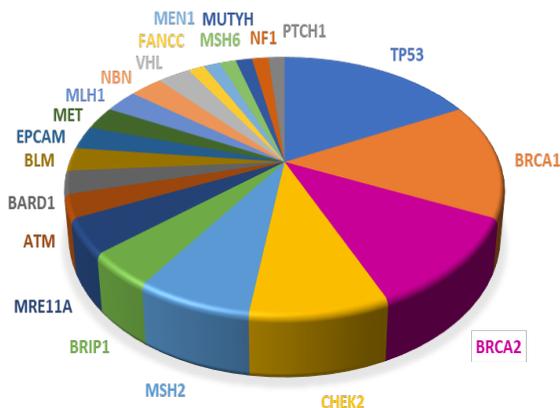


Figura 5: Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas no painel de 40 genes. Distribuição das variantes provavelmente patogênicas e patogênicas nos genes analisados pelo painel de 40 genes.

Na figura 4, os principais genes com variantes patogênicas e provavelmente patogênicas foram os genes: *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* e *MSH2*. Os genes *APC* e *MUTYH* não aparecem entre os mais frequentes pois, como o quadro clínico de MAP, FAP e AFAP, são bem determinados e para a investigação genética nesses genes, os médicos e pacientes optam por analisar os genes isolados ou em um painel de câncer colorretal (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *APC* e *MUTYH*) que é disponibilizado no mesmo laboratório.

As variantes detectadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* dentro do painel de 40 genes,

contabilizaram 26% das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas, conforme Figura 6. Dessa forma, 74% das variantes que levariam a uma conduta clínica não seriam detectadas se os pacientes e médicos optassem pelo painel de *BRCAs*.



Figura 6: Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas no painel de 40 genes x painel de *BRCAs*. Proporção de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que foram identificadas no exame de painel de 40 genes.

Já as variantes detectadas nos genes envolvidos com a síndrome de Lynch (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1* e *PMS2*) dentro do painel de 40 genes, contabilizaram apenas 12% das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas, conforme Figura 7. Dessa forma, 88% das variantes que levariam a uma conduta clínica não seriam detectadas se os pacientes e médicos optassem pelo painel de Lynch.



Figura 7: Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas no painel de 40 genes x painel de Lynch. Proporção de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas nos genes relacionados à Síndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) que foram identificadas no exame de painel de 40 genes.

O Rol da ANS preconiza que, em caso de resultados negativos na investigação genética dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, quando suspeita-se da síndrome hereditária de câncer de mama e de ovário, o painel de investigação de síndrome hereditária de câncer de mama e ovário seja conduzido pelo painel de 16 genes (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* e *TP53*). As variantes detectadas nos genes que compõe o painel de 16 genes que estão dentro

do painel de 40 genes, contabilizaram 71% das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas, conforme Figura 8. Dessa forma, 29% das variantes que levariam a uma conduta clínica não seriam detectadas se os pacientes e médicos optassem pelo painel de 16 genes.



Figura 8: Variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas no painel de 40 gene x painel de 16 genes. Proporção de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas nos genes presentes no painel de mama e ovário de 16 genes (ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53) que foram identificadas no exame de painel de 40 genes.

DISCUSSÃO

O câncer está se tornando um dos principais problemas do setor de saúde e economia do mundo. É a segunda principal causa de mortalidade no mundo, em 2018 foram 9,6 milhões de mortes, 1 a cada 6 pessoas morreram por causa do câncer. 70% das mortes ocorreram em países de baixa e média renda (Organização Mundial da Saúde, 2018). Em 2010, houve um gasto anual de US\$ 1,16 trilhões com o câncer. 84 milhões de mortes nos próximos 10 anos por câncer e 24 milhões de pessoas serão diagnosticadas com câncer em 2035 (Associação Americana para a Pesquisa do Câncer, 2015).

No Brasil: 225 mil mortes no Brasil a cada ano, 87 mil óbitos registrados na população economicamente ativa, a estimativa é de que o país sofra um prejuízo de cerca de R\$ 15 bilhões anuais e a 0,21% de toda a riqueza gerada (Agência Internacional para Pesquisa do Câncer, 2019).

Este trabalho evidenciou que:

1. Se os pacientes realizassem a análise somente para *BRCA1* e *BRCA2*, apenas 26% teriam uma conclusão diagnóstica e 74% seriam conduzidos a um novo teste genético.
2. Se os pacientes tivessem realizado o exame para Lynch, somente 12% concluiriam o diagnóstico.

3. Considerando os genes analisados no painel de 16 genes (Rol da ANS), foi constatado que 29% dessas variantes não seriam identificadas.

Os resultados obtidos revelam que os painéis multigênicos podem ser um meio mais responsivo e menos dispendioso para a investigação do câncer hereditário, quando uma síndrome específica do câncer hereditário ou gene específico não pode ser diretamente relacionado ao diagnóstico do paciente e ao histórico familiar.

Existem vantagens e desvantagens na escolha de um painel expandido para a investigação genética do câncer hereditário: Algumas vantagens incluem a realização do diagnóstico molecular preciso do câncer, a diminuição da mortalidade, a detecção precoce de tumores, o rastreamento periódico mais preciso, a prevenção de metástases, ganho de anos com qualidade de vida, diminuição dos gastos com o câncer, entre outras. Por outro lado, podemos pensar em algumas desvantagens relacionadas mais ao paciente e sua escolha pessoal como: aumento da preocupação com o desenvolvimento de câncer, mais anos vividos com a doença e seguimento após tratamento, que devem ser levados em consideração numa consulta de aconselhamento genético.

No entanto, escolha dos painéis multigênico deve ser usada com cautela, pois aumenta a possibilidade de identificar variantes de significado clínico incerto (VUS). A identificação dessas variantes pode causar angústia relacionada às dúvidas dos pacientes e médicos em relação ao manejo clínico. Portanto, o aconselhamento genético pré e pós-teste é extremamente importante para explicar o benefício de cada teste e a antecipação de possíveis resultados.

PERPECTIVAS

Há poucos anos, a investigação genética da síndrome hereditária do câncer de mama e ovário restringia-se apenas aos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Assim como hoje o Rol da ANS traz a possibilidade da realização de um painel amplo de 16 genes para a investigação genética da síndrome hereditária do câncer de mama e ovário, a utilização de um painel ainda mais amplo para a investigação dessa e de outras síndromes hereditárias do câncer torna-se uma realidade cada vez mais próxima, com o avanço científico na descrição de genes e variantes e com a diminuição do custo dos exames em painéis expandidos.

CONCLUSÕES

Esse trabalho foi motivado pela dúvida se o painel de 40 genes para a investigação genética de síndromes hereditárias do câncer seria realmente necessário, ou se painéis menores poderiam responder da mesma forma essa investigação, apresentando poucas variantes detectadas fora dos genes contemplados por esses painéis menores. Este trabalho possibilitou a visibilidade da capacidade de um painel de 40 genes para a

investigação genética de síndromes hereditárias do câncer demonstrando que a detecção de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas que concluiriam essa investigação de uma forma mais expressiva que em painéis menores.

REFERÊNCIAS

ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA, ET AL., EDITORS. **GeneReviews® [Internet]**.

ADAMOVIČH, A. I. *et al.* Functional analysis of BARD1 missense variants in homology-directed repair and damage sensitivity. **PLoS Genetics**, v. 15, n. 3, 1 mar. 2019.

ADENIRAN, A. J.; SHUCH, B.; HUMPHREY, P. A. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: clinic, pathologic, and genetic features. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 39, n. 12, p. e1–e18, 2015.

AHMED, M.; RAHMAN, N. ATM and breast cancer susceptibility. **Oncogene**, v. 25, n. 43, p. 5906–5911, 2006.

ALLANSON, E. *et al.* Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? p. 752–756, 1991.

ANTONIOU, A. C. *et al.* Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 6, p. 497–506, 2014.

ARETZ, S.; VASEN, H. F. A.; OLSCHWANG, S. Clinical utility gene card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP). **European Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 7, p. 832, 2011.

BAKER, J. L. *et al.* Breast cancer in a RAD51D mutation carrier: Case report and review of the literature. **Clinical Breast Cancer**, v. 15, n. 1, p. e71–e75, 2015.

BAKRY, D. *et al.* Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 5, p. 987–996, 2014.

BANSIDHAR, B. J. Extracolonic manifestations of lynch syndrome. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 25, n. 2, p. 103–110, 2012.

BARIS, H. N. *et al.* Prevalence of breast and colorectal cancer in Ashkenazi Jewish carriers of Fanconi anemia and Bloom syndrome. **Israel Medical Association Journal**, v. 9, n. 12, p. 847–850, 2007.

BOTTARO, D. P. *et al.* Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. **Science**, v. 251, n. 4995, p. 802–804, 1991.

BOUGEARD, G. *et al.* Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 21, p. 2345–2352, 2015.

BRAKELEER, S. DE *et al.* Cancer predisposing missense and protein truncating BARD1 mutations in non-BRCA1 or BRCA2 breast cancer families. **Human mutation**, v. 31, n. 3, p. E1175–85, mar. 2010.

BRISCOE, J. *et al.* A hedgehog-insensitive form of Patched provides evidence for direct long-range morphogen activity of Sonic hedgehog in the neural tube. **Molecular Cell**, v. 7, n. 6, p. 1279–1291, 2001.

BUCHANAN, M. E.; DAVIS, R. L. A distinct set of *Drosophila* brain neurons required for neurofibromatosis type 1-dependent learning and memory. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 30, p. 10135–10143, 2010.

BYLER, K. T.; BRATSLAVSKY, G. Hereditary renal cell carcinoma: Genetics, clinical features, and surgical considerations. **World Journal of Urology**, v. 32, n. 3, p. 623–630, 2014.

CAESTECKER, K. W.; WALLE, G. R. VAN DE. The role of BRCA1 in DNA double-strand repair: Past and present. **Experimental Cell Research**, v. 319, n. 5, p. 575–587, 2013.

CARBONE, M. *et al.* BAP1 and cancer. **Nature reviews. Cancer**, v. 13, n. 3, p. 153–9, 2013.

CASADEI, S. *et al.* Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. **Cancer Research**, v. 71, n. 6, p. 2222–2229, 2011.

CAUX, F. *et al.* Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome is related to mosaic PTEN nullizygoty. **European Journal of Human Genetics**, v. 15, n. 7, p. 767–773, 2007.

CHOUDHRY, Z. *et al.* Sonic hedgehog signalling pathway: A complex network. **Annals of Neurosciences**, v. 21, n. 1, p. 28–31, 2014.

CHOW, E.; MACRAE, F. Review of juvenile polyposis syndrome. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 20, n. 11, p. 1634–1640, 2005.

CHRZANOWSKA, K. H. *et al.* Nijmegen breakage syndrome (NBS). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 7, n. 1, p. 1–19, 2012.

CHUN, J.; BUECHELMAIER, E. S.; POWELL, S. N. Rad51 Paralog Complexes BCDX2 and CX3 Act at Different Stages in the BRCA1-BRCA2-Dependent Homologous Recombination Pathway. **Molecular and Cellular Biology**, v. 33, n. 2, p. 387–395, 2013.

CHURCH, J. M. Polymerase proofreading-associated polyposis: A new, dominantly inherited syndrome of hereditary colorectal cancer predisposition. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 57, n. 3, p. 396–397, 2014.

CLEARY, S. P. *et al.* Heterozygosity for the BLMash mutation and cancer risk. **Cancer Research**, v. 63, n. 8, p. 1769–1771, 2003.

COLLEY, A.; DONNAI, D.; EVANS, D. G. R. Neurofibromatosis/Noonan phenotype: a variable feature of type 1 neurofibromatosis. **Clinical Genetics**, v. 49, n. 2, p. 59–64, 2008.

COUCH, F. J. *et al.* Germ line fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. **Cancer Research**, v. 65, n. 2, p. 383–386, 2005.

- COYLE, D.; FRIEDMACHER, F.; PURI, P. The association between Hirschsprung's disease and multiple endocrine neoplasia type 2a: A systematic review. **Pediatric Surgery International**, v. 30, n. 8, p. 751–756, 2014.
- CROTEAU, D. L. *et al.* RECQL4 in genomic instability and aging. **Trends in Genetics**, v. 28, n. 12, p. 624–631, 2012.
- CYBULSKI, C. *et al.* CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. **American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 6, p. 1131–1135, 2004.
- DAMIOLA, F. *et al.* Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: Results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. **Breast Cancer Research**, v. 16, n. 3, 2014.
- DAVIES, H. *et al.* HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. **Nature Medicine**, v. 23, n. 4, p. 517–525, 2017.
- ENG, C. PTEN: One gene, Many syndromes. **Human Mutation**, v. 22, n. 3, p. 183–198, 2003.
- ERKKO, H. *et al.* Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 14, p. 4667–4671, 2008.
- FITZGERALD, M. G. *et al.* Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: Analysis of a clinic-based population. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, n. 16, p. 8541–8545, 1996.
- FORETOVA, L. *et al.* Gastric Cancer in Individuals with Li-Fraumeni Syndrome Serena. **NIH Public Access**, v. 13, n. 7, p. 617–632, 2013.
- GAO, J. *et al.* 3D clusters of somatic mutations in cancer reveal numerous rare mutations as functional targets. **Genome Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2017.
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. Hereditary cancer predisposition syndromes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 2, p. 276–292, 2005.
- GIARDIELLO, F. M. *et al.* Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. **American Journal of Gastroenterology**, v. 109, n. 8, p. 1159–1179, 2014.
- GOLDSTEIN, A. M. Genotype-Phenotype Relationships in U.S. Melanoma-Prone Families With CDKN2A and CDK4 Mutations. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 12, p. 1006–1010, 2000.
- GOLDSTEIN, A. M. *et al.* High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. **Cancer Research**, v. 66, n. 20, p. 9818–9828, 2006.
- _____. Features associated with germline CDKN2A mutations: A GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. **Journal of Medical Genetics**, v. 44, n. 2, p. 99–106, 2007.

- GORGEL, A. *et al.* Coexistence of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and pheochromocytoma in three cases of neurofibromatosis type 1 (NF1) with a review of the literature. **Internal Medicine**, v. 53, n. 16, p. 1783–1789, 2014.
- GRUBER, S. B. *et al.* BLM heterozygosity and the risk of colorectal cancer. **Science (New York, N.Y.)**, v. 297, n. 5589, p. 2013, 20 set. 2002.
- GUPTA, S. *et al.* Diagnostic approach to hereditary renal cell carcinoma. **American Journal of Roentgenology**, v. 204, n. 5, p. 1031–1041, 2015.
- HALF, E.; BERCOVICH, D.; ROZEN, P. Familial adenomatous polyposis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 4, n. 1, p. 1–23, 2009.
- 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 assessment. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 1, p. 70–87, 2015.
- HARALDSDOTTIR, S. *et al.* Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2. **Nature Communications**, v. 8, n. May, p. 1–11, 2017.
- HARBOUR, J. W. *et al.* Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. **Science (New York, N.Y.)**, v. 330, n. 6009, p. 1410–3, 3 dez. 2010.
- HEIJDEN, M. S. VAN DER *et al.* Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. **Cancer Research**, v. 63, n. 10, p. 2585–2588, 2003.
- HERMAN, D. S. *et al.* Efficient Detection of Copy Number Mutations in PMS2 Exons with a Close Homolog. **Journal of Molecular Diagnostics**, v. 20, n. 4, p. 512–521, 2018.
- HOLLOMAN, W. K. Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination. **Nature Structural and Molecular Biology**, v. 18, n. 7, p. 748–754, 2011.
- HU, C. *et al.* Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 25, n. 1, p. 207–211, 2016.
- JAEGER, E. *et al.* Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. **Nature Genetics**, v. 44, n. 6, p. 699–703, 2012.
- K HEIKKINEN, S-M KARPPINEN, Y SOINI, M MA`KINEN, R. W. Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. **Molecular and Cellular Biology**, p. 1–7, 2003.
- KARPPINEN, S.-M. *et al.* Nordic collaborative study of the BARD1 Cys557Ser allele in 3956 patients with cancer: enrichment in familial BRCA1/BRCA2 mutation-negative breast cancer but not in other malignancies. **Journal of medical genetics**, v. 43, n. 11, p. 856–62, nov. 2006.
- KOLIYOU, X. *et al.* Nuclear import mechanism of neurofibromin for localization on the spindle and function in chromosome congression. **Journal of Neurochemistry**, v. 136, n. 1, p. 78–91, 2016.

KRAMPITZ, G. W.; NORTON, J. A. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. **Cancer**, v. 120, n. 13, p. 1920–1931, 2014.

LEE, M. *et al.* Differences in survival for patients with familial and sporadic cancer. **International Journal of Cancer**, v. 140, n. 3, p. 581–590, 2017.

LI, J. *et al.* Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. **American Journal of Human Genetics**, v. 98, n. 5, p. 830–842, 2016.

LIER, M. G. F. VAN *et al.* High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 6, p. 1258–1264, 2010.

LIGTENBERG, M. J. L. *et al.* EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. **Familial Cancer**, v. 12, n. 2, p. 169–174, 2013.

LODISH, M. B.; STRATAKIS, C. A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 3, p. 439–449, 2010.

LORANS, M. *et al.* Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 17, n. 2, p. e293–e305, 2018.

LOVEDAY, C. *et al.* Europe PMC Funders Group Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. **Nature genetics**, v. 43, n. 9, p. 879–882, 2016.

LUBBE, S. J. *et al.* Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 24, p. 3975–3980, 2009.

LUCA, A. DE *et al.* NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. **American Journal of Human Genetics**, v. 77, n. 6, p. 1092–1101, 2005.

LUCILENE ARILHO RIBEIRO, 1 JEFFREY C. MURRAY, 2 AND ANTONIO RICHIERI-COSTA1. PTCB mutations in four Brazilian patients with holoprosencephaly and in one with holoprosencephaly-like features and normal MRI. **American Journal of Medical Genetics**, v. 140, p. 2584–2586, 2006.

LUO, G.; KIM, J.; SONG, K. The C-terminal domains of human neurofibromin and its budding yeast homologs Ira1 and Ira2 regulate the metaphase to anaphase transition. **Cell Cycle**, v. 13, n. 17, p. 2780–2789, 2014.

MADANIKIA, S. A. *et al.* Increased risk of breast cancer in women with NF1. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 158 A, n. 12, p. 3056–3060, 2012.

MAHER, E. R.; NEUMANN, H. P. H.; RICHARD, S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. **European Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 6, p. 617–623, 2011.

MEINDL, A. *et al.* Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. **Nature Genetics**, v. 42, n. 5, p. 410–414, 2010.

MING, J. E. *et al.* Mutations in PATCHED-1, the receptor for SONIC HEDGEHOG, are associated with holoprosencephaly. **Human Genetics**, v. 110, n. 4, p. 297–301, 2002.

NAROD, S. A. Testing for CHEK2 in the cancer genetics clinic: Ready for prime time? **Clinical Genetics**, v. 78, n. 1, p. 1–7, 2010.

NATHAN, N. *et al.* Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. **Dermatologic Clinics**, v. 35, n. 1, p. 51–60, 2017.

NEKLASON, D. W. *et al.* American Founder Mutation for Attenuated Familial Adenomatous Polyposis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, n. 1, p. 46–52, 2008.

NIESSEN RC1, HOFSTRA RM, WESTERS H, LIGTENBERG MJ, KOOI K, JAGER PO, DE GROOTE ML, DIJKHUIZEN T, OLDERODE-BERENDS MJ, HOLLEMA H, KLEIBEUKER JH, S. R. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. **Genes, chromosomes & cancer**, v. 44, n. August 2009, p. 737–44, 2009.

OBERMAIR, A. *et al.* Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 11, p. 2678–2684, 2010.

OLIVIER, M. *et al.* Li-Fraumeni and Related Syndromes: Correlation between Tumor Type, Family Structure, and TP53 Genotype. **Cancer Research**, v. 63, n. 20, p. 6643–6650, 2003.

OLSEN, J. H. *et al.* Breast and other cancers in 1445 blood relatives of 75 Nordic patients with ataxia telangiectasia. **British Journal of Cancer**, v. 93, n. 2, p. 260–265, 2005.

OS, N. J. H. VAN *et al.* Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. **Clinical genetics**, v. 90, n. 2, p. 105–17, ago. 2016.

OSORIO, A. *et al.* Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. **Human Molecular Genetics**, v. 21, n. 13, p. 2889–2898, 2012.

PAILLERETS, B. B. *et al.* P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. **British Journal of Cancer**, v. 82, p. 1932–1937, 2000.

PALLES, C. *et al.* Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. **Nature Genetics**, v. 45, n. 2, p. 136–143, 2013.

PANNETT, A. A. J. *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. **Clinical Endocrinology**, v. 58, n. 5, p. 639–646, 2003.

PASTORE, Y. *et al.* Mutations of von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene and congenital polycythemia. **American Journal of Human Genetics**, v. 73, n. 2, p. 412–419, 2003.

PELLTARI, L. M. *et al.* RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. **Human Molecular Genetics**, v. 20, n. 16, p. 3278–3288, 2011.

PETRUCELLI, N.; DALY, M. B.; PAL, T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *In*: ADAM, M. P. *et al.* (Eds.). . Seattle (WA): [s.n.]. .

PHAROAH, P. D. P.; GUILFORD, P.; CALDAS, C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. **Gastroenterology**, v. 121, n. 6, p. 1348–1353, 2001.

POGUE-GEILE, K. L. *et al.* Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 12, p. 2216–2228, 2006.

POST, R. S. VAN DER *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. **Journal of Medical Genetics**, v. 52, n. 6, p. 361–374, 2015.

POTRONY, M. *et al.* Update in genetic susceptibility in melanoma. **Annals of Translational Medicine**, v. 3, n. 15, p. 1–12, 2015.

PRITCHARD, C. C. *et al.* Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 5, p. 443–53, 4 ago. 2016.

RAD, E.; TEE, A. R. Neurofibromatosis type 1: Fundamental insights into cell signalling and cancer. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 52, p. 39–46, 2016.

RAFNAR, T. *et al.* Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. **Nature Genetics**, v. 43, n. 11, p. 1104–1107, 2011.

RAHMAN, N. *et al.* PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. **Nature Genetics**, v. 39, n. 2, p. 165–167, 2007.

RAHNER, N. *et al.* Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)-update 2012. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 1, p. 118, 2013.

RAMUS, S. J. *et al.* Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 11, nov. 2015.

RATAJSKA, M. *et al.* Cancer predisposing BARD1 mutations in breast-ovarian cancer families. **Breast cancer research and treatment**, v. 131, n. 1, p. 89–97, jan. 2012.

RATNER, N.; MILLER, S. J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: The neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 5, p. 290–301, 2015.

RAYMOND, V. M. *et al.* Elevated risk of prostate cancer among men with lynch syndrome. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 14, p. 1713–1718, 2013.

- REBBECK, T. R. *et al.* Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 13, p. 1347–1361, 2015.
- RENNERT, G. *et al.* MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk. **Cancer**, v. 118, n. 8, p. 1989–1993, 2012.
- RICHARDS, F. M. *et al.* Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. **Human Molecular Genetics**, v. 8, n. 4, p. 607–610, 1999.
- RICHARDS, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405–424, 8 maio 2015.
- ROBERTS, N. J. *et al.* ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. **Cancer discovery**, v. 2, n. 1, p. 41–6, jan. 2012.
- ROHLIN, A. *et al.* A mutation in POLE predisposing to a multi-tumour phenotype. **International Journal of Oncology**, v. 45, n. 1, p. 77–81, 2014.
- RUIJS, M. W. G. *et al.* TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: Mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. **Journal of Medical Genetics**, v. 47, n. 6, p. 421–428, 2010.
- SANKARAN, S. *et al.* Identification of domains of BRCA1 critical for the ubiquitin-dependent inhibition of centrosome function. **Cancer research**, v. 66, n. 8, p. 4100–7, 15 abr. 2006.
- SCHMID, J. P. *et al.* Polymerase ϵ 1 mutation in a human syndrome with facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, and short stature (“FILS syndrome”). **Journal of Experimental Medicine**, v. 209, n. 13, p. 2323–2330, 2012.
- SCHMIDT, L. S. *et al.* Early onset hereditary papillary renal carcinoma: Germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene. **Journal of Urology**, v. 172, n. 4 I, p. 1256–1261, 2004.
- SEAL, S. *et al.* Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. **Nature Genetics**, v. 38, n. 11, p. 1239–1241, 2006.
- SEMINOG, O. O.; GOLDACRE, M. J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: Population-based record-linkage study. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 1, p. 193–198, 2013.
- SILVER, D. P.; LIVINGSTON, D. M. Mechanisms of BRCA1 tumor suppression. **Cancer Discovery**, v. 2, n. 8, p. 679–684, 2012.
- SMITH, C. G. *et al.* Exome Resequencing Identifies Potential Tumor-Suppressor Genes that Predispose to Colorectal Cancer. **Human Mutation**, v. 34, n. 7, p. 1026–1034, 2013.

- SPIER, I. *et al.* Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 2, p. 320–331, 2015.
- STEFFEN, J. *et al.* Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 2, p. 472–475, 2006.
- STINCO, G. *et al.* Multiple cutaneous neoplasms in a patient with Rothmund-Thomson syndrome: Case report and published work review. **Journal of Dermatology**, v. 35, n. 3, p. 154–161, 2008.
- STOJCEV, Z. *et al.* Hamartomatous polyposis syndromes. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2013.
- TAYLOR, A. M. R.; GROOM, A.; BYRD, P. J. Ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD) - Its clinical presentation and molecular basis. **DNA Repair**, v. 3, n. 8–9, p. 1219–1225, 2004.
- THAKKER, R. V. *et al.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 9, p. 2990–3011, 2012.
- THIFFAULT, I. *et al.* A patient with polymerase E1 deficiency (POLE1): Clinical features and overlap with DNA breakage/instability syndromes. **BMC Medical Genetics**, v. 16, n. 1, 2015.
- THOMPSON, D. *et al.* Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 11, p. 813–822, 2005.
- THOMPSON, D.; EASTON, D. F. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 58, n. 1, p. 27–28, 2003.
- THOMPSON, E. R. *et al.* Exome Sequencing Identifies Rare Deleterious Mutations in DNA Repair Genes FANCC and BLM as Potential Breast Cancer Susceptibility Alleles. **PLoS Genetics**, v. 8, n. 9, p. 1–8, 2012.
- TINAT, J. *et al.* 2009 Version of the Chompret Criteria for Li Fraumeni Syndrome. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 26, p. 108–109, 2009.
- TROVÓ-MARQUI, A. B.; TAJARA, E. H. Neurofibromin: A general outlook. **Clinical Genetics**, v. 70, n. 1, p. 1–13, 2006.
- TUTLEWSKA, K.; LUBINSKI, J.; KURZAWSKI, G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome - literature review. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2013.
- VALLE, L. *et al.* New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. **Human Molecular Genetics**, v. 23, n. 13, p. 3506–3512, 2014.
- VARGAS FR1, DE ALMEIDA JC, LLERENA JÚNIOR JC, R. D. RAPADILINO syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v. 44, n. 6, p. 716–9, 1994.

VOER, R. M. DE *et al.* Deleterious Germline BLM mutations and the risk for early-onset colorectal cancer. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1–7, 2015.

VOGT, S. *et al.* Expanded Extracolonic Tumor Spectrum in MUTYH-Associated Polyposis. **Gastroenterology**, v. 137, n. 6, p. 1976–1985.e10, 2009.

WALSH, T. *et al.* Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 44, p. 18032–18037, 2011.

WANG, Q. Cancer predisposition genes: Molecular mechanisms and clinical impact on personalized cancer care: Examples of Lynch and HBOC syndromes. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 37, n. 2, p. 143–149, 2016.

WATSON, G. H. Pulmonary stenosis, café-au-lait spots, and dull intelligence. **Archives of Disease in Childhood**, v. 42, n. 223, p. 303–307, 1967.

WELLS, S. A. *et al.* Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. **Thyroid**, v. 25, n. 6, p. 567–610, 2015.

WILLIAMS, G. J.; LEES-MILLER, S. P.; TAINER, J. A. Mre11-Rad50-Nbs1 conformations and the control of sensing, signaling, and effector responses at DNA double-strand breaks. **DNA Repair**, v. 9, n. 12, p. 1299–1306, 2010.

WIMMER, K.; KRATZ, C. P. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. **Haematologica**, v. 95, n. 5, p. 699–701, 2010.

WIN, A. K. *et al.* Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 9, p. 2256–2262, 2011.

WONG, P. *et al.* Prevalence of early onset colorectal cancer in 397 patients with classic Li-Fraumeni syndrome. **Gastroenterology**, v. 130, n. 1, p. 73–79, 2006.

WU, L. C. *et al.* Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product. **Nature Genetics**, v. 14, n. 4, p. 430–440, 1996.

XIANG, H. P. *et al.* Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 17, p. 2546–2551, 2011.

YOSHIDA, T. *et al.* Hypergonadotropic hypogonadism and hypersegmented neutrophils in a patient with ataxia-telangiectasia-like disorder: Potential diagnostic clues? **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 164, n. 7, p. 1830–1834, 2014.

ZHANG, B. *et al.* Genetic variants associated with breast-cancer risk: Comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 477–488, 2011.

ZOGOPOULOUS, G. *et al.* The P239S palladin variant does not account for a significant fraction of hereditary or early onset pancreas cancer. **Human Genetics**, v. 121, n. 5, p. 635–637, 2007.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adolescência 4, 5, 6, 7, 9, 110
Agente Comunitário de Saúde 92, 93, 95
Automutilação 4, 11, 12
Automutilação Digital 4, 6, 8, 9, 11

B

Bilioma 48, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 58

C

Câncer 27, 28, 29, 35, 37, 41, 79, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 150, 156, 166, 170, 171, 172, 173, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 207
CD40L 156, 157, 159, 161, 162, 164, 165, 167, 168
Cicatrização 114
Colangiocarcinoma 48, 49, 56, 58
Colo do Útero 170, 171, 172
Cólon Descendente 1, 2
Comportamento Suicida 91, 92, 93, 94, 95
CPNPC 27, 28, 29, 30

D

Diabetes Mellitus Gestacional 108, 109, 113
Diabetes na Gestação 108, 109, 112
Diagnóstico 1, 2, 3, 10, 19, 22, 27, 35, 36, 38, 48, 50, 55, 57, 58, 69, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 90, 99, 100, 101, 104, 108, 110, 112, 113, 138, 148, 170, 171, 172, 175, 179, 180, 184, 185, 192, 193, 205
Disparidades em Assistência à Saúde 97
Doença 13, 18, 20, 21, 24, 29, 34, 35, 36, 37, 39, 44, 45, 46, 49, 55, 56, 82, 83, 86, 87, 89, 98, 108, 109, 112, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 148, 150, 173, 175, 188, 193, 204

E

Educação em Saúde 115, 132, 135
Educação Médica 60, 70, 105
EGFR 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33
Encapsulado 48, 51, 53, 57, 58

Endometriose 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47

Equipe Multiprofissional 146, 148

Estratégia Saúde da Família 170

Estudante de Medicina 60

F

Feridas Crônicas 114

Flow Cytometry 156, 164, 165, 169

G

Gastrectomia 85, 86, 88, 89

Genética 27, 36, 47, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 190, 191, 193, 194, 224

Gestão do Cuidado 91, 92, 93, 94

GIST 2, 80, 81, 82, 83, 90, 204, 205, 206, 207

Gravidez 109, 110, 111, 112, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 217, 219, 220

H

Hiperêmese Gravídica 208, 209, 210, 211, 213, 219

I

Idosos 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 92

Imatinibe 82, 204, 205, 206, 207

Infarto do Miocárdio 97, 107

Infertilidade 34, 35, 36, 39, 42

Intervenção Farmacêutica 146, 148, 150, 152, 154

K

Klatskin 48, 49, 50, 54, 55, 56, 57, 58

L

Laparoscopia 86, 87, 88, 90

Laparotomia 205, 206

Leiomioma 1, 2, 3

Lesão Tecidual 114

M

Membranas Bioativas 114, 115, 116, 118, 120

MFC 60, 61, 66, 67, 69

N

Nanopartículas 114

Necessidades em Saúde 60

Neoplasia do Trato Gastrointestinal 79, 80, 81

Neoplasias Gástricas 86, 88

O

Oncogeriatría 80

Oncologia 65, 79, 146, 148, 152, 154, 170

P

Pacientes Idosos 79, 80

Painel 179, 180, 183, 189, 190, 191, 192, 193

Perihilar 48, 49, 55

Platelet 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169

Platelets-leucocyte aggregate 156

Prevenção 5, 37, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 107, 109, 115, 132, 137, 138, 170, 172, 179, 193, 208, 210, 216, 217, 219, 220

Prevenção Primária 138, 170

Promoção da Saúde 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144

R

Redes Sociais 4, 6, 8, 11, 140, 142, 143, 173

Retroperitônio 205

S

Segurança do Paciente 146, 147, 148, 149, 153, 154, 155

Sistema Único de Saúde 61, 71, 73, 77, 97, 102, 103, 116

SUS 60, 61, 69, 70, 102, 103, 105, 171

T

T790M 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Teorias em Saúde 132

Transtorno Mental 4, 6, 11

Tumor 1, 2, 48, 49, 50, 54, 55, 56, 57, 58, 81, 82, 87, 152, 157, 161, 162, 165, 166, 167, 187, 188, 199, 201, 203, 204, 205, 206, 207

Tumor Estromal Gastrointestinal 2, 81, 204, 206, 207

V

Violência Contra o Idoso 72

Violência Sexual 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77

Z

Zingiber officinale 208, 209, 211, 213, 219, 221, 222, 223

MEDICINA:

LONGE DOS HOLOFOTES,

PERTO DAS PESSOAS

3

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 @atenaeditora

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



MEDICINA:

LONGE DOS HOLOFOTES,

PERTO DAS PESSOAS

3

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 @atenaeditora

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

