



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Mariana Novaes Santos

Polipose adenomatosa familiar em Alagoas

Maceió
2022

MARIANA NOVAES SANTOS

Polipose adenomatosa familiar em Alagoas

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Estudos clínicos e laboratoriais em ciências médicas

Linha de pesquisa: Genética clínica e experimental

Orientadora: Profa. Dra. Isabella Lopes Monlleó

Coorientadora: Profa. Dra. Débora de Paula Michelatto

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237p Santos, Mariana Novaes.

Polipose adenomatosa familiar em Alagoas / Mariana Novaes Santos. – 2022.

139 f. : il.

Orientadora: Isabella Lopes Monlleó.

Co-orientadora: Débora de Paula Michelatto.

Co-orientador: Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2022.

Inclui produto educacional.

Bibliografia: f. 73-74.

Apêndices: f. 75-94.

Anexos: f. 95-139.

1. Síndromes neoplásicas hereditárias. 2. Polipose adenomatosa do colo. 3. Genes APC. 4. Doenças raras. 5. Indicadores de desenvolvimento. 6. Letramento em saúde. 7. Psicanálise. I. Título.

CDU: 616.348/.349-056.7-006.6

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização deste trabalho, em especial:

À minha orientadora e mãe científica, Profa. Isabella Monlleó, que domina a arte de ensinar sem parecer que está ensinando. Obrigada pela oportunidade de aprender com seus exemplos ao longo dos últimos nove anos, no ambulatório de Genética, nas salas de aula, nos corredores e na vida. Por me ensinar o verdadeiro significado de empatia. Por acreditar em mim, mais até do que eu mesma acredito. Pela sinceridade, em todos os momentos. Pelas altas doses de paciência e incontáveis horas dedicadas à minha orientação e ao desenvolvimento deste trabalho. Por apoiar todos os meus planos futuros, por mais impossíveis que pareçam. Pelos momentos de descontração. Por garantir minha nutrição me alimentando com frutas orgânicas ou me obrigando a parar para almoçar todos os dias. E por ser meu referencial como cientista, médica, professora e mulher.

À minha coorientadora, Profa. Débora Michelatto, por ter se tornado, em tão pouco tempo, uma das pessoas mais importantes para o meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada pela dedicação imensa a este trabalho, por ter extrapolado as obrigações como coorientadora, pela paciência, pela amizade, por fazer Genética Molecular parecer fácil e por ter me mostrado o gráfico mais útil para toda a minha vida.

Ao meu coorientador, Prof. Manoel Álvaro, por ter sido o responsável por plantar a semente do estudo das famílias alagoanas com PAF e pela oportunidade de parceria entre os Serviços de Genética Clínica e de Coloproctologia do HUPAA-UFAL, que promete render grandes frutos.

Ao Prof. Reginaldo Petrolí, por ter sido um dos responsáveis por conceber este trabalho e por todo o auxílio durante a elaboração do meu projeto para a seleção de mestrado e o desenvolvimento desta pesquisa.

A Ana Karolina Maia, pela amizade antiga, pela ajuda na elaboração deste trabalho desde a sua fase inicial e por me guiar pelos melhores caminhos na trilha da Oncogenética.

À equipe parceira do Instituto de Psicologia da UFAL, composta pelas acadêmicas Lídia Dias, Lílian Rodrigues e Martha Barbosa, sob supervisão da Profa. Susane Zanotti, por ter possibilitado a ampliação do cuidado às pessoas com PAF através da atenção às suas implicações subjetivas.

À Profa. Ida Cristina Gubert, pela leitura crítica e revisão de um dos produtos deste trabalho e por ter fortalecido nossa discussão sobre os aspectos éticos, legais e sociais subjacentes à PAF.

A todos os que compõem o Serviço de Genética Clínica e o Laboratório de Genética Molecular Humana do HUPAA-UFAL, em particular a: Chrystenise Paes, pela disponibilidade e dedicação incomparáveis, pelo acolhimento aos participantes deste trabalho e por ter viabilizado as coletas de suas amostras biológicas; Diogo Nascimento e Pomy Kim, por terem possibilitado a implantação do teste diagnóstico desenvolvido nesta pesquisa desde a extração do DNA à padronização das reações, por terem me protegido do temido brometo de etídio e conseguido me ensinar a manusear equipamentos frágeis sem explodir o laboratório e por toda a paciência que tiveram durante esse processo.

À equipe de Coloproctologia do HUPAA-UFAL, em especial ao Prof. Manoel Álvaro, à enfermeira Marianna Tavares e aos residentes João Rolim e Diogo Jatobá, pela disponibilidade e por terem tornado possível a devolutiva social desta pesquisa através da realização de consultas multiprofissionais e dos exames de colonoscopia.

Aos alunos de graduação que fizeram ou ainda fazem parte das ações de extensão e dos projetos de iniciação científica vinculados a esta pesquisa, pelo empenho e por termos compartilhado o aprendizado sobre lições de Genética e da vida.

Ao Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e ao Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP 2021 e 2022), pelo suporte financeiro.

Aos professores Marshall Fontes, Reginaldo Petrolí e Thalita Figueiredo, que me auxiliaram em diferentes momentos nos últimos anos, pelos ensinamentos teóricos e práticos sobre Genética Médica e Biologia Molecular.

Ao Prof. Guilherme Gaelzer, por ter aberto as portas da Genética Médica em Alagoas para os que vieram a seguir. A Reinaldo Luna, por ter me apresentado o mundo da Genética Médica e me ajudado a fazer parte dele.

A Camila Maia e Virgílio Rocha, pela amizade antiga e por terem sido os melhores companheiros de mestrado que eu poderia ter. Não sei como teria sido passar por isso sem vocês.

A Pomy Kim, nossa eterna Sonsengnim, pelos ensinamentos sobre Genética Molecular, cultura coreana e gatos. A ela e a Camila Maia, Chrystenise Paes, Diogo Nascimento, Michel Nascimento, Rayane Ferreira, Reinaldo Luna, Virgílio Rocha e todos os amigos do LGMH, obrigada por terem me ajudado a sobreviver à seleção para o programa e, em seguida, ao próprio mestrado. Obrigada pela amizade que continua e por terem feito parte de uma das melhores épocas, que vai ficar guardada com muito carinho para sempre.

À minha família: meus pais, Flávia e Henrique, minhas irmãs, Daniela e Fernanda, e Daniel, meu companheiro desta vida, por estarem ao meu lado nesta jornada e em todas as outras. Aos meus filhos felinos, Mog e Poppy, pela companhia nas reuniões online e nas madrugadas de redação e por terem servido de inspiração para um trabalho de uma das disciplinas do mestrado.

Por último, agradeço às pessoas com PAF e seus familiares, por darem sentido aos nossos estudos.

RESUMO

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer causada por variantes germinativas no gene *APC*, com herança autossômica dominante e penetrância quase completa de câncer colorretal, se não tratada. O cuidado global às pessoas com PAF envolve estratégias de prevenção, diagnóstico e intervenção cirúrgica em momento oportuno. Dessa maneira, a redução de barreiras sistêmicas no acesso dos pacientes à informação e assistência é fundamental para o sucesso no manejo da doença. Esta pesquisa foi a etapa inicial no conhecimento da epidemiologia molecular das síndromes de câncer colorretal hereditário em Alagoas e envolveu o estudo de uma família com múltiplos afetados por PAF intermediária. O objetivo primário foi conhecer os aspectos clínicos, socioeconômicos, de letramento em saúde, psicológicos e genéticos dessa família. Para tanto, este estudo transversal e observacional contou com uma amostra de 59 participantes. A coleta de dados foi realizada por meio de uma ficha clínica e socioeconômica elaborada pela equipe, seguida da aplicação do Teste de Letramento em Saúde (TLS), instrumento validado na literatura, cuja pontuação varia de 0 a 100, e de uma entrevista sobre os aspectos psicológicos da PAF guiada por roteiro também elaborado pela equipe. Além disso, realizou-se coleta do heredograma e de amostras biológicas para identificação da variante em segregação na família. Os dados socioeconômicos foram utilizados para o cálculo do Índice de Desenvolvimento Familiar (IDF), que vai de 0 a 1. Os dados clínicos, o IDF e a pontuação obtida no TLS foram tabulados em planilha *Excel* e analisados, com abordagem quantitativa descritiva, utilizando o programa estatístico *JASP*. Os dados psicológicos foram analisados com abordagem qualitativa. Genes de interesse foram avaliados através da técnica de sequenciamento de nova geração em um caso índice. Os resultados foram confirmados através de sequenciamento Sanger no caso índice e da técnica de reação em cadeia da polimerase alelo-específica em quatro participantes afetados e dois controles negativos (intra e extrafamiliares). Foi realizado estudo preditivo *in silico* para a variante encontrada. Trezentos e vinte e sete familiares, sendo 46 com diagnóstico de PAF, foram identificados através da análise do heredograma. Dos 59 participantes entrevistados, catorze tinham diagnóstico de PAF e apresentaram, em média, diagnóstico em idade tardia e vigilância e tratamento inadequados. Em sua maioria, viviam a cerca de 5 km da Unidade Básica de Saúde, em casas com estrutura precária, que não tinham água ou energia elétrica até poucos anos atrás. O IDF médio foi de 0,476 e a pontuação média do TLS foi de 23,4. A análise dos dados psicológicos mostrou que as implicações subjetivas para os familiares se manifestam de maneira

heterogênea, tanto entre os núcleos domésticos quanto individualmente. A variante germinativa c.1255delA(p.Thr419Profs*35), nunca antes descrita na literatura, foi identificada em heterozigose no gene *APC* nos participantes afetados. A análise *in silico* revelou que essa alteração genética é patogênica, pois promove truncamento precoce com perda de todos os domínios funcionais da proteína APC. Concluiu-se que a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, o baixo letramento em saúde e as condições financeiras precárias foram as principais barreiras ao cuidado integral identificadas. A análise qualitativa ilustrou a importância da abordagem subjetiva no cuidado integral a pessoas com PAF no Sistema Único de Saúde. Através da análise dos dados genéticos, foi possível identificar a variante causadora da PAF nessa família, confirmar sua segregação de maneira autossômica dominante e implantar um teste molecular específico para seu diagnóstico, que se encontra disponível para os familiares interessados em sua realização após consulta de aconselhamento genético pré-teste.

Palavras-chave: Síndromes Neoplásicas Hereditárias, Polipose Adenomatosa do Cólon, Gene APC, Doenças Raras, Indicadores de Desenvolvimento, Letramento em Saúde, Psicanálise.

ABSTRACT

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary cancer predisposition syndrome caused by germline variants on *APC* gene, with autosomal dominant inheritance and nearly complete penetrance of colorectal cancer if left untreated. The global care of patients with FAP includes timely prevention, diagnosis and surgical intervention strategies. Thus, the reduction of systemic barriers in the access of patients to information and healthcare is critical to disease management. This research was the first step for the knowledge of the molecular epidemiology of hereditary colorectal cancer syndromes in Alagoas and it focused on the study of a family with multiple individuals affected by intermediate FAP. It aimed to describe clinical, socioeconomic, health literacy, psychological and genetic characteristics of this family. Therefore, this cross-sectional and observational study enrolled 59 participants. Data was collected through an inhouse clinical and socioeconomic questionnaire, followed by the Brazilian-validated Health Literacy Test (from Portuguese, TLS), which scores from 0 to 100, and a guided interview about the psychological aspects of FAP. Additionally, pedigree draft and biologic samples for family's variant identification were obtained. Socioeconomic data were used to calculate the Familial Development Index (from Portuguese, IDF), which scores from 0 to 1. Clinical data and IDF and TLS scores were recorded on *Excel* and descriptively analyzed using the statistical program *JASP*. Psychological data were qualitatively analyzed. Genes of interest were screened by next-generation sequencing in an index case. Results were confirmed through Sanger sequencing in the index case and allele-specific polymerase chain reaction in four affected participants and two negative controls (intra and extrafamilial). *In silico* pathogenicity prediction analysis of the identified variant was performed. Three hundred and twenty-seven family members, including 46 affected by FAP, were mapped through pedigree analysis. Among the 59 interviewed participants, fourteen were affected by FAP and had a high mean age of diagnosis, as well as inadequate surveillance and treatment. Most of them lived 5 km away from the healthcare unit in poor houses, with no access to piped water and electricity until a few years ago. The mean IDF was 0.476 and the mean TLS score was 23,4. Psychological data analysis showed that subjective implications for the family members are heterogeneous, either between domestic nuclei and individually. The *APC* heterozygous germline variant c.1255delA(p.Thr419Profs*35), which had never been previously reported, was identified in the affected participants. *In silico* analysis confirmed the pathogenicity of the genetic alteration, since it leads to early truncation and loss of all functional domains of APC protein. In conclusion, difficult access to healthcare services, low

health literacy and economic conditions were major patient-level barriers identified. The qualitative analysis illustrated the importance of the subjective approach on the global care of persons with FAP in the Brazilian public health system. Through the genetic data analysis, it was possible to identify the causative variant of FAP in this family, to confirm its autosomal dominant segregation and to develop a specific molecular diagnostic test, which is currently available to any interested relatives after pre-test genetic counseling.

Keywords: Hereditary Neoplastic Syndromes, Adenomatous Polyposis Coli, APC Gene, Rare Diseases, Development Indicators, Health Literacy, Psychoanalysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
dbSNP	Database of single nucleotide polymorphisms
HUPAA	Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas
IDF	Índice de Desenvolvimento Familiar
LGMH	Laboratório de Genética Molecular Humana
NCBI	National Center for Biotechnology Information
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PCR-AE	Reação em cadeia da polimerase alelo-específica
TLS	Teste de Letramento em Saúde
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
VPG	Variante patogênica germinativa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	19
2.1. Objetivo Geral	19
2.2. Objetivos Específicos	19
3. METODOLOGIA	20
3.1. Aspectos éticos	20
3.2. Delineamento	20
3.3. População e amostra	20
3.4. Procedimentos e métodos	20
3.5. Tabulação e análise de dados	21
4. PRODUTOS	23
4.1. Produto 1 - <i>original article: Novel germline APC variant promoting loss of all functional protein domains associated with intermediate intestinal polyposis</i>	24
4.2. Produto 2 - <i>abstract: Patient-level barriers to the global care for familial adenomatous polyposis: lessons from a large Brazilian family</i>	43
4.3. Produto 3 - resumo: Ações de educação em saúde em câncer hereditário: uma experiência no agreste alagoano	45
4.4. Produto 4 - artigo: Implicações subjetivas da polipose adenomatosa familiar: um estudo clínico-qualitativo	48
4.5. Produto 5 - artigo: <i>Precision medicine and vulnerability: a reflexive report</i>	68
5. CONCLUSÕES	71
6. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICES	75
Apêndice A: Termos de Consentimento e Assentimento Livre e Esclarecido	75
Apêndice B: Ficha para coleta de dados clínicos	86
Apêndice C: Questionário socioeconômico	88
Apêndice D: Roteiros para entrevistas: aspectos psicológicos	91
ANEXOS	95
Anexo A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	95
Anexo B: Teste de Letramento em Saúde	102

Anexo C: Normas para publicação – <i>Carcinogenesis</i>	120
Anexo D: Normas para publicação – <i>JNCCN</i>	129
Anexo E: Normas para publicação – <i>XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica</i>	132
Anexo F: Normas para publicação – <i>Cadernos de Saúde Pública</i>	135

1. INTRODUÇÃO

Em famílias com síndromes de câncer hereditário, um dos pilares do manejo é o aconselhamento genético como forma de prevenção primária para pessoas sob risco, ainda assintomáticas. Em nível populacional, é possível implementar medidas de rastreamento, para diagnóstico precoce e delineamento de estratégias de redução de risco e/ou intervenções terapêuticas direcionadas (ASHTON-PROLLA; WEITZEL, 2020; BRASIL, 2009; VIEIRA *et al.* 2013).

O câncer colorretal é o terceiro entre os mais prevalentes no mundo (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, chega a ser o segundo em algumas regiões e, em Alagoas, estima-se que será o terceiro em mulheres e o quinto em homens no triênio 2020-2022 (INCA, 2019).

Em 5 a 7% dos casos é possível reconhecer uma variante patogênica germinativa (VPG) no material genético, configurando uma síndrome de câncer colorretal hereditário. Estas síndromes são agrupadas em não polipoides e polipoides (DEKKER *et al.*, 2019; VAN COTT, 2020).

Entre as síndromes polipoides estão a polipose adenomatosa familiar (PAF), relacionada a alterações no gene *APC*, a polipose associada ao gene *MUTYH* e poliposes adenomatosas raras, associadas a outros genes (*GREM1*, *POLE*, *POLD1*, *AXIN2*, *NTHL1*, *MSH3* etc.). O exame molecular é recomendado para diagnóstico diferencial entre elas, especialmente quando a história familiar não esclarece o mecanismo de herança (WEISS *et al.*, 2021; PATEL; HYER, 2019).

A PAF (OMIM 175100), com prevalência de 2 a 3 casos para cada 100.000 indivíduos no mundo (KERR *et al.*, 2013) e 1 caso para cada 30.000 indivíduos no Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2019), é a síndrome polipoide mais prevalente. Caracteriza-se pela presença de dezenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e no reto, que aparecem numa idade precoce e têm penetrância de transformação maligna em praticamente 100% dos casos, se não realizada cirurgia redutora de risco. Apesar de ser responsável por menos de 1% do total de casos de câncer colorretal, a PAF é considerada um protótipo para o estudo de pessoas com risco elevado para câncer, já que afeta um dos tecidos mais rapidamente regenerados do corpo humano, o epitélio intestinal, e que pode ser facilmente monitorado para o surgimento de adenomas através da colonoscopia (DINARVAND *et al.*, 2019; TALSETH-PALMER, 2017).

Por ter mecanismo de herança monogênico autossômico dominante, o risco de que a prole de um indivíduo com PAF herde a VPG é de 50%. Em 20% dos casos, pessoas afetadas

por PAF possuem genitores geneticamente normais, o que pode ser explicado pela ocorrência de mutação de novo ou por mosaïcismo restrito à linhagem germinativa de um dos genitores (BISGAARD *et al.*, 1994; HEALD *et al.*, 2020; PATEL; HYER, 2019).

O *APC* é um gene supressor tumoral localizado no braço longo do cromossomo 5 (5q21-q22). Esse gene tem 15 éxons codificantes e seu transcrito mais abundante codifica uma proteína de 2843 aminoácidos, denominada proteína APC (BODMER *et al.*, 1988; GRODEN *et al.*, 1991; LEPPERT *et al.*, 1987). Esta proteína tem vários *motifs* e domínios que interagem com diferentes vias metabólicas. O domínio de oligomerização, situado entre os aminoácidos 6 e 57, medeia a homo-oligomerização da proteína. Já os domínios seguintes, que iniciam no aminoácido 453 com o domínio *armadillo*, atuam na migração, adesão, proliferação e diferenciação celular e na segregação cromossômica (AOKI; TAKETO, 2007; ZHANG *et al.*, 2011).

Até o momento, foram descritas 2115 alterações no gene *APC*, conforme o *Human Gene Mutation Database* (STENSON *et al.*, 2020). Estas compreendem alterações *missense*, *nonsense*, em sítio de *splicing*, em regiões reguladoras, *indels*, grandes deleções, grandes inserções/duplicações e rearranjos complexos.

É descrita correlação entre a localização da alteração no gene *APC* e a gravidade do quadro gastrointestinal. Alterações localizadas nas extremidades 5' e 3', respectivamente antes e depois dos aminoácidos 157 e 1595, e no sítio de *splicing* alternativo do éxon 9, estão associadas a PAF atenuada, enquanto alterações no meio do gene estão associadas a PAF clássica. Esta última pode apresentar-se como polipose profusa, se a alteração proteica ocorrer entre os aminoácidos 1250 e 1464, os quais situam-se na chamada *mutation cluster region* (MCR) do gene *APC*, ou polipose intermediária, se a alteração afetar as partes restantes da proteína (NIEUWENHUIS; VASEN, 2007).

Embora o conhecimento tenha avançado, ainda não há evidências suficientes para apoiar a tomada de decisões terapêuticas baseadas no genótipo, sobretudo, pela existência de grande variabilidade fenotípica intra e interfamiliar em pessoas com VPG idênticas do *APC* (FRIEDL; ARETZ, 2005; WEISS *et al.*, 2021). Possíveis causas desse fenômeno são a interferência de outros fatores genéticos e ambientais (FRIEDL *et al.*, 2001; FRIEDL; ARETZ, 2005).

Deste modo, até o presente, o tratamento da PAF consiste na realização de cirurgia redutora de risco, indicada após o aparecimento dos pólipos, dependendo de suas

características e da idade do paciente. As opções são: colectomia abdominal total com anastomose ileorretal, proctocolectomia total com ileostomia terminal permanente e proctocolectomia total com bolsa ileal e anastomose ileoanal (WEISS *et al.*, 2021; PATEL; HYER, 2019).

A escolha da técnica baseia-se, sobretudo, no fenótipo do paciente e de seus familiares, principalmente com relação à presença de acometimento retal. A decisão de realizar cirurgia redutora de risco em menores de 18 anos também deve ser individualizada e, se adiada, recomenda-se colonoscopia anual (WEISS *et al.*, 2021; PATEL; HYER, 2019).

Indivíduos com PAF apresentam risco aumentado para o surgimento de pólipos em outras porções do trato gastrointestinal e também para manifestações extraintestinais, como hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, tumor desmoide, alterações dentárias e outros tipos de câncer. Por esse motivo, atualmente, há tendência de considerar os fenótipos associados ao gene *APC* como parte de um espectro, em vez de separá-los em categorias (DINARVAND *et al.*, 2019).

O quadro 1 apresenta as recomendações para vigilância de pessoas com PAF, considerando os tipos mais comuns de câncer e outras manifestações extraintestinais com potencial de transformação maligna (WEISS *et al.*, 2021; PATEL; HYER, 2019). Se, em algum momento, for detectado algum desses cânceres, recomenda-se seguir protocolos específicos de tratamento de acordo com o sítio anatômico (WEISS *et al.*, 2021).

Quadro 1: Recomendações de vigilância em indivíduos com PAF de acordo com o sítio anatômico (adaptado de WEISS *et al.*, 2021 e PATEL; HYER, 2019).

Achado clínico	Recomendação
Câncer colorretal (após a cirurgia redutora de risco)	Depende do tipo de cirurgia realizada; na maioria dos casos, avaliação endoscópica a cada 6 ou 12 meses.
Câncer duodenal, periampular e gástrico	Iniciar endoscopia digestiva alta (incluindo visualização completa da ampola de Vater) entre 20 e 25 anos; intervalo depende do estágio dos achados.
Câncer de tireoide	Iniciar ultrassonografias no final da adolescência; considerar repetir a cada 2 ou 5 anos.
Câncer no sistema nervoso central	Exame físico anual.

Tumor desmoide intra-abdominal	Se clínica sugestiva, realizar investigação imediata com exame de imagem.
Pólipos e câncer do intestino delgado	Considerar exame de imagem, principalmente se polipose duodenal em estágio avançado.
Hepatoblastoma	Considerar exame físico, ultrassonografia e dosagem de alfafetoproteína a cada 3 ou 6 meses até os 5 anos de idade.
Câncer pancreático	Rastreamento individualizado.

Em ambiente clínico, recomenda-se a testagem em cascata para rastrear parentes assintomáticos de indivíduos com diagnóstico de PAF e VPG conhecida. Esta consiste na oferta de aconselhamento genético e do exame molecular aos familiares maiores de 18 anos que, pelo heredograma, têm risco de 50% de ter herdado a mesma variante. Em seguida, dependendo dos resultados, estende-se a testagem à prole destes (ASHTON-PROLLA; WEITZEL, 2020; HAMPEL, 2016; WEISS *et al.*, 2021; PATEL; HYER, 2019).

Se detectada alguma variante patogênica nos familiares assintomáticos, indica-se colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível a cada 12 meses, com início entre 10 e 15 anos de idade. Quando não são detectadas variantes patogênicas, os indivíduos devem ser considerados como casos verdadeiro-negativos. Para esses casos, recomenda-se realizar aconselhamento genético e rastreamento de neoplasias conforme protocolos de triagem populacional (WEISS *et al.*, 2021; TEJADA-BERGÉS *et al.*, 2016).

Pessoas com PAF são mais propensas a apresentar sintomas psiquiátricos, sobretudo relacionados a distúrbios afetivos e de ansiedade (WOOD *et al.*, 2019). Assim, pode-se inferir a ocorrência de grande impacto psicológico quando se tem diagnóstico de PAF ou quando se está inserido numa família com múltiplos membros afetados por essa doença.

A compreensão dos pacientes e seus parentes acerca do diagnóstico melhora os resultados do tratamento e a prevenção tanto no plano individual, quanto no coletivo. Isso se torna especialmente importante quando se trata do manejo de doenças crônicas, como o câncer (COSKUNA; BAGCIVANB, 2020; JOSEPH *et al.*, 2019; MARAGNO *et al.*, 2019).

Ações de educação em saúde podem ser facilitadas pelo desenvolvimento e utilização de ferramentas pedagógicas que auxiliam na compreensão de informações complexas. Trata-se, portanto, de promover empoderamento por meio do que se denomina letramento em saúde,

uma abordagem muito importante em se tratando de câncer hereditário (COSKUNA; BAGCIVANB, 2020; JOSEPH *et al.*, 2019; MARAGNO *et al.*, 2019).

Com base na observação de casos no ambulatório de coloproctologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA-UFAL), foram identificadas famílias alagoanas com múltiplos indivíduos afetados por PAF. Em contrapartida, não foram encontrados estudos sobre PAF na população alagoana em busca realizada nas plataformas *Medline* e *SciELO* utilizando combinações dos seguintes descritores (DeCS/MeSH): *familial adenomatous polyposis*, *colorectal cancer* e Alagoas.

Desse modo, teve início este estudo, que abordou a maior das famílias alagoanas identificadas, dando início à linha de pesquisa de câncer hereditário na UFAL.

Recentemente, outras famílias foram inseridas em novo projeto contemplado na modalidade de Auxílio à Pesquisa do Edital 002/2022 da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Conhecer os aspectos clínicos, socioeconômicos, de letramento em saúde, psicológicos e genéticos de uma família com PAF oriunda do agreste alagoano.

2.2. Objetivos específicos

- a) Descrever as características clínicas, socioeconômicas, de letramento em saúde e psicológicas nos núcleos domésticos.
- b) Identificar e caracterizar a variante germinativa causadora de PAF na família e buscar correlações genótipo-fenótipo.

3. METODOLOGIA

3.1. Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL, sob o CAAE 45607621.3.0000.5013 (Anexo A).

3.2. Delineamento

Estudo transversal, observacional, descritivo-analítico, com amostra de conveniência e abordagem quanti-qualitativa.

3.3. População e amostra

A população estudada foi composta por indivíduos pertencentes a uma família de sete gerações, com vários membros afetados por PAF, oriunda de um município do agreste alagoano. Diferentes recortes amostrais foram realizados para atender aos objetivos específicos “a” e “b”.

Foram realizadas duas saídas de campo, durante as quais foi obtido consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) de 59 participantes, compreendendo familiares com e sem diagnóstico de PAF e seus cônjuges.

3.4. Procedimentos e métodos

3.4.1. Entrevistas individuais semiestruturadas com gravação de áudio para a obtenção de:

- a) Dados clínicos dos 59 participantes, por meio de ficha clínica individual elaborada pela equipe (Apêndice B). Para participantes acompanhados no HUPAA-UFAL, foi realizada adicionalmente a revisão de prontuários para obter informações complementares sobre colonoscopias, exame anatomopatológico e cirurgias prévias.
- b) Dados socioeconômicos de 39 núcleos domésticos referentes ao total de participantes, através de questionário elaborado pela equipe (Apêndice C), adaptado de De Carvalho *et al.* (2010) e Najar *et al.* (2008). Cada núcleo doméstico foi definido como sendo composto por participantes que vivem em um mesmo domicílio.
- c) Dados de letramento em saúde de 55 participantes, através da aplicação do Teste de Letramento em Saúde [TLS (Anexo B)], desenvolvido por Maragno *et al.* (2019) e validado para a população brasileira.

- d) Dados psicológicos de 35 participantes, utilizando roteiro elaborado pela equipe em conjunto com colaboradores do Instituto de Psicologia da UFAL (Apêndice D).

3.4.2. Coleta de sangue periférico e saliva, destinados à análise de genes associados a síndromes polipoides, de seis participantes selecionados, segundo os critérios abaixo:

- a) Controle positivo: quatro familiares consanguíneos, maiores de 18 anos de idade, em acompanhamento regular no HUPAA-UFAL por apresentar diagnóstico clínico de PAF com base nos sintomas do trato gastrointestinal + colonoscopia com evidência de 10 ou mais pólipos adenomatosos cumulativos + confirmação anatomopatológica.
- b) Controle negativo intrafamiliar: um familiar consanguíneo, assintomático, com idade igual ou maior que 50 anos + colonoscopia com evidência de menos de 10 pólipos adenomatosos cumulativos.
- c) Controle negativo extrafamiliar: um familiar que não apresente laços de consanguinidade com nenhum dos integrantes da família estudada (por exemplo, um cônjuge), assintomático, + história negativa para PAF e/ou câncer colorretal em sua família + idade igual ou maior que 50 anos + colonoscopia com evidência de menos de 10 pólipos adenomatosos cumulativos.

Para a realização dos testes genéticos, foi utilizado DNA genômico extraído da saliva (utilizando kits comerciais) e do sangue periférico (utilizando o método fenólico). O material genético de um participante índice com diagnóstico de PAF foi destinado a laboratório terceirizado para realização de sequenciamento de nova geração em um painel contendo 20 genes relacionados a síndromes de câncer colorretal hereditário (*APC*, *AXIN2*, *BMPRIA*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *GREM1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NTHL1*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*).

Após identificação da variante patogênica germinativa, foi realizada confirmação no participante índice por sequenciamento Sanger e reação em cadeia da polimerase alelo-específica (PCR-AE) no Laboratório de Genética Molecular Humana (LGMH) do HUPAA-UFAL. Em seguida, foi realizada validação interna da técnica de PCR-AE nos outros 5 participantes.

3.5. Tabulação e análise de dados

Os dados socioeconômicos foram usados como base para o cálculo do Índice de Desenvolvimento Familiar (IDF). Em seguida, os dados clínicos e os resultados do IDF e do

TLS foram tabulados em planilha *Excel* e submetidos a análise estatística com abordagem quantitativa descritiva, utilizando o programa estatístico *JASP*.

Os dados psicológicos foram analisados com abordagem qualitativa pelos colaboradores do Instituto de Psicologia da UFAL. As entrevistas foram submetidas a escuta integral e transcrição, utilizando a atenção flutuante, técnica proposta por Freud com a seguinte orientação: “mantenha todas as influências conscientes longe de sua capacidade de memorização e se entregue completamente à sua ‘memória inconsciente’, ou, dito de maneira puramente técnica: ouça o que lhe dizem e não se preocupe se vai se lembrar de algo ou não” (FREUD, 1912/2021). As transcrições foram sistematizadas nos seguintes eixos temáticos: “Os traços de identificação a essa família”, “Como o diagnóstico afeta os traços de identificação a essa família?”, “Respostas singulares”, “Familiar infamiliar”, “Do segredo ao silêncio?”.

4. PRODUTOS

- *Novel germline APC variant promoting loss of all functional protein domains associated with intermediate intestinal polyposis. Original article* submetido segundo as normas da revista *Carcinogenesis* [ISSN: 1460-2180 (online); FI: 4,471; Qualis CAPES: A1 – Anexo C].
- *Patient-level barriers to the global care for familial adenomatous polyposis: lessons from a large Brazilian family. Abstract* submetido segundo as normas da revista *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN) - 2023 NCCN Annual Conference General Poster Session* [ISSN: 1540-1405; FI: 12,693; Qualis CAPES: A2 – Anexo D].
- Ações de educação em saúde em câncer hereditário: uma experiência no agreste alagoano. Resumo publicado nos *Anais do XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica* [Anexo E].
- Implicações subjetivas da polipose adenomatosa familiar: um estudo clínico-qualitativo. Artigo em fase final de redação, a ser submetido à revista *Cadernos de Saúde Pública* [ISSN: 1678-4464; FI: 1,632; Qualis CAPES: B2 – Anexo F].
- *Precision medicine and vulnerability: a reflexive report.* Artigo em elaboração, a ser submetido em revista ainda não definida.

4.1. Produto 1 - *original article*

Novel germline APC variant promoting loss of all functional protein domains associated with intermediate intestinal polyposis.

Running head: APC early truncation and intermediate polyposis.

Mariana Novaes-Santos¹, Débora de Paula Michelatto², Reginaldo José Petroli¹, Ana Karolina Maia de Andrade³, Manoel Álvaro de Freitas Lins Neto², Isabella Lopes Monlleó^{4,*}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, 57072-970, Brasil.

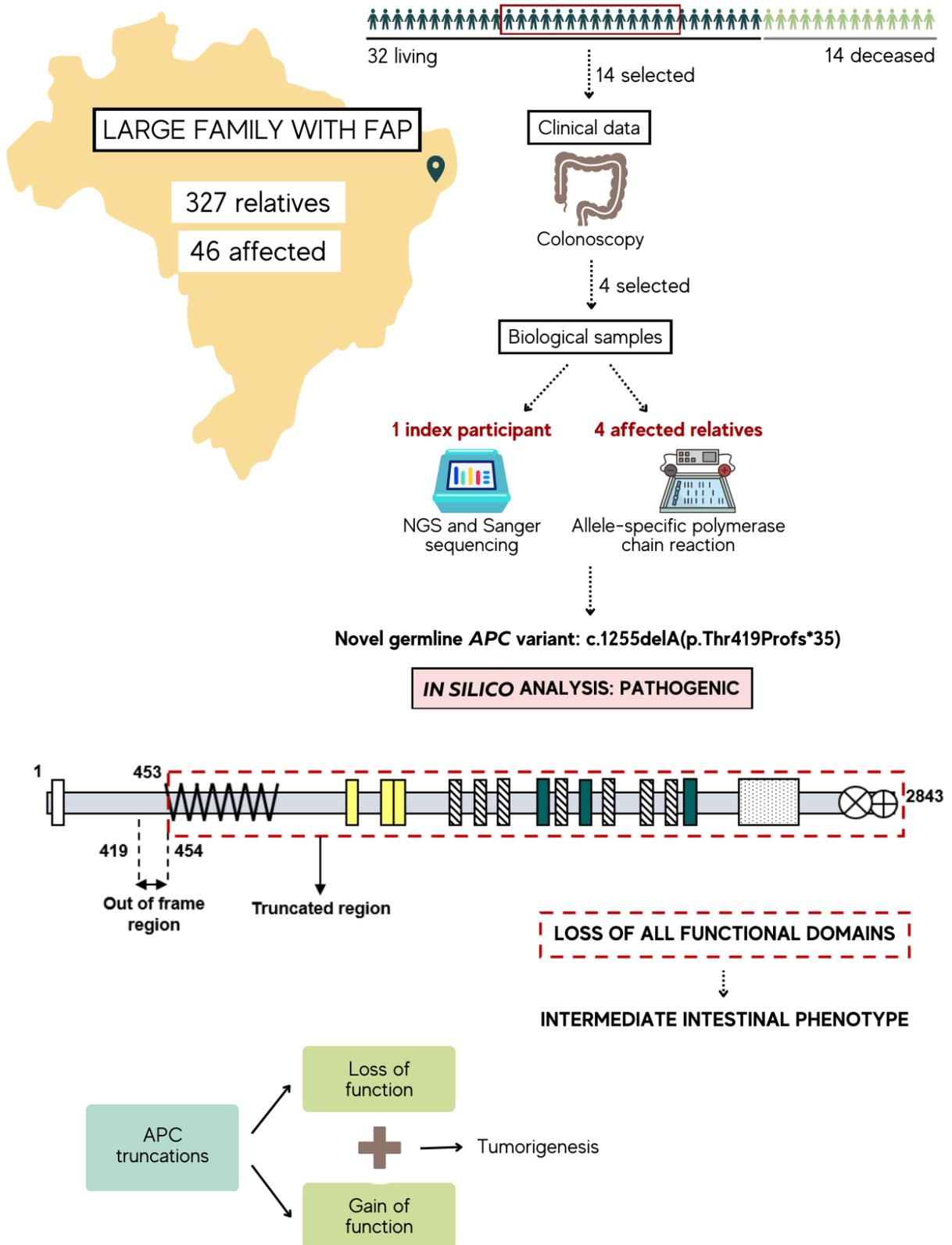
² Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, 57072-970, Brasil.

³ Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, 38025-440, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, 57072-970, Brasil.

* To whom correspondence should be addressed. Tel: +55 82 3202 3896; Fax: +55 82 3202 3896; Email: isabella.monlleo@famed.ufal.br

Graphical abstract



Abstract

Background: Familial adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary colorectal cancer syndrome caused by germline heterozygous variants of the *APC* tumor suppressor gene. Patients with FAP present a particular genotype-phenotype correlation. The reason for this association has not yet been completely elucidated and research on the role of APC truncated proteins may contribute to this explanation. Here, we describe a novel variant of the *APC* gene leading to early APC truncation. **Methods:** we investigated a family of 327 individuals across a seven-generation pedigree, including 32 living relatives known to be affected by FAP, with clinical data and biological samples. The *APC* variant was identified through next-generation sequencing and confirmed by Sanger sequencing and allele-specific polymerase chain reaction. Clustal Omega, SWISSMODEL and SIFT Indel were used for predictive and conservation analysis. **Results:** pedigree analysis corroborated the autosomal dominant inheritance. All the affected participants had intermediate intestinal polyposis. The novel heterozygous germline frameshifting variant of the *APC* gene c.1255delA(p.Thr419Profs*35) was identified in the family and classified as pathogenic according to the American College of Medical Genetics and Association for Molecular Pathology's guidelines. **Conclusion:** The novel variant is predicted to be associated with classical FAP with intermediate intestinal polyposis and it is compatible with the polyp counting and the mean age of diagnosis of colorectal cancer in the affected participants. These results illustrate the phenotype associated with a truncated APC protein lacking all the functional domains and strengthen the existence of determinant physiopathological mechanisms to tumorigenesis other than those explained solely by *APC* loss-of-function.

KEYWORDS: Hereditary Neoplastic Syndromes, Adenomatous Polyposis Coli, *APC* Gene, Germline Mutation, Computer Simulation.

Summary

A novel germline heterozygous pathogenic *APC* variant promoting loss of all functional protein domains causes classic intermediate familial adenomatous polyposis and expand the knowledge on tumorigenesis.

Introduction

Familial adenomatous polyposis (FAP [MIM: 175100]) is a hereditary colorectal cancer syndrome characterized by the presence of dozens to thousands colorectal adenomatous polyps, which have nearly complete penetrance for malignant transformation if left untreated. In some individuals, extracolonic manifestations, such as polyps in other parts of the gastrointestinal tract, desmoid tumors, dento-osseous anomalies, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and cancer in other systems may occur [1,2].

FAP is caused by germline heterozygous variants of the adenomatous polyposis coli (*APC* [MIM: 611731]), a tumor suppressor gene located in the long arm of chromosome 5 (5q21-q22) and frequently termed as the true gatekeeper of colonic epithelial proliferation [3–6]. The *APC* gene has 15 coding exons and its most abundant transcript encodes for a 2843 amino acid protein, the most widely studied product of this gene, named as APC protein [6–8]. This protein has many domains and motifs that interact with different metabolic pathways. The oligomerization domain, located between amino acids 6 to 57, mediate APC homooligomerization, while the following domains, starting with the armadillo domain at amino acid 453, participate in cell migration, adhesion, proliferation and differentiation, and in chromosomal segregation [9–12].

The vast majority of the germline pathogenic *APC* variants occur in the first half of the gene and are nonsense or frameshift alterations resulting in a truncated protein with impaired function [13,14]. The intestinal phenotype is associated with the location of the alteration within the gene. Alterations in 5' and 3' extremities, i.e. respectively before and after amino acids 157 and 1595, and in the alternative splicing site of exon 9 are associated with attenuated FAP, while alterations in the middle of the gene are associated with classic FAP. The latter may present with profuse polyposis, if the protein alteration occurs between amino acids 1250 and 1464, which are situated inside the mutation cluster region (MCR) of the *APC* gene. However, there will be intermediate phenotype if the alteration affects the remaining parts of the gene [14,15].

The reason for this genotype-phenotype correlation has not been completely elucidated yet [16,17]. Why *APC* variants causing the loss of all functional protein domains are not as harmful as those placed in the mutation cluster region? What are the molecular mechanisms underlying the role of APC truncated proteins on cancer initiation and progression?

In order to shed light on this question, special attention has been paid to the dominant-negative effects of the APC truncated proteins in tumorigenesis. Evidence suggests that they can present gain-of-function properties, instead of only the expected and well-known loss-of-function properties of the tumor suppressor genes. Moreover, the participation of each APC domain in metabolic pathways involved in tumorigenesis and possible novel binding partners are still largely studied [16,17].

Here, we describe a novel heterozygous germline *APC* pathogenic frameshifting variant removing all functional protein domains from amino acid 454 in a large Brazilian family presenting classic intermediate FAP phenotype.

Materials and methods

Participant recruitment

We investigated a family of 327 individuals across a seven-generation pedigree, residing in a remote rural area in the Northeast of Brazil, including 32 living relatives known to be affected by FAP. Clinical data was obtained from 15 family members (14 affected and one non-affected) and biological samples for molecular testing were collected from five of them (four affected and the non-affected one). The study was approved by the ethics committee of the local Institutional Board of Federal University of Alagoas (Protocol #45607621.3.0000.5013). Written informed consent was obtained from all participants and/or their legal guardians prior to the beginning of the study.

Clinical diagnosis of FAP

The 14 affected participants and the non-affected control were assessed for the presence of colorectal polyps through colonoscopy. The colonoscopies were performed by a single coloproctology surgeon in the University Hospital of Federal University of Alagoas, and previous colonoscopic studies have also been analyzed to screen for removed polyps that might affect the polyp counting. In participants who have undergone colectomy with ileorectal anastomosis or total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis, the rectum or the ileal pouch and rectal cuff were investigated, respectively. According to the National Comprehensive Cancer Networking Clinical Practice Guidelines in Oncology (Genetic/familial High-Risk Assessment: Colorectal) [18] the counting cutoff for clinical diagnosis of FAP was the presence of 10 or more colorectal polyps. Additionally, the age at FAP and colorectal cancer diagnoses and the surgical status were assessed.

Molecular tests and sequence data analysis

Genomic DNA was obtained using a standard volume of 2.0 ml Oragene DNA/saliva mixed sample from the index participant and a 20 genes Hereditary Colorectal Cancer Panel was performed through the next-generation sequencing approach. The identified variant was confirmed by Sanger sequencing using the BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, USA) according to the manufacturer's instructions. Fragments were separated on a Genetic Analyzer from Applied Biosystems (ABI 3500 Genetic Analyzer/Life Technologies, USA). Electropherograms were analyzed against the reference sequence NM_000038.6. The four affected participants and the non-affected control were tested using allele-specific polymerase chain reaction (PCR) for internal technical validation and segregation analysis.

Predictive and conservation analyses

As the identified variant is not reported in germline variant databases, *in silico* analysis was performed to characterize and determine its pathogenicity using the SIFT Indel method [19], a damage prediction method of human frameshifting indels, to estimate whether the protein consequence was damaging or not and the probability of nonsense-mediated decay occurrence. The homology modeling tool SWISSMODEL [20] was used to predict the tertiary structure of the truncating protein and to compare it with the wild-type structure. The chosen model for each structure was the one which better fitted regarding the confidence score and the resemblance with the template. The program used the 3NMZ.1.A Protein Data Bank template for both models [21]. Conservation analysis between wild-type APC proteins of selected mammalian species, focusing on the sequence from amino acid 419 to 454, which corresponds to the out of frame region in the novel variant, was performed with Clustal Omega [22].

Results

Pedigree analysis

Three hundred and twenty-seven individuals were identified through pedigree analysis (Figure 1), including a total of 46 relatives reportedly affected by FAP, with 32 currently alive. The mean ratio of affected to non-affected relatives in segregating sibships was 0.38/0.62 and the male to female ratio was 0.59/0.41.

Clinical findings

We recruited 15 members (14 affected and one non-affected) from the mentioned family. The colonoscopic study of the affected participants who had not undergone colectomy or proctocolectomy by the time of this study indicated the intermediate intestinal phenotype of classic FAP, with estimated polyp counting between 100 and 1000 (Figure 2), and none had current symptoms or clinical history of extraintestinal manifestations of FAP. Anatomopathological study of selected polyps was performed and demonstrated the presence of tubular adenomas. Individuals 23P, 28Y1 e 39P were diagnosed with adenocarcinoma of the rectum at 68, 48 and 35 years of age, respectively; also, two of them had this diagnosis established concomitantly to FAP diagnosis. By the time of this study, eight of the affected relatives have undergone risk-reducing surgery. The maximum and minimum ages of diagnosis of FAP were 74 and 15 years of age, respectively, with a mean of 39,2 years; while the maximum and minimum ages of diagnosis of colorectal cancer (CRC) were 68 and 35 years of age, respectively, with a mean of 50 years (Table 1). The non-affected family member was asymptomatic, older than 50 years and had no pathological findings in the colonoscopy.

Molecular characterization

The novel heterozygous *APC* germline variant c.1255delA(p.Thr419Profs*35), registered on ClinVar by a private laboratory (variation ID 1455746), was identified by next-generation sequencing. The result was confirmed in our lab through Sanger sequencing in the index patient (Figure 3). Additionally, the other three affected participants that underwent molecular testing exhibited the same germline variant and the non-affected relative was negative for the studied alteration.

Clustal conservation analysis showed that the sequence between amino acids 419 e 454, which corresponds to the out of frame region in the novel variant, is highly conserved among the selected species of mammals (Figure 4).

According to the SIFT Indel method, the variant was predicted to be damaging, with a confidence score of 0.858, and to cause nonsense-mediated decay (NMD). The following output nucleotide and amino acid change sequences were predicted by this method, respectively: GTGAA-a-CCTGT and RAYCEtcwewqeahepgmdq...(+2410 amino acids)...*->RAYCEpvggrklmnqawtr...(+19 amino acids)...* (Figure 4).

Two models were selected from SWISSMODEL output: an APC variant protein model, ranging from codon 326 (Asp) to codon 422 (Ser), which had 0.71 ± 0.09 QMEANDisCo global score [23] and 96.61% of sequence identity with the template; and an APC wild-type protein model, ranging from codon 326 (Asp) to codon 453 (Leu), which had 0.56 ± 0.07 QMEANDisCo global score and 100% of sequence identity with the template. The structure comparison between the two models was obtained from the same program, through the superposition of the structures of each model, and showed perfect match up to the amino acid 419; after that, the out of frame sequence of APC variant protein was evidenced (Figure 4).

Discussion

Pedigree analysis and intestinal phenotype characterization

We have studied a novel *APC* variant segregating in a large Brazilian family with 32 living relatives affected by FAP. The pedigree analysis indicates that this variant is segregating in the family at least from the second generation, since three individuals from the third generation have affected descendants. The male-to-male transmission of the variant and the almost equal proportion of males and females corroborate the autosomal inheritance. The existence of young family members who are asymptomatic or have died due to other reasons may have biased our estimate of affected to non-affected ratio. Although this ratio was not as the expected 0.5/0.5, the analysis of generations four to seven shows that each affected individual has an affected parent, strengthening the dominant character of the disease.

The intermediate intestinal polyposis and mean age of onset of colorectal cancer presented by the affected family members are consistent with the genotype-phenotype correlation described in the literature, since the deletion is located between amino acids 157 and 1250. However, the mean age of diagnosis of FAP was higher than the average reported to classic FAP with intermediate phenotype (second and third decades of life), which could be explained by the presence of socioeconomic barriers in the access of this rural population to healthcare [15].

Variant description and predictive analysis

FAP is considered a prototype model for CRC studies since it mostly affects a fast regenerating human tissue, the intestinal epithelium, that can be easily monitored by adenoma development via endoscopy [24,25]. Nevertheless, it has not been completely elucidated yet

how specifically *APC* gene, alone or in combination with other genes, drive malignant progression to colorectal cancer *in vivo* [26].

APC is a multifunctional protein that contributes to tumorigenesis through many different processes. The most important and widely studied one is the downregulation of the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. Full-length wild-type *APC* protein suppresses this pathway through the degradation of beta-catenin together with other proteins from a destruction complex. In the presence of loss-of-function mutations resulting in inactive *APC*, beta-catenin activates TCF-dependent transcription of Wnt-target genes, which control cell proliferation and differentiation in the intestinal and other epithelia [10,11,27,28].

Three motifs in the central region of *APC* are involved in this pathway: three 15 aa repeats, located between amino acids 1020 to 1169, that can bind beta-catenin; seven 20 aa repeats, located between amino acids 1262 to 2033, that regulate the destruction of beta-catenin [28]; and three SAMP (serine-alanine-methionine-proline) repeats, which ensure its optimal regulation [29].

There is a tendency of the somatic *APC* variants (in both sporadic and FAP-related colorectal tumors) to accumulate within a specific region between the first 20 aa repeats and the first SAMP repeats, known as MCR, whereas germline variants have a higher frequency in the codons 1061 and 1309, also located in the MCR [9–11,27,28].

In the novel heterozygous pathogenic germline *APC* variant c.1255delA(p.Thr419Profs*35), reported in this study, the frameshift from amino acid 419 and the introduction of a premature termination codon (PTC) after 35 amino acids are the result of the nucleotide deletion of an adenine in the coding position 1255 in exon 10 of *APC* gene.

This PTC induces an early truncation of the protein in a highly conserved region among mammalian species, in the very beginning of armadillo domain, which causes the loss of 2390 downstream amino acids, encompassing all of its functional domains, including the 15 aa, 20 aa and SAMP repeats (Figure 3). This variant was detected in all the four tested affected participants, while the non-affected relative was negative for this alteration.

In accordance with the mentioned, the model built on SWISSMODEL indicates a lack of a considerable portion of the *APC* protein, when compared to the PDB templated, which accounts for approximately 84% of its structure. SIFT Indel was the only damaging prediction method concentrated upon frameshifting indels found in the literature. As expected, the output

predicted nucleotide and amino acid changes were consistent with the expected consequences of the deletion and were inferred to be functionally damaging.

Therefore, based on the presented FAP phenotype and the major effect of the nucleotide deletion on the gene transcript and the protein structure, a drastic impact on the protein function could be predicted. Since loss-of-function is the main mechanism of disease related to *APC* gene, the novel variant can be considered a null variation [30]. Consequently, given the presence of a very strong (PVS1), two moderate (PM2 and PM4) and three supporting (PP1, PP3 and PP4) criteria, c.1255delA(p.Thr419Profs*35) *APC* variant can be classified as pathogenic according to the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology's standards and guidelines for the interpretation of sequence variants [31,32].

Additionally, SIFT Indel method predicted the occurrence of NMD, a highly conserved surveillance mechanism that aims to guarantee transcript quality through the degradation of abnormal mRNAs carrying PTCs. As the most important individual determinant for NMD occurrence and efficacy is the presence of a PTC within more than 50 to 55 nucleotides upstream to the last exon-exon junction [33–36], the PTC of the c.1255delA(p.Thr419Profs*35) *APC* variant is placed in a NMD-triggering zone. However, some tumor suppressor genes, including *APC*, are considered to be resistant to NMD, since their transcripts are ineffectively destroyed by this process [33,34]. Thus, even though NMD was predicted by SIFT Indel, it is unlikely to be triggered by the novel *APC* variant and, consequently, it would not prevent the production of dominant-negative truncated *APC* proteins.

Considering the general tendency of *APC* variants to produce truncated proteins, despite most of them promoting the loss of several functional domains, their phenotype varies. The ones presenting a PTC within the MCR are associated with a much more severe intestinal phenotype than those in which the PTC is situated in other parts of the gene [14,15].

It has been hypothesized that this particular genotype-phenotype correlation in FAP is explained by the fact that the *APC* gene does not completely follow Knudson's 'two-hit' model for tumorigenesis, since the nature and position of the second 'hit' in *APC* seem to depend on the location of the germline alteration. This hypothesis is based on evidence showing that truncating alterations near the codon 1300, in the MCR, are more likely to exhibit allelic loss as the second 'hit', whereas alterations distant from this codon tend to present truncated proteins in the MCR of the other allele [37–40].

It is suggested that the number of retained 20 aa repeats is directly correlated to the amount of beta-catenin molecules destructed and, consequently, the degree of downregulation of the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. Thus, this association has been assumed to be the result of selective pressures for more advantageous variants for cancer development [37–40].

There is no requirement for any specific genotype for tumor initiation, but there appears to exist a strong selection for at least one hit within the MCR [39–41], what is illustrated by the ‘just right’ and ‘loose fit’ models, which agree that both excessive or scarce Wnt signaling are rate-limiting for polyp development [37,42]. Hence, it indicates that germline and somatic alterations do not randomly cluster in the MCR, but actually tend to accumulate there because of selectively beneficial reasons [27].

Consequently, as predicted, the c.1255delA(p.Thr419Profs*35) variant is expected to lead to an intermediate phenotype. Indeed, in a study of Crabtree *et al.* [43] evaluating the genotype-phenotype correlation in 128 patients with FAP presenting truncating variants in different portions of *APC* gene, those who had a truncation in the pre-armadillo region (amino acids 168 to 453) presented moderated polyposis, with mean polyp count of 1087.

On the other hand, apart from the mentioned research on the effects of loss-of-function variants on the Wnt signaling pathway, there is growing evidence supporting that *APC* truncations can actually have gain-of-function properties that promote tumorigenesis through their interaction with other metabolic pathways [16,17]. *In vitro* studies suggest that truncated *APC* proteins but not full-length *APC* are effective activators of many proteins involved in cell survival, through evasion of apoptosis and other mechanisms, and cell migration, by controlling the actin cytoskeleton, regulating the microtubule network, and interaction with *APC*-stimulated guanine nucleotide exchange factor (*Asef*) [44–47]. Moreover, they can contribute to less understood processes in FAP tumorigenesis, such as chromosomal instability [48,49].

Thus, in contrast to the basic knowledge about tumor suppressor genes’ molecular pathology and its subjacent need for loss-of-function mutations for tumor development, what seems to happen in *APC*-related tumorigenesis is a synergic interaction between a variety of tumor suppressor-like and oncogene-like mechanisms [16,17].

Therefore, research on the spectrum of the germline variants in persons affected by FAP, and their respective somatic alterations in tumors, are critical to understand the

genotype-phenotype correlation in FAP as well as the multiple roles of *APC* in tumorigenesis. The description of novel truncated *APC* variants, as reported here, provides further evidence to the underlying mechanisms of tumorigenesis and may contribute to future discovery of therapeutic targets that can prevent cancer initiation or progression.

Conclusion

To sum up, this study describes a large Brazilian family with FAP presenting the novel heterozygous frameshifting germline pathogenic *APC* variant c.1255delA(p.Thr419Profs*35). The deletion is located within a region of *APC* gene predicted to be associated with classical FAP with intermediate intestinal polyposis and it is compatible with the polyp counting and the mean age of diagnosis of CRC in the affected participants.

The phenotype of this family results from a truncated APC protein with no functional domains. Our results strengthen the existence of determinant physiopathological mechanisms to tumorigenesis other than those explained solely by *APC* loss-of-function.

Limitations and perspectives

It would be recommended to perform an *in vitro* study to confirm the *in silico* protein damaging predictions realized in our study. Further research on protein functional analysis will also expand the knowledge on the specific participation of this variant in the pathogenesis of FAP. In order to widen the genotype-phenotype correlation of the novel variant, it would be interesting to extensively screen the affected participants for extraintestinal manifestations.

Funding

National Institute on Population Medical Genetics (INaGeMP [465549/2014-4]); Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

Acknowledgements

The authors express thanks to the patients and family members for their participation in this study. We also wish to thank the primary care team and the Municipal Health Department for local support.

Conflict of Interest Statement: None declared.

Data availability statement: The data underlying this article are available in the article and in its online supplementary material.

References

1. Dekker,E. *et al.* (2019) Colorectal cancer. *Lancet.*, **394**,1467–1480.
2. Heald,B. *et al.* (2020) Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer Position statement on multigene panel testing for patients with colorectal cancer and/or polyposis. *Fam Cancer.*, **19**, 223–239.
3. Bodmer,W.F. *et al.* (1988) Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature.*, **328**, 614–616.
4. Leppert,M. *et al.* (1987) The gene for familial polyposis coli maps. *Science.*, **238**, 1411–1413.
5. Nakamura,Y. *et al.* (1988) Localization of the genetic defect in familial adenomatous polyposis within a small region of chromosome 5. *Am. J. Hum. Genet.*, **43**, 638–644.
6. Groden,J. *et al.* (1991) Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.*, **66**, 589–600.
7. Xia,L. *et al.* (1995) Evidence for a novel exon in the coding region of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Genomics.*, **28**, 589–591.
8. Šuleková,Z. *et al.* (1995) A novel coding exon of the human adenomatous polyposis coli gene. *Hum. Genet.*, **96**, 469–471.
9. Polakis,P. (1997) The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1332**, F127-F147.
10. Aoki,K. *et al.* (2007) Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J. Cell. Sci.*, **120**, 3327–3335.
11. Sieber,O.M. *et al.* (2000) The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor - genetics, function and disease. *Mol. Med. Today.*, **6**, 462–469.
12. Hirschl,D. *et al.* (1996) Secondary structure of an armadillo single repeat from the APC protein. *FEBS Lett.*, **383**, 31–36.

13. Kerr,S.E. *et al.* (2013) APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: A review of the mayo clinic experience with 1591 consecutive tests. *J. Mol. Diagnostics.*, **15**, 31–43.
14. Bérout,C. *et al.* (1996) APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res.*, **24**, 119–120.
15. Nieuwenhuis,M.H. *et al.* (2007) Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **61**, 153–161.
16. Zhang,L. *et al.* (2017) Multiple roles of APC and its therapeutic implications in colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **109**, 1–10.
17. Hankey,W. *et al.* (2018) Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev.*, **37**, 159-172.
18. Weiss,J.M. *et al.* (2021) NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, **19**, 1122–1132.
19. Hu,J. *et al.* (2012) Predicting the effects of frameshifting indels. *Genome Biol.*, **13**.
20. Waterhouse,A. *et al.* (2018) SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res.*, **46**, W296–303.
21. Zhang,Z. *et al.* (2012) Structural basis for the recognition of Asef by adenomatous polyposis coli. *Cell Res.*, **22**, 372–386.
22. Sievers,F. *et al.* (2011) Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol. Syst. Biol.*, **7**.
23. Studer,G. *et al.* (2020) QMEANDisCo-distance constraints applied on model quality estimation. *Bioinformatics.*, **36**, 1765–1771.
24. van Neerven,S.M. *et al.* (2019) The interplay between intrinsic and extrinsic Wnt signaling in controlling intestinal transformation. *Differentiation.*, **108**, 17–23.
25. Kariv,R. *et al.* (2020) Resorting the function of the colorectal cancer gatekeeper adenomatous polyposis coli. *Int. J. Cancer.*, **146**, 1064–1074.
26. Nakayama,M. *et al.* (2022) Genetic alterations and microenvironment that drive malignant

progression of colorectal cancer: lessons from mouse and organoid models. *J. Cancer Prev.*, **27**, 1-6.

27. Kohler,E.M. *et al.* (2008) Functional definition of the mutation cluster region of adenomatous polyposis coli in colorectal tumours. *Hum. Mol. Genet.*, **17**, 1978–1987.

28. Su,L.K. *et al.* (1993) Association between wild type and mutant APC gene products. *Cancer Res.*, **53**, 2728–2731.

29. Behrens,J. *et al.* (1998) Functional interaction of an axin homolog, conductin, with β -catenin, APC, GSK3 β . *Sci.*, **280**, 596-599.

30. Rehm,H.L. *et al.* (2015) ClinGen — The Clinical Genome Resource. *N. Engl. J. Med.*, **372**, 2235–2242.

31. Richards,S. *et al.* (2015) 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. *Genet Med.*, **17**, 405–424.

32. Harrison,S.M. *et al.* (2019) Overview of specifications to the ACMG/AMP variant interpretation guidelines. *Curr. Protoc. Hum. Genet.*, **103**.

33. Lindeboom,R.G.H. *et al.* (2016) The rules and impact of nonsense-mediated mRNA decay in human cancers. *Nat. Genet.*, **48**, 1112–1118.

34. Nogueira,G. *et al.* (2021) Nonsense-mediated RNA decay and its bipolar function in cancer. *Mol. Cancer.*, **20**, 1–19.

35. Popp,M.W. *et al.* (2018) Nonsense-mediated mRNA Decay and Cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **48**, 44–50.

36. Bongiorno,R. *et al.* (2021) Deciphering the nonsense-mediated mRNA decay pathway to identify cancer cell vulnerabilities for effective cancer therapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **40**.

37. Albuquerque,C. *et al.* (2002) The “just-right” signaling model: APC somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the beta-catenin signaling cascade. *Hum. Mol. Genet.*, **11**, 1549–1560.

38. Lamlum,H. *et al.* (1999) The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson’s “two-hit” hypothesis. *Nat. Med.*, **5**, 1071–1075.

39. Rowan,A.J. *et al.* (2000) APC mutations in sporadic colorectal tumors: a mutational “hotspot” and interdependence of the “two hits”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **97**, 3352–3357.
40. Knudson,A.G. (2001) Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, **1**, 157–162.
41. Sieber,O.M. *et al.* (2002) Whole-gene APC deletions cause classical familial adenomatous polyposis, but not attenuated polyposis or “multiple” colorectal adenomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **99**, 2954–2958.
42. Crabtree,M. *et al.* (2003) Refining the relation between “first hits” and “second hits” at the APC locus: the “loose fit” model and evidence for differences in somatic mutation spectra among patients. *Oncogene.*, **22**, 4257–4265.
43. Crabtree,M.D. *et al.* (2002) Explaining variation in familial adenomatous polyposis: relationship between genotype and phenotype and evidence for modifier genes. *Gut.*, **51**, 420–423.
44. Steigerwald,K. *et al.* (2005) The APC tumor suppressor promotes transcription-independent apoptosis in vitro. *Mol. Cancer Res.*, **3**, 78–89.
45. Qian,J. *et al.* (2007) Caspase cleavage of the APC tumor suppressor and release of an amino-terminal domain is required for the transcription-independent function of APC in apoptosis. *Oncogene.*, **26**, 4872–4876.
46. Schneikert,J. *et al.* (2006) Truncated APC is required for cell proliferation and DNA replication. *Int. J. Cancer.*, **119**, 74–79.
47. Nelson,S.A. *et al.* (2012) Tumorigenic fragments of APC cause dominant defects in directional cell migration in multiple model systems. *Dis. Model. Mech.*, **5**, 940–947.
48. Tighe,A. *et al.* (2004) Truncating APC mutations have dominant effects on proliferation, spindle checkpoint control, survival and chromosome stability. *J. Cell Sci.*, **117**, 6339–6353.
49. Caldwell,C.M. *et al.* (2007) APC mutations lead to cytokinetic failures in vitro and tetraploid genotypes in Min mice. *J. Cell Biol.*, **178**, 1109–1120.

TABLE AND FIGURES LEGENDS

ID number	Gender	Age at FAP diagnosis	Diagnosis of CRC	Age at CRC diagnosis	Genotype
14P	M	32	No	-	NT
15P	M	29	No	-	NT
16P	M	Unknown	No	-	NT
19M	F	33	No	-	NT
22Y1	M	15	No	-	c.1255delA
23P	M	68	Yes	68	c.1255delA
25P	M	48	No	-	c.1255delA
28Y1	M	48	Yes	48	NT
28P	M	74	Unknown	-	NT
30M	F	21	No	-	c.1255delA
32P	M	44	No	-	NT
34M	F	30	No	-	NT
39P	M	34	Yes	35	NT
38P	M	34	No	-	NT

Table I. Clinical and molecular characteristics of the affected participants. ‘M’ represents *male*, ‘F’ represents *female* and ‘NT’, *not tested*. RefSeq NM_000038.6.

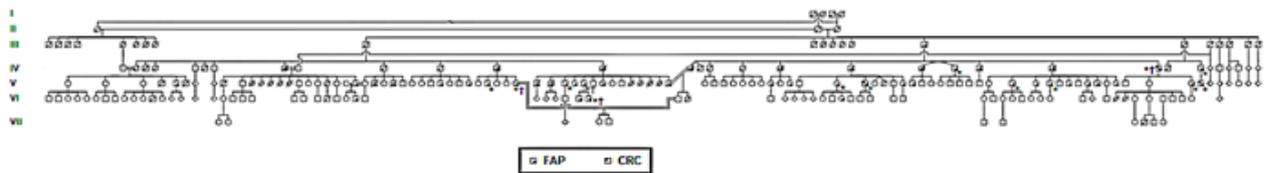


Fig. 1. Pedigree draft from the studied family showing 225 from the 327 mapped relatives. Sibships that do not have any affected individuals were represented by a diamond symbol. Individuals marked with * are the ones enrolled in this study and those marked with † were the 4 affected participants that had molecular tests.

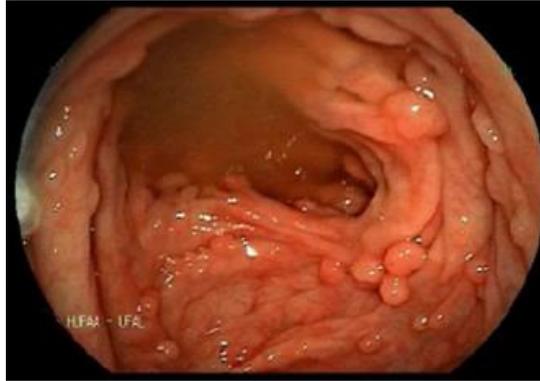


Fig. 2. Colonoscopy image from one of the affected participants showing the presence of multiple polyps in an intestinal segment.

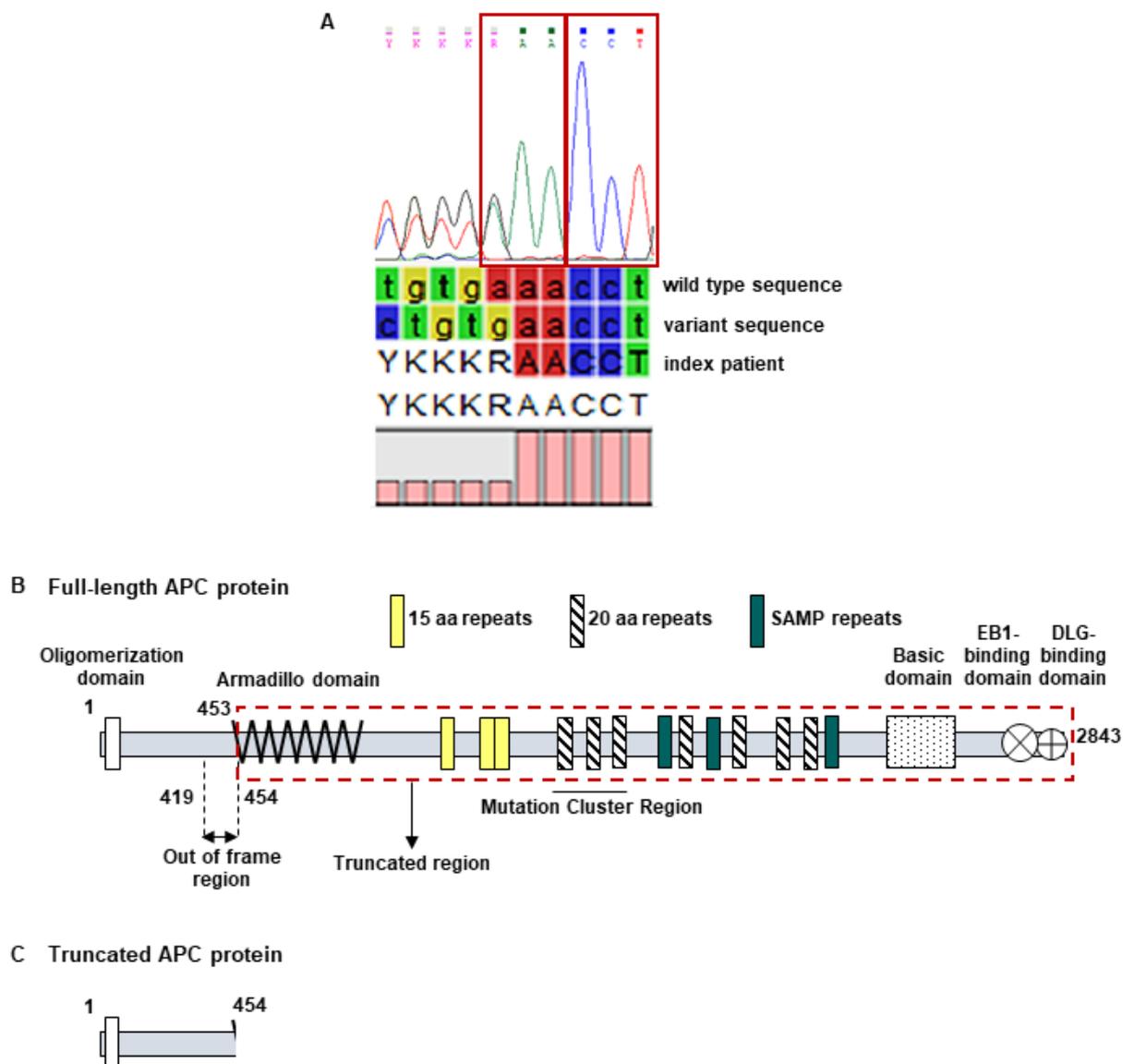


Fig. 3. (A) Sanger sequencing output antisense sequence electropherogram evidences the deletion of one adenine at nucleotide 1255 of *APC* gene. RefSeq NM_000038.6. (B)

Schematic representation of the primary structure of full-length APC protein, highlighting the truncated region in the described variant. (C) Schematic representation of the truncated APC protein resulting from the novel *APC* deletion.

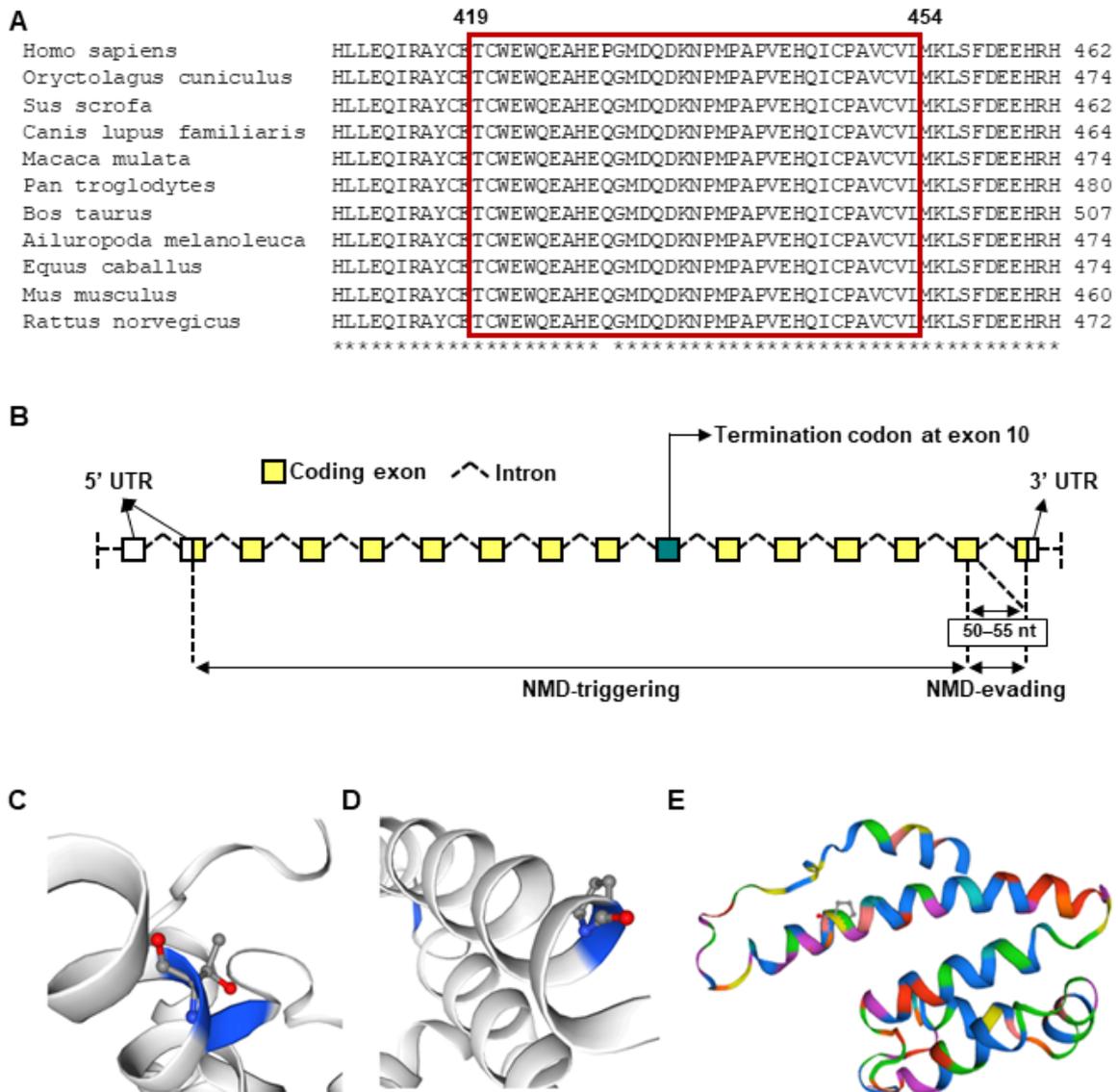


Figure 4. (A) Clustal Omega results indicate that the frameshift occurred within a highly conserved sequence among mammalian species, with only one unmatched amino acid in the human wild-type APC. (B) Transcript visualization of SIFT Indel results (adapted from Hu, J., 2012) [19], indicating that the termination codon is located within a NMD-promoting region. (C) Structure of APC wild-type model highlighting a threonine at the position 419. (D) Structure of APC variant model highlighting a proline at the position 419. (E) Structure comparison between APC protein variant and wild-type evidencing a matching sequence up to amino acid 419, where a threonine is replaced by a proline.

4.2. Produto 2 - *abstract*

Full Title: Patient-level barriers to the global care for familial adenomatous polyposis: lessons from a large Brazilian family.

Section/Category: Quality Improvement.

Corresponding Author: Mariana Novaes-Santos. Federal University of Alagoas: Universidade Federal de Alagoas. BRAZIL.

Order of Authors: Mariana Novaes-Santos, Débora de Paula Michelatto, Isabella Lopes Monlleó.

Background: This study aimed to identify patient-level barriers to global care of familial adenomatous polyposis (FAP) related to socioeconomic, health literacy and clinical issues.

Methods: Fourteen persons diagnosed with classic FAP or colorectal cancer (CRC) from a large family residing in a rural and poor community from Brazil were interviewed. Socioeconomic and health literacy data were obtained through interviews using the Familial Development Index (FDI) and the Health Literacy Test (HLT, the Brazilian-validated version of TOFHLA). FDI scores from 0 to 1 and HLT from 0 to 100. Clinical data was collected from medical records. Ethical approval protocol #45607621.3.0000.5013. **Results:** Three hundred and twenty-seven family members, distributed in 7 generations, with 46 relatives reportedly affected by FAP, including 32 currently alive, were mapped through pedigree analysis. Most of them lived 3 miles away from the healthcare unit in poor houses, with no piped water and electricity until a few years ago. Among the 14 interviewed, the mean FDI was 0.477 (0.324 - 0.793). Five of them were illiterate and the mean HLT score was 21.919 (0.0 - 89.174). The maximum and minimum ages of diagnosis of FAP were 74 and 15 years, respectively, with a mean of 39,2 years. Three of them were diagnosed with adenocarcinoma of the rectum at ages 68, 48 and 35, two of which were diagnosed with CRC and FAP at the same occasion. Only 8 have undergone risk-reducing surgery and none have ever been screened for extraintestinal manifestations of FAP. **Conclusions:** Difficult access to healthcare services, low health literacy and economic conditions were major patient-level barriers identified. The advances of precision medicine have not generated the expected improvements in healthcare of vulnerable populations around the world. In this scenario, it is mandatory to ask: How is it possible to overcome the abyss between the precarious access to healthcare and the available technology? Even if the access is assured, what is the effect of

lack of health literacy, empowerment and citizenship on their global care? In this study, these questions have a greater impact since this family corresponds to 1.8% of the municipality population, representing a public health problem. Serving as translational research, a partnership with the Municipal Health Department was established and the study results might be used to overcome barriers aiming to improve individual and collective global care.

References

DE CARVALHO, M.; DE BARROS, R. P.; FRANCO, S. O Índice de Desenvolvimento da Família (IDF). In: ACOSTA, A. R.; VITALE, M. A. F. *Família: redes, laços e políticas públicas*. São Paulo: Cortez, 2010. p. 241-65.

MARAGNO, C. A. D. *et al.* Teste de letramento em saúde em português para adultos. *Revista brasileira de epidemiologia*, v. 22, p. e190025, 2019.

NAJAR, A. L.; BAPTISTA, T. W. DE F.; ANDRADE, C. L. T. DE. Índice de desenvolvimento da família: uma análise comparativa em 21 municípios do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. s134–s147, 2008.

4.3. Produto 3 - resumo

Esta pesquisa motivou a realização de duas ações de extensão ligadas à Pró-Reitoria de Extensão da UFAL intituladas: “Ações de saúde em câncer hereditário: genética comunitária em Alagoas” (PJ113-2021) e “Ações de saúde em câncer hereditário: devolução de resultados para a comunidade” (PJ008-2022).

Ambas envolveram quatro alunos de graduação em medicina da UFAL, a equipe de saúde da família da Unidade Básica de Saúde e a Secretaria Municipal de Saúde do povoado onde reside a família.

Os resultados compuseram um resumo publicado nos Anais do XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica, apresentado sob a forma de pôster em 28 de setembro a 01 de outubro de 2022, em Curitiba-PR.

Título: Ações de educação em saúde em câncer hereditário: uma experiência no agreste alagoano.

Autores:

Mariana Novaes Santos (Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas);

Débora de Paula Michelatto (Setor de Genética Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas);

Caroline Meneses Resende (Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas);

João Vitor Matos de Oliveira (Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas);

Nina Beatriz Bezerra Lins Pereira (Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas);

Sophya Bezerra Silva Rocha (Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas);

Isabella Lopes Monlleó (Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Setor de Genética Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas).

Introdução: A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome de câncer hereditário causada por variantes germinativas do gene *APC*, com herança autossômica dominante e penetrância quase completa de câncer colorretal, se não tratada. Em doenças crônicas, a compreensão dos pacientes acerca de seu diagnóstico melhora os desfechos quanto ao tratamento e à prevenção de complicações. Ações de educação em saúde podem ser facilitadas pelo uso de ferramentas pedagógicas, que auxiliam na compreensão de informações complexas e, portanto, promovem o empoderamento por meio do letramento em saúde, abordagem valiosa em se tratando de câncer hereditário. Neste trabalho relatamos uma experiência de ação de educação em saúde, vinculada a projeto de extensão universitária, cujo público-alvo era uma grande família com múltiplos afetados por PAF oriunda de zona rural do agreste alagoano, com predomínio de pessoas não alfabetizadas e de baixa renda.

Objetivos: Desenvolver e aplicar recursos didáticos para a promoção do letramento em saúde em uma grande família afetada por PAF. **Metodologia:** Foram elaborados recursos didáticos para aplicação através de linguagem falada, com vocabulário cotidiano e encorajando a participação dos familiares por meio do uso de materiais interativos com recursos sensoriais e visuais. Foram utilizados canos plásticos, resina epóxi e bexigas para a confecção de modelos de representação do intestino, com demonstração da evolução da PAF quando não tratada. Para simular combinações de genótipo entre casais e as respectivas possibilidades de transmissão para a prole, foram utilizadas bolas de isopor com ou sem grãos de arroz colados em sua superfície, representando alelos afetados e não afetados do gene *APC*. **Resultados:** O material confeccionado foi utilizado na ação de educação em saúde, que ocorreu durante saída de campo para o município em que a família reside. Puderam ser percebidas, logo após a ação, a familiarização dos participantes com o nome da doença e a compreensão do seu caráter hereditário. Esta foi constatada através da grande manifestação de interesse, de familiares com e sem diagnóstico, em agendamento de consultas de aconselhamento genético, oferecidas em hospital universitário, para si e para seus filhos. **Conclusão:** A ação de educação em saúde contribuiu para a promoção do empoderamento dos familiares através do incentivo a um posicionamento ativo no que se refere aos cuidados com a própria saúde. Dessa forma, mostrou-se promissora quanto a um impacto positivo nos desfechos da PAF nessa família.

Palavras-Chave: Síndromes Neoplásicas Hereditárias, Polipose Adenomatosa do Cólon, Gene *APC*, Letramento em Saúde.

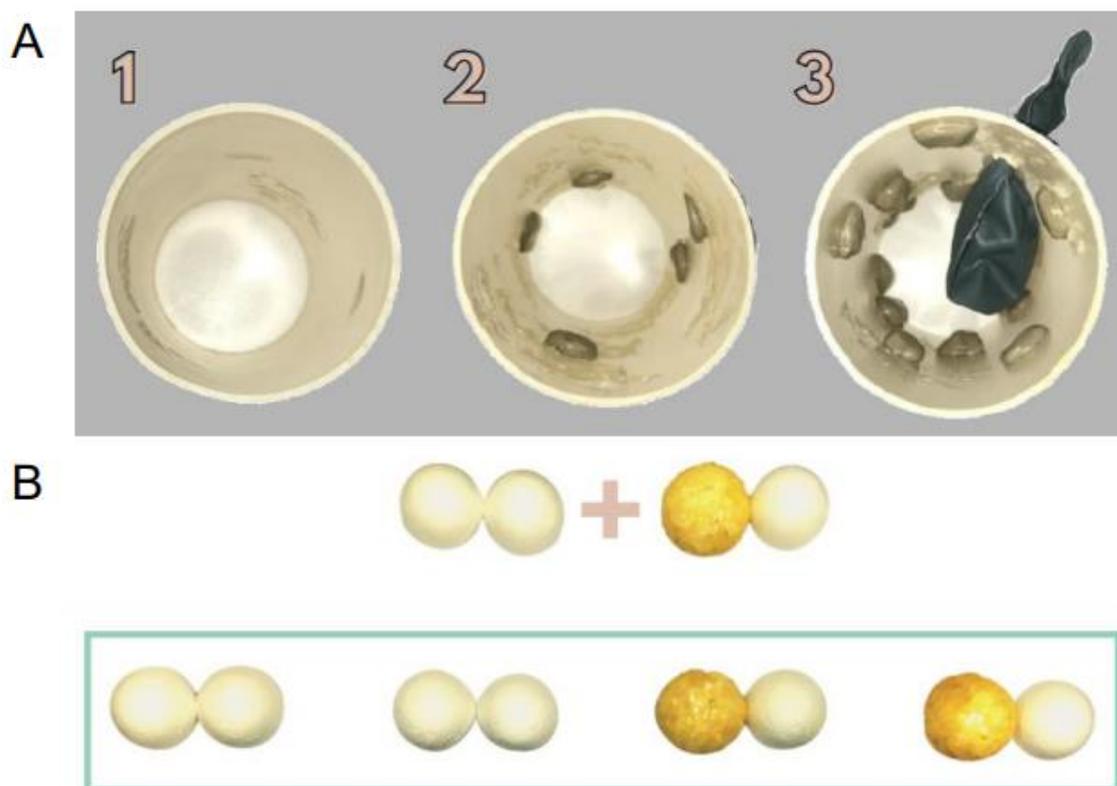


Figura 1. Materiais didáticos confeccionados. A) Modelos de representação do intestino, com demonstração da evolução da PAF quando não tratada. B) Material para simulação de combinações de genótipo entre casais e as respectivas possibilidades de transmissão para a prole

Referências

DE CARVALHO, M.; DE BARROS, R. P.; FRANCO, S. O Índice de Desenvolvimento da Família (IDF). In: ACOSTA, A. R.; VITALE, M. A. F. *Família: redes, laços e políticas públicas*. São Paulo: Cortez, 2010. p. 241-65.

MARAGNO, C. A. D. *et al.* Teste de letramento em saúde em português para adultos. *Revista brasileira de epidemiologia*, v. 22, p. e190025, 2019.

NAJAR, A. L.; BAPTISTA, T. W. DE F.; ANDRADE, C. L. T. DE. Índice de desenvolvimento da família: uma análise comparativa em 21 municípios do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. s134–s147, 2008.

4.4. Produto 4 - artigo

Título: Implicações subjetivas da polipose adenomatosa familiar: um estudo clínico-qualitativo.

Título corrido: Implicações subjetivas da polipose adenomatosa familiar.

Autores:

Lilian Beatriz Silva Rodrigues†

Instituto de Psicologia. Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.

Funções: Transcrição e análise das entrevistas; discussão dos resultados e redação do texto.

Martha Barbosa Pereira†

Instituto de Psicologia. Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.

Funções: Transcrição e análise das entrevistas; discussão dos resultados e redação do texto.

Mariana Novaes Santos.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.

Funções: Entrevistas; discussão dos resultados e redação do texto.

Isabella Lopes Monlleó

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.

Funções: Entrevistas; discussão dos resultados e redação do texto.

Susane Vasconcelos Zanotti*

Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Instituto de Psicologia. Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.

Funções: Análise das entrevistas; discussão dos resultados e redação do texto.

†Esses autores compartilham a primeira autoria

*Autor correspondente

Resumo

Este estudo objetivou discutir as implicações subjetivas da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) para sujeitos de uma família biológica acometida por esta doença genética. PAF é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer decorrente de variantes germinativas no gene APC. Foram gravadas entrevistas com membros de uma grande família residente em área rural do nordeste do Brasil acometida por PAF há sete gerações. O material reunido durante a coleta de dados clínicos e genéticos foi transcrito e submetido à análise qualitativa. Foram construídas as seguintes categorias de análise: Transmissão da morte, (In)certezas do adoecimento e Violência da finitude. Verificou-se que não há uniformidade de afetação provocada por essa condição genética. Foram identificadas marcas múltiplas da PAF que variaram tanto entre os núcleos familiares quanto individualmente. Concluiu-se que as implicações subjetivas envolvem incertezas quanto à origem da doença nos núcleos familiares e no próprio corpo. Essas incertezas convocaram os entrevistados a refletir sobre a finitude e o que fazer ante a iminência desta. Esses resultados ilustram a importância da abordagem subjetiva no cuidado integral a pessoas com PAF no Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: Polipose Adenomatosa do Cólon; Herança Genética; Família; Psicanálise.

Introdução

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer caracterizada, sobretudo, pela presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no intestino grosso e no reto, que começam a surgir por volta dos 16 anos. Em aproximadamente 100% dos casos, os pólipos sofrem transformação em câncer colorretal até os 50 anos de idade, se não realizado tratamento. Clinicamente, as lesões intestinais benignas e malignas podem provocar quadro de diarreia crônica e enterorragia. Além disso, pessoas com PAF têm risco elevado para o desenvolvimento de neoplasias malignas em outros sítios, como a tireoide e o sistema nervoso central (VAN COTT, 2020).

A referida síndrome é causada por alterações germinativas patogênicas no gene APC, herdadas de maneira autossômica dominante. Entende-se por alteração germinativa aquela que está presente em todo o genoma do indivíduo e que, portanto, pode ser transmitida para sua prole. Dessa maneira, a prole de um indivíduo com PAF tem risco de 50% de herdar a variante germinativa patogênica e, conseqüentemente, desenvolver o fenótipo mencionado (HEALD *et al.*, 2020; PATEL; HYER, 2019). Ressalta-se ainda que, por ser uma doença de manifestação tardia, no início da vida adulta, muitos indivíduos afetados têm filhos antes de

terem seu diagnóstico estabelecido. Diante disso, são, por vezes, impossibilitados de levar em consideração a possibilidade de transmissão de uma alteração genética causadora de doença grave na tomada de decisão quanto à própria prole.

O diagnóstico da PAF deve ser suspeitado a partir da evidência colonoscópica de pelo menos 10 pólipos adenomatosos cumulativos e confirmado por meio da identificação de alteração germinativa patogênica no gene APC através de teste genético molecular, que é realizado a partir de amostras de sangue ou saliva. Indivíduos assintomáticos com história familiar da PAF em parente de primeiro grau têm indicação de realizar o teste molecular para diagnóstico precoce, antes do aparecimento dos pólipos. Se detectada alteração patogênica nos indivíduos assintomáticos, indica-se rastreamento anual dos pólipos com os exames de colonoscopia ou de sigmoidoscopia flexível. Quando não são detectadas alterações patogênicas, estes devem ser considerados como casos verdadeiro-negativos (TEJADA-BERGÉS *et al.*, 2016; WEISS, J. M. *et al.*, 2021).

Até o momento, nenhum medicamento demonstrou de forma eficaz retardar a progressão da doença ou evitar a necessidade de cirurgia (KEMP BOHAN, P. M. *et al.*, 2021). Por conseguinte, o tratamento da PAF consiste na realização de cirurgia redutora de risco, que visa à remoção de todo o intestino grosso e/ou reto. A cirurgia está indicada após o aparecimento dos pólipos, porém a decisão de realizá-la deve ser avaliada individualmente e discutida com o paciente (PATEL; HYER, 2019; WEISS, J. M. *et al.*, 2021).

Mesmo após a realização da cirurgia redutora de risco, recomenda-se seguir uma série de protocolos específicos de vigilância para câncer colorretal - que pode surgir nas porções remanescentes de intestino grosso e reto - e para outros tipos de câncer e manifestações extraintestinais com potencial de transformação maligna (WEISS, J. M. *et al.*, 2021; PATEL; HYER, 2019).

Partindo do interesse nas implicações dessa condição hereditária para sujeitos com diagnóstico de PAF, estudou-se uma grande família com pelo menos 32 indivíduos afetados vivos proveniente de um município no interior de Alagoas. Sendo esta, composta, predominantemente, por pessoas não alfabetizadas, de baixa renda, vivendo em domicílios sem saneamento básico em área rural e que estão vinculadas a uma unidade básica de saúde localizada a cerca de 5 km, sem acesso a transporte público.

Há cerca de 100 anos, os integrantes dessa família convivem com parentes que padecem de uma doença hereditária e grave, sem compreender completamente que doença é

essa, como ela se denomina, quais são os sintomas, quais as consequências para a saúde e como ela é transmitida. Dessa maneira, questões quanto à origem, evolução e possíveis desfechos da PAF podem se colocar como um impasse, que exige um modo de se haver com isso.

Estudo de Wood *et al.* (2019) mostrou que indivíduos com PAF são mais propensos a apresentar sintomas psiquiátricos, sobretudo relacionados a desordens afetivas e de ansiedade. Assim, pode-se inferir a ocorrência de grande impacto psicológico quando se tem diagnóstico de PAF ou quando se está inserido numa família com múltiplos membros afetados por essa doença.

Nesse sentido, objetivou-se discutir as implicações subjetivas da PAF, a partir do aporte psicanalítico, através de falas dos familiares participantes da pesquisa obtidas através de entrevistas gravadas. Desde o questionamento da origem da síndrome na família, o adoecimento silencioso dessa condição e os desdobramentos para os sujeitos, utilizou-se da atenção flutuante (FREUD, 1912/2021), para organizar as categorias: transmissão da morte, (In) certezas do adoecimento e a violência da finitude.

Com a discussão suscitada no presente trabalho, ressalta-se a intenção de evidenciar a complexidade humana e, em decorrência disso, a não linearidade das implicações do adoecimento para o sujeito e seus familiares, bem como quanto ao tratamento. Ademais, almeja-se contribuir para a literatura científica, visto que se averiguou poucas referências da psicologia (BABAN, 2022; CIUCA; MOLDOVAN; DOSSA *et al.*, 2018; ERIKSSON *et al.*, 2016; RICH *et al.*, 2014; SEPTER *et al.*, 2016; WOOD *et al.*, 2019) e nenhuma no aporte psicanalítico.

Materiais e métodos

A família estudada é integrante da pesquisa Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), sob o CAAE 45607621.3.0000.5013, que tem como objetivo conhecer os aspectos clínicos, socioeconômicos e genéticos de uma família alagoana com PAF.

Durante saída de campo para o município de origem da família, foram realizadas entrevistas com os integrantes presentes para a coleta de seus dados clínicos, genéticos, socioeconômicos e de letramento em saúde. Além disso, foram realizadas consultas de aconselhamento genético pré-teste e coleta de sangue e saliva de familiares selecionados, para

identificação da alteração germinativa causadora da PAF nessa família. Espera-se, ao final da pesquisa, implantar teste genético molecular no Laboratório de Genética Molecular Humana do Hospital Universitário da UFAL, a ser fornecido aos participantes interessados e que tenham indicação de realizá-lo, após consultas de aconselhamento genético pré-teste.

Dentro do contexto do letramento em saúde, realizou-se, também, a coleta de informações relacionadas ao conhecimento específico sobre PAF e a suas impressões subjetivas quanto ao diagnóstico em si ou em seus parentes. Para essa etapa, foram utilizados roteiros semiestruturados elaborados pela equipe para a realização das entrevistas individuais, com gravação de áudio, de trinta e cinco pessoas, entre 16 e 81 anos. Com o intuito de resguardar o sigilo, foram adotados nomes fictícios, no presente artigo, para cada participante da pesquisa.

Dois roteiros semiestruturados foram utilizados: um para participantes com diagnóstico de PAF e outro para familiares, consanguíneos ou não, sem diagnóstico. Ambos diferem ligeiramente entre si e são compostos, basicamente, por dois blocos de perguntas: o primeiro, a respeito do letramento relativo à PAF; o segundo, tratou-se de afecções relacionadas ao diagnóstico próprio ou de algum parente próximo.

Assim, escutamos as entrevistas integralmente a partir da atenção flutuante, de modo a destacar elementos verbais e não verbais que chamassem atenção no que tange à síndrome, uma vez que “(...) se na seleção seguimos as nossas expectativas, corremos o risco de nunca encontrarmos algo diferente daquilo que já sabemos; se seguirmos as nossas inclinações, certamente falsificaremos a possível percepção” (FREUD, 1912/2021). Desse modo, além da expressão em palavras, o silêncio, choro e hesitações poderiam fazer parte do material a ser analisado. Não havendo pré-marcadores definidos, abriu-se a possibilidade de demarcar repetições de temáticas, similaridades e discordâncias entre as falas. A partir disso, as transcrições das gravações foram sistematizadas em eixos temáticos.

O primeiro eixo intitulou-se “Os traços de identificação a essa família” e nele agrupou-se falas que remeteram a coletivização através da PAF como algo relacionado à família e também às perdas pela mesma causa. O segundo eixo, “Como o diagnóstico afeta os traços de identificação a essa família?” reuniu falas quanto a diferentes questões como o sentimento de impotência frente ao adoecimento de familiares, recusa ao tratamento, não querer saber sobre a doença, medo e o diagnóstico como sentença de morte, como sofrimento ou como possibilidade de tratamento. O terceiro, “Respostas singulares”, reúne falas que indicam as diferentes respostas do sujeito, referentes ao planejamento familiar, à relação

espiritual e ao exemplo de parentes que realizaram o tratamento. O quarto, “Familiar infamiliar”, destaca falas relativas à falta de palavras diante de um adoecimento que acomete gerações na família, mas que permanece como estranha e ameaçadora para alguns. O quinto e último, “Do segredo ao silêncio?”, destaca que alguns familiares não falam sobre a PAF com os mais novos ou com quem não é da família.

Após a descrição, aponta-se um outro movimento analítico, que foi o estabelecimento das categorias. Tendo em vista uma leitura através do aporte psicanalítico laciano, ressalta-se que as inferências realizadas sobre dados levantados não objetivaram interligar significados ou sentidos das falas dos participantes. Segundo Lacan (1958/1998), tampouco seria possível apreender isso, visto que para o sujeito inconsciente, há uma oposição fundamental entre significado e significante. Sendo este último encadeado a outros significantes pelo efeito de metáfora e de metonímia através da linguagem. Destarte, a partir de excertos das transcrições das falas dos eixos anteriormente delimitados foram sintetizadas três categorias: A transmissão da morte, (In)certezas do adoecimento e Violência da finitude. A nomenclatura das categorias buscou destacar diferentes momentos da discussão suscitada ao discorrer a respeito das implicações subjetivas da PAF.

Por fim, foram utilizadas falas de trinta familiares, as quais chamaram atenção considerando o objetivo do trabalho. No quadro 1 apresentam-se os nomes fictícios dos participantes elencados no presente artigo, sua respectiva idade e status quanto ao diagnóstico da PAF.

Além do tratamento das falas obtidas mediante os registros das entrevistas, realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Portal Regional da BVS, BVS-Psi Brasil, Portal Periódicos CAPES, *SciELO* e *Medline*, utilizando como filtros artigos e o recorte temporal dos últimos 10 anos. Foram utilizados os seguintes descritores (DeCS/MESH Terms): “Polipose Adenomatosa Familiar/*Familial Adenomatous Polyposis*” AND “Psicanálise/*Psychoanalysis*”, combinação que não gerou resultados em nenhum banco de dados; e “Polipose Adenomatosa Familiar/*Familial Adenomatous Polyposis*” AND “Psicologia/*Psychology*”, resultando em dezenove artigos no Portal Regional da BVS e doze artigos no *Medline* (BABAN, 2022; CIUCA; MOLDOVAN; DOSSA *et al.*, 2018; ERIKSSON *et al.*, 2016; RICH *et al.*, 2014; SEPTER *et al.*, 2016; WOOD *et al.*, 2019).

Quadro 1 - Nomes fantasia e respectivas idades dos participantes com e sem diagnóstico de PAF.

Participantes com diagnóstico de PAF		Participantes sem diagnóstico de PAF	
Nome fantasia	Idade	Nome fantasia	Idade
Hugo	39	Emily	51
Tobias	42	Lucas	48
Bruna	34	Regina	64
Levi	18	Pedro	81
Bento	70	Max	31
Dante	51	Rafael	56
Talia	32	Ana	65
Jorge	55	Luiza	57
Naomi	40	Miguel	60
		Enzo	44
		Luana	16
		Elena	56
		Danilo	80
		Eric	75
		Samuel	31
		Daniel	48
		Lara	50
		Milena	24
		Sofia	43
		Ruth	37
		Eva	43

Resultados e discussão

Marcas de uma ausência

A ausência de certezas em relação à PAF que atravessa geneticamente e discursivamente a referida família foi observada como produtora de marcas em algumas pessoas diagnosticadas e não diagnosticadas. Para os que têm a certeza do diagnóstico, há outras questões que surgem, como a possibilidade de realização ou não da cirurgia redutora de risco (Naomi, Dante, Jorge), e para os que não têm a confirmação diagnóstica, há a incerteza de poder vir a desenvolver a PAF ou o câncer em algum momento (Miguel e Lucas).

Em ambos os casos, há um desconhecimento sobre as origens e a transmissão, o que tem implicações no modo de se haver com a doença e com as incertezas correlacionadas. Desse modo, chegamos à articulação de que as incertezas, por vezes, presentificam a ausência de respostas que deem conta de lidar com o real para o sujeito. Nesse sentido, ressalta-se que Lacan (1976/2007) situa o real como aquilo que não se extrai nada, mas que ainda assim persiste:

O real, aquele de que se trata no que é chamado de meu pensamento, é sempre um pedaço, um caroço. É, com certeza, um caroço em torno do qual o pensamento divaga, mas seu estigma, o do real como tal, consiste em não se ligar a nada (p. 119).

Considerando isso, chamamos atenção para as implicações da incerteza para o sujeito no contexto em que a PAF é uma doença genética que perpassa gerações. Para alguns familiares, a transmissão genética é como uma marca, como, por exemplo, define Hugo:

É genético, né?! Que já vem... mas, não tem, mas, com fé em Jesus, não vai acusar nunca, mas acontece, né?! (...) Não me sinto muito bem não, porque eu não queria deixar essa marca, isso é tipo uma marca, né?! Ai eu peço a Deus todo dia pra nunca ter, porque é uma marca que não apaga.

Portanto, a marca é considerada no presente estudo como algo que se coloca como impasse para o sujeito diante das incertezas quanto à PAF. Sendo assim, para cada sujeito a marca de uma ausência de resposta é singular. A seguir, destacamos alguns recortes de discussões suscitadas pelas falas de participantes da pesquisa, organizadas nas categorias *Transmissão da morte*, *(In)certezas do adoecimento* e *Violência da finitude*.

Transmissão da morte

Nesta categoria, discutimos sobre as falas que remetem ao início da doença, que ganha destaque sob dois focos: a origem no organismo e a origem na família. Sobre o primeiro ponto, algumas respostas indicam desconhecimento da transmissão genética, aludindo a uma disseminação da patologia mediante algum aspecto ambiental. Alguns afirmam que é transmitida pela comida: “Acho que pega através dos alimentos, da comida...” (Luana); “Agora aí eu não posso nem te responder como é que a gente pega uma coisa dessa, né? Eu penso assim: foi comida? Foi água? Foi alguma coisa que a gente ingeriu e tinha problema e pegou? Eu fico indecisa” (Regina). Também houve uma fala que mencionou ser transmitida pelo vento: “Eu acho que pega, assim, vem do tempo, né? No vento...” (Eric).

Sobre o segundo ponto, enfatiza-se que há quem diga que a PAF veio dos antepassados, mas que não se sabe exatamente a origem dessa condição na família: “A gente fica pensativo né, porque na família né, fica meio pensativo porque apareceu essa doença”

(Eric). A origem da “doença” pode ser lida como um traço da história do sujeito que, segundo Ansermet (2003), traduz uma verdade histórica não material que “não impede o sujeito de cair na armadilha de sua própria construção, fascinar-se por um traço de sua história, por um acontecimento, às vezes por uma marca de seu organismo, por exemplo, uma má-formação ou uma doença” (p. 108). De tal modo, a identificação do sujeito com um traço de sua história pode aliená-lo a um modo de existir que é tomado como seu destino, mas que é determinado pelo próprio sujeito sem que perceba (ANSERMET, 2003).

Tratando-se do modo de identificação do sujeito à história da família, em falas de participantes de diferentes idades demarca-se haver um contraste no que tange à transmissão da referida doença à prole. Levi, de 20 anos e diagnosticado com PAF, fala sobre o sentimento revoltante quando indagado sobre a PAF. Sobre a possibilidade de ter filhos, diz: “Eu sinto que... botar no mundo, aí vem depois, como é que diz? Com a sentença pra eles... Não penso em ter filhos não” (Levi). Por outro lado, Bento, de 70, também diagnosticado com PAF, ao ser indagado como se sentiu quando descobriu a doença, relatou que se sentia muito bem e foi direto fazer os tratamentos para não operar. Sobre a possibilidade de os filhos terem um diagnóstico, afirma: “me sinto bem. Graças a Deus, eu me sinto bem (...) eu sinto, assim, que já é permitido por Deus” (Bento); “É eles se cuidarem como eu me cuidei também” (Bento). Dessa forma, apesar da ligação familiar, observam-se respostas antagônicas.

A questão a respeito da origem é uma interrogação que não é recente na humanidade, Ansermet (2003) afirma que “Permanecemos em dívida com o que nos precede. E, no entanto, não conhecemos o que havia antes de nós, exceto por fragmentos reconstruídos a posteriori. A origem é a um só tempo determinante e inacessível” (ANSERMET, 2003, p. 107). Essa perspectiva da origem simultaneamente determinante e inacessível se aproxima da discussão de Lacan (1981) a respeito dos complexos. Lacan (1981) aborda o conceito de complexo enquanto estrutura inconsciente, “(...) onde ela se revela como a causa de efeitos psíquicos não dirigidos pela consciência, actos falhados, sonhos, sintomas” (p.15). Ao situar os complexos na estrutura familiar, Lacan (1981) chama atenção para algo que constitui e é constituído pelo sujeito ao ser introduzido na linguagem. “O que define o complexo, é que ele reproduz uma certa realidade da ambiência” (LACAN, 1981, p.14), isto é, constituído a partir da cultura, embora não desconsidere o orgânico. Dessa forma, infere-se que o psiquismo é formado a partir da estrutura familiar, através de identificações da imagem de um ideal do eu.

A respeito da família participante do estudo, entende-se que a leitura de "família" do ponto de vista genético não se sobrepõe à perspectiva subjetiva de família, que pode variar em diferentes núcleos desse grupo. Há relatos que, aliás, evidenciam um certo distanciamento em relação ao grupo familiar geneticamente constituído, como fala Miguel quando questionado se alguém diagnosticado era próximo a ele: “Não, só família mesmo”. Diferente disto, a fala de Luana se refere à PAF como “doença” vinculada à identificação com a história de cada núcleo familiar. Dito isto, cita sobrenomes de participantes e diz que para cada família se daria de maneira distinta:

Muito triste né, eu achava antes, eu achava que nem toda família não tinha uma doença, mas depois eu fui entendendo que, por exemplo, a família Alves tem um tipo de doença, a Barros já é esse nosso tipo, aí eu fui entendendo, e com isso tem que se acostumar né, que não é o nosso querer, a doença não vem com o nosso querer, se fosse para o nosso querer ela não vinha (Luana).

Inicialmente, os membros da família entrevistada vinham sendo considerados como um único grupo, visto sua herança genética. Apesar disso, esses sujeitos não compartilham as mesmas histórias ou afetações quanto à PAF e, por conseguinte, a noção de "doença" da família pode ser conduzida para "doenças" dos núcleos familiares, como a dos Alves e a dos Barros, que se dão de maneira distinta.

Portanto, sendo a origem da doença na família constituinte e constituída pelo sujeito, a divergência de algumas falas aponta para contingência dos desdobramentos da transmissão da morte na família. Dessa forma, há marcas identificatórias aos núcleos familiares no que tange à herança genética da PAF, o que não exclui a possibilidade de uma resposta singular do sujeito frente à transmissão da morte.

(In)certezas do adoecimento

Nesta categoria, discutem-se falas que retratam um adoecimento silencioso em decorrência da PAF e possíveis respostas subjetivas. Em momento anterior a uma constatação mediante exame, a pessoa não sabe a respeito de indícios biológicos acerca dos pólipos que podem estar espalhados em seu intestino sem, no entanto, gerar suspeita alguma. Como relatado em algumas falas dos entrevistados, trata-se de uma doença “calada” (Hugo), que do nada “estoura” (Enzo).

Nesse contexto, é importante ressaltar que muitas dessas pessoas consideram normal ter sintomas como diarreia, constipação e sangramento nas fezes, mas que podem indicar a PAF. Por exemplo, Jorge quando descobriu o diagnóstico da PAF: “Quando a gente descobriu

foi motivo da diarreia (..) e foi aonde aconteceu essa descoberta da gente chegar até lá no médico e acontecer esses exames, aí foi de quando a gente ficou sabendo”. Miguel, por sua vez, quando questionado sobre a “doença“, responde que nunca ouviu falar muito e que “Pelo que eu entendo, acho que é problema de próstata, não?”. Nesse sentido, observa-se as limitações quanto ao letramento em saúde, uma vez que a ausência de conhecimentos sobre a doença e suas manifestações podem implicar o não reconhecimento de uma enfermidade no próprio corpo.

Outro ponto de discussão, no entanto, trata-se da posição de recuo frente à possibilidade de assumir um corpo doente. Para o saber médico, o adoecimento se trata de uma alteração biológica expressa mediante sintomas localizáveis e passíveis de enunciação (ANSERMET, 2003). No entanto, seja do ponto de vista biológico ou subjetivo, o estabelecimento de uma norma a partir de uma média supostamente universal, necessita abrir exceções para dar espaço ao sujeito que resiste na clínica (ANSERMET, 2003; CANGUILHEM, 2011). Sendo assim, entendemos que sentir que estar doente ou que não está doente não é sem consequências, tendo em vista que enquanto não houver sintomas, os exames de mapeamento ou o tratamento podem não ser tomados como uma possibilidade, como explicita a fala de Samuel:

Nunca fiz esse exame, pelo que eu sei eu não tenho nada dos sintomas, nada, que nem eu vejo lá eles, eles almoçam e ficam com a barriga grande, vai fazer exame, e a gente não, nunca fizemos exame, nem nada não.

No caso mencionado, a ausência de sintomas implicou um posicionamento de não realizar o exame de colonoscopia. Contudo, observam-se outras posições possíveis perante à incerteza de estar acometido pela PAF. Alguns participantes respondem à possibilidade do adoecimento ou ao próprio diagnóstico através da confiança em Deus ou da realização dos exames desde cedo para antecipar o tratamento.

Percebe-se nas falas que Deus aparece como um suporte diante do possível diagnóstico. A confiança depositada na divindade culmina em uma trajetória a ser traçada pelo sujeito, como um destino que inclui a aceitação de sua condição como uma resposta diante da PAF:

Como a minha família é grande e já passou muito por esse problema, quando eu fui fazer o exame, eu fui, assim, é... entreguei a Deus: ‘Senhor, vou entregar a Ti, seja feita tua vontade. Se eu tiver, Tu me mostra a cura’. (Bruna).

Sempre ainda fico abalado quando o problema me ataca. Mas eu me sinto que, graças a Deus, eu tenho uma mudança na minha vida. Apesar de tantos problemas, através de Deus, a saúde que ele tá me dando hoje, porque eu pensava no futuro não

ter mais uma vida de trabalho e, graças a Deus, hoje, com todos os problemas que eu tenho, eu trabalho (Jorge).

Assim, a confiança em Deus se associa tanto à aceitação da permissão divina dos “problemas” relacionados à PAF, quanto a uma provação a ser superada através das orações e da crença de que aquilo que vivencia se trata de seu destino. Essa relegação ao destino é corroborada por falhas na articulação do sistema de saúde, visto que os participantes são de uma zona rural e o exame para confirmação diagnóstica, bem como a cirurgia redutora de risco (remoção do intestino grosso) acontecem em unidades de alta e média complexidade localizadas na capital. Desse modo, há barreiras sistêmicas ao cuidado integral e ao aconselhamento genético, potencializadas pelas múltiplas vulnerabilidades vivenciadas.

Uma vez confirmado o diagnóstico, alguns entrevistados referem-se a certa hesitação frente à possibilidade da cirurgia. Dante expressa que evitaria esse tratamento enquanto pudesse fazer as coisas que gostava: “Logo quando eu fiz o exame, eu não queria operar... eu vou vivendo assim mesmo (...) enquanto der pra tomar minha cervejinha e comer minha carne assada na brasa eu tô vivendo”. Aliás, o caso de Tobias - primeiro a realizar a cirurgia após o diagnóstico - demonstra que ele utilizou de seu testemunho para incentivar o tratamento dos familiares: “Meus irmãos, mesmo quando eles foram operar, teve deles que não queriam né? Aí eu digo... vá, que dá certo, que dá certo, não deu certo comigo? Então dá com vocês, aí foi que eles foram operar”. A partir dessa resposta de Tobias de compartilhar seu testemunho de sobrevivência, colocando em jogo essa possibilidade de lidar com o tratamento cirúrgico, outros membros da família diagnosticados com a doença também se operaram.

Outra resposta ao adoecimento foi expressa em falas que remetem a um desarranjo caracterizado pelo choque, surpresa ou abalo perante um possível diagnóstico de si ou de algum familiar próximo. Nesse contexto, preocupação (Elena, Lara, Sofia, Emily, Milena, Danilo, Camila), tristeza (Miguel, Daniel, Samuel, Ana, Luana, Regina) e medo (Lucas, Rafael, Ruth) frequentemente aparecem nas falas dos participantes. Em dois casos de participantes diagnosticados (Jorge e Hugo), há relato do sentimento de vergonha, que não aparece nas respostas de pessoas não diagnosticadas. Hugo só conversa sobre a doença quando perguntam, justificando que “me sinto vergonhoso quando a barriga ronca, aí eu vou e falo”. Dos excertos expostos, entende-se o diagnóstico como aquilo que traz uma surpresa, que para alguns é traumática.

Nesse sentido, infere-se que “(...) o efeito traumático provém de um furo psíquico, de uma abolição simbólica, de uma ausência absoluta de representação possível. Nesse furo,

nessa hiância, tudo o que existia submergirá” (ANSERMET, 2003, pp. 111-112). Em outras palavras, do que o sujeito não tem o que dizer, que se depara com o vazio, advém o trauma. Ansermet (2003) argumenta que da experiência traumática importa que este dê uma resposta para ir além da repetição de destino de seu trauma, para “(...) que o sujeito volte a ser sujeito de seu vir a ser em todos os seus componentes, e sobretudo que possa dar uma resposta, encontrar uma solução, além do que está congelado na repetição, a partir da efração traumática” (p. 113). Tendo em vista isso, a ausência de uma resposta singular permanece enquanto repetição traumática exigindo do sujeito uma elaboração.

Por outro lado, alguns entrevistados expressam tranquilidade quanto ao diagnóstico: “Eu fiquei de boa né, normal” (Dante); “Me senti bem, que, graças a Deus, não senti nada. Ai eu me senti bem e fui direto fazer os tratamentos pra não operar” (Bento). Ao serem questionados sobre como se sentiriam caso confirmassem o diagnóstico através do teste de sangue ou saliva, alguns observam um lado positivo, pois teriam a oportunidade de iniciar logo o tratamento:

No momento, eu ia ficar triste, é claro, mas por outro lado é bom porque descobriu, né?! Ia passar para o tratamento o quanto antes, porque no caso do meu primo mesmo, se ele tivesse ido há 7 anos atrás, teria hoje tava com mais facilidade de viver, mesmo com a cirurgia (Emily).

É ressaltado também que a possibilidade do tratamento os deixa mais tranquilos quanto ao diagnóstico da doença:

Eu ficava preocupada, mas no final das contas já fico pensando que tudo vai dar certo, porque já tem tratamento, né?! (...) mas graças a Deus mudou porque eu tô vendo que muitos tão fazendo o tratamento e tá ainda bem, outros já morreu, porque acho que não deu mais certo, mas depende dos médicos e de Deus agora, né?! Aí eu fico mais tranquila um pouco (Lara);

Porque saber que pode fazer os exames antes e até com antecedência, descobrir esse caso com antecedência, e dar tempo pra uma cirurgia. Vamos dizer que leva mais sorte quem descobrir logo, cuidar-se logo, fazer a cirurgia (...) a gente se sente mais animado já (Lucas).

Assim, os termos “feliz” (Rafael, Luana, Eva), “alegre” (Pedro) também aparecem em relatos diante da possibilidade do diagnóstico molecular, relacionando isso a uma esperança de tratamento que pode ocorrer com a identificação precoce da condição. Por fim, há aqueles que asseguram que: “até hoje nunca me preocupei não com essa doença” (Enzo).

Elena, por sua vez, apesar de esperar um diagnóstico do marido, devido a recorrência na família, expressa que se sentiu: “Quase tranquila, por conta que a família já tinha, não era uma coisa de surpresa dele (...) eu já tava com aquela expectativa, porque a irmandade dele, dos que já tinha feito, tudo tinha (...)” (Elena). Nesse exemplo, notamos que o diagnóstico não

a tranquilizou, permanece como algo estranho e incerto, apesar de esperado. De forma semelhante, a fala de Max que esperava o adoecimento, por causa dos casos na família, porém permanece uma negativa “não é nem tão assustador”, que faz referência ao caráter assustador da doença:

Como na nossa família já tem muita coisa, não é nem tão... como é que fala? Não é nem tão assustador, que já aconteceu com muita gente, já teve um monte da família, aí já tá quase como se fosse normal, sabe? Normal não é, assim, vai levando a vida, né?! (...) vai levando a vida sem muito assombro, sem se assombrar demais (Max).

Por fim, há alguns familiares que expressam não saber de modo algum sobre a PAF, como é o caso de Pedro que afirma que “nunca ninguém me falou, nunca acompanhei, nem ouvi falar por rádio ou por televisão” e Samuel que diz que nunca ouviu falar na doença, alegando sobre os parentes que: “Eles não falam pra gente (sobre a doença), eles fica só pra eles lá”. Nessas falas, os entrevistados não expressam a preocupação quanto a ausência de um diagnóstico e indicam certo distanciamento até mesmo do ouvir falar da doença, apesar de ter conhecimento de sua existência na família.

Diante do que foi exposto, foram observadas incertezas em tempo anterior e posterior à confirmação do diagnóstico através da colonoscopia. Antes deste marco, não se sabe se virá a desenvolver a enfermidade ou se alguém de relação próxima virá a ter, uma vez que ela é caracterizada como um acontecimento silencioso. Isto não é sem consequências, a resposta do sujeito vai desde aceitação do destino provido por Deus e/ou realização dos exames para antecipar o tratamento cirúrgico, tal qual os desarranjos que podem ser traumáticos.

Dessa forma, entre as certezas que marcam e as incertezas insuportáveis de sustentar, traumáticas, existe a possibilidade de uma resposta singular vir a ser trabalhada subjetivamente. Depreende-se que a subjetivação de uma maneira de lidar com o adoecimento e dar continuidade à própria vida, em seus próprios termos, pode corresponder à não adesão ou adesão a um tratamento.

Violência da finitude

Na presente categoria são discutidas falas a respeito da finitude associada à PAF. Nesse contexto, percebemos diferentes modos de apreensão da morte que se vinculam a uma aceitação da finitude ou até, para alguns, algo próximo de uma violência relacionada à dimensão traumática. Assim, ressalta-se a contingência dos acontecimentos para o sujeito, que indica a singularidade de cada caso.

Apesar da origem da PAF ser desconhecida no contexto familiar, por vezes, a doença é associada a um fim específico. Os entrevistados ao contarem sobre o falecimento de algum familiar, a relacionaram a um tipo de morte decorrente da hereditariedade, e que porta uma dimensão trágica relacionada ao estigma da doença hereditária: “Ah, porque o povo diz ‘ah, porque é dessa família’, morre só dessa doença, a gente tem essa tristeza, mas eu vejo aí outras famílias também acontece” (Luiza). Lucas diz que se acostumou a conviver com a ideia da morte uma vez que muitos familiares já foram pelo mesmo motivo:

Mesmo que diga assim: tem que morrer antes do tempo (risos), mas a gente parece que acostuma como... conviver com o problema, porque já morreu tios do pai, primo do pai, né, que é tio no caso, morreu primos e parece que a gente vai acostumando com o problema e vai procurando evitar.

Do modo que é retratado, a origem incerta e passada pelo sangue (Naomi, Talia) se encerra na mesma finalização, como se fosse parte de um destino, algo incontornável e trágico. Além disso, relata-se que muitos dos que morreram não chegaram a ser diagnosticados com a doença, mas, pelos sintomas, “a gente sente que era a mesma coisa da gente” (Jorge). Há, portanto, um reconhecimento da família enquanto coletividade através da morte pela mesma doença.

Nessa perspectiva, articula-se a noção de família à de complexos explorada por Lacan (1981) que, como já dito, são estruturas inconscientes constituintes e constitutivas do sujeito. A definição de complexo familiar traz consigo certo teor trágico à medida que tende à repetição daquilo que foi apreendido primordialmente como referência na família. O caráter repetitivo dos complexos, no entanto, não exclui a singularidade das respostas possíveis dos sujeitos. Apesar disso, em alguns casos nota-se a manutenção de uma certeza de ser uma sentença de morte, de ser algo normal ou de continuar como algo distante.

Sobre a relação estreita da PAF e a morte, há a fala de Ana que indica uma antecipação da morte ao ser perguntada como se sentiria em caso de diagnóstico confirmado: “ai, eu ia me sentir tão triste, acho que eu ia morrer logo. Por isso que eu não faço muita questão de fazer” (Ana). Ela ainda enfatiza sua recusa em receber qualquer diagnóstico: “Eu tenho tanto medo de fazer (o teste de sangue ou saliva) e acusar que eu tenho (...) Acho que eu morria antes de Deus me chamar, só do susto”. De modo semelhante, Pedro e Milena caracterizam o diagnóstico como algo impactante, de certo modo até violento, respectivamente, expressam: “descobriu já foi fuzilando” e que se sentiria “acabada (riso breve)”. Nesse sentido, para alguns entrevistados o diagnóstico se aproxima de uma violência que os atinge no corpo, como Pedro que compara o diagnóstico a uma morte por fuzilamento,

ou que os confronta com sua finitude, como ainda expresso pelo termo “acabada” da fala de Milena.

Destarte, é possível perceber que a PAF impacta a vida do sujeito, não se limitando apenas à sua saúde, mas levantando questões em torno do planejamento familiar, sendo a não opção de continuar a descendência como uma resposta possível. Assim, Naomi indica que tomaria outras decisões se tivesse descoberto em outro momento: “Eu acho que eu não tinha não engravidado né, tinha tomado o máximo de cuidado né, porque eu ter que saber porque já eles já ia nascer com o mesmo problema, como já é de família né”. A doença traz como marca essa continuidade, de modo que ao se referir à paternidade, Levi afirma: “Eu sinto que... botar no mundo, aí vem depois, como é que diz? Com a sentença pra eles... Não penso em ter filhos não”. Dante expressa preocupação semelhante em relação aos mais novos, no que diz respeito a um possível desenvolvimento da doença:

Eles tão novos, né?! Pra entrar numa cirurgia. Tão começando a viver a vida agora (...) Se tivesse como tirar os pólipos sem ter que operar né, melhor seria. Os meninos novo, tão começando a vida agora, pessoa com 18/20 anos já ser operado, a vida nunca vai continuar sendo normal.

Outra preocupação acerca dos membros mais novos da família corresponde ao temor dos pais em morrer e deixá-los:

Bruna: Aí, eu entrei um pouquinho em choque porque eu tenho uma menina de 9 anos, a pessoa pensa logo nos filhos, né?! Não é nem na gente primeiro, primeiro pensa nas crianças...

Entrevistadora: você se preocupa dela ter também, é isso?

Bruna: Não, tenho medo de morrer e deixar ela (...).

Emily expressa opinião semelhante, ao falar: “eu prefiro morrer do que ver uma filha mais nova do que eu, com filho pra criar, morrer”. Desse modo, as incertezas quanto à finitude não se restringem à preocupação de os mais novos terem herdado a doença, mas também de os filhos ficarem sozinhos.

Outras falas, antagonicamente, afirmam certa “normalidade” diante do diagnóstico de algum familiar, como algo já esperado. Enzo, quando começaram a aparecer os casos na família, se sentiu “normal”, pois eles eram parentes só por parte dos avós. Se fizesse o teste (de sangue ou saliva) e acusasse que tem a doença, conta “me sentiria normal mesmo, eu não ia ... uma coisa que eu não... bom, a gente ia ficar sabendo, mas eu não ia colocar na minha mente que eu tava com ela e ia ter que ser isso, não” (Enzo). Sofia também expressa que, diante do diagnóstico de uma pessoa próxima, a PAF é algo que trouxe uma questão e se encerrou com a operação: "Fiquei normal (...) hoje em dia me sinto bem porque ele já operou

e, graças a Deus, tá bem” (Sofia). De maneira similar, Dante diante do seu diagnóstico de PAF afirma: “Eu fiquei de boa né, normal” (Dante). Eric, por sua vez, fala “ia ficar assim mesmo” (Eric). Enzo, por sua vez, expressa que “até hoje nunca me preocupei não com essa doença”.

Assim sendo, o modo particular de se haver com a doença inclui diferentes respostas diante do real vinculado à finitude, que podem ser manifestados na nuance de preocupação à normalidade. A emergência desse real, como expresso por Miguel diante da possibilidade de ter a PAF, é vinculada a uma surpresa que afeta o sujeito: “me sentiria muito magoado, porque é uma coisa que eu esperava não ter em mim e de repente apareceu”. Levi, por sua vez, é surpreendido pelos desdobramentos do diagnóstico: “Eu me senti um pouco impressionante, porque uma pequena coisa ser um desarranjo desse”. Dessa maneira, a iminência da finitude em decorrência da PAF pode ser violenta ao colocar em cena para o sujeito a dimensão do real de sua morte.

Diante do exposto, alguns entrevistados vincularam um tipo de morte na família associada à PAF, como uma marca inflexível, tida como uma violência ou uma sentença imposta pela genética. Todavia, o próprio diagnóstico ou morte nem sempre são o que afetam o sujeito, mas incertezas colocadas por sua finitude para o outro, como os filhos, também são evidenciadas a partir das falas.

Conclusão

Através da análise das entrevistas, optamos pelo recorte das implicações subjetivas referentes à PAF. Dentre diversos aspectos possíveis para realizar uma leitura, a delimitação das categorias de discussão consistiu em um desafio. A partir disso, destacou-se a dimensão da singularidade e com isso a necessidade de reencontrar o um, singular, a partir do múltiplo e universal no que tange às incertezas quanto à doença.

Nesse sentido, apesar da doença referir-se a algo hereditário, destacado como “familiar”, constata-se que, do ponto de vista subjetivo, não se trata de uma família, mas de famílias. Desse modo, conclui-se a importância de considerar a heterogeneidade dos núcleos familiares, bem como as implicações do diagnóstico ou da possibilidade deste para cada sujeito. Nesses casos, não há uma marca única referente à PAF, mas sim marcas múltiplas que podem variar em cada núcleo familiar como também singularmente.

A partir disso, observamos que as implicações subjetivas envolvem incertezas quanto à origem da doença nos núcleos familiares e no próprio corpo. Para os que são questionados em relação ao conhecimento de sua origem, há referências ao meio ambiente, à hereditariedade e ao destino confiado por Deus. Essas compreensões implicam diferentes modos de ser afetado, como sentimentos de felicidade ou de tristeza em torno da descoberta do diagnóstico.

Para alguns, receber o diagnóstico se aproxima de uma violência, uma sentença de morte, enquanto outros avaliam de forma positiva a descoberta pela possibilidade de iniciar o tratamento. Portanto, foram verificadas diferentes formas subjetivas de lidar com a PAF. De todo modo, as incertezas quanto à origem convocaram os entrevistados a refletir sobre a finitude e o que fazer ante a iminência desta. Observou-se que algumas respostas emergiram diante daquilo que é incontornável do ponto de vista genético: decisão de realizar ou não a cirurgia redutora de risco, opção por ter ou não ter filhos e aceitação ou recusa de um destino imposto por Deus.

Conclui-se que as incertezas marcaram uma ausência, sendo este vazio, necessariamente, o que dá espaço para o surgimento de algo novo. Sugere-se uma escuta clínica para dar lugar às vivências dessa família, levando em conta a dimensão da imprevisibilidade de cada caso, para dar condições do sujeito encontrar meios de situar sua existência. Esses resultados ilustram a importância da abordagem subjetiva no cuidado integral a pessoas com PAF no Sistema Único de Saúde.

Trabalhos futuros poderão investigar como a PAF é vivenciada pelas diferentes gerações desses núcleos familiares.

Referências

ANSERMET, F. Prólogo. In: ANSERMET, François. *Clínica da origem: a criança entre a medicina e a psicanálise*. ED. Tradução: Daisy de Avila Seidl. Rio de Janeiro: Contra Capa Livraria, 2003. p. 7-20.

ANSERMET, F. As armadilhas da história. In: ANSERMET, François. *Clínica da origem: a criança entre a medicina e a psicanálise*. Tradução: Daisy de Avila Seidl. Rio de Janeiro: Contra Capa Livraria, 2003. p. 107-125.

CANGUILHEM, G. *O normal e o patológico*. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2011.

- CIUCA, A.; MOLDOVAN, R.; BABAN, A. Mapping psychosocial interventions in familial colorectal cancer: a rapid systematic review. *BMC Cancer*, v. 22, n.1, 2022.
- DOSSA, F. *et al.* Life After Surgery: Surgeon Assessments of Quality of Life Among Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 61, n.10, p. 1217-1222, 2018.
- ERIKSSON, L. E. *et al.* The role of illness perceptions in adherence to surveillance in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Psychooncology*, v.25, n.6, p. 699-706, 2016.
- FREUD, S. Recomendações ao médico para o tratamento psicanalítico (1912). In: FREUD, S. *Fundamentos da clínica psicanalítica (Obras incompletas de Sigmund Freud)*. Tradução: Claudia Dornbusch. 2ª ed. Belo Horizonte: Autêntica, 2021. p. 93-106.
- HEALD, B. *et al.* Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer Position statement on multigene panel testing for patients with colorectal cancer and/or polyposis. *Familial Cancer*, v. 19, n. 3, p. 223–239, 2020.
- KEMP BOHAN, P. M. *et al.* Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. *Familial Cancer*, v. 20, n. 1, p. 23-33, 2021.
- LACAN, J. *A família*. 2ª ed. Lisboa: ASSIRIO & ALVIM. 1981.
- LACAN, J. A direção do tratamento e os princípios de seu poder (1958). In: LACAN, J. *Escritos (1901-1981)*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Ed., 1998. p. 591-652.
- LACAN, J. Do sentido, do sexo e do real (1976). In: LACAN, J. *O seminário*, livro 23: o sinthoma. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Ed., 2007. p. 115-124.
- PATEL, R.; HYER, W. Practical management of polyposis syndromes. *Frontline Gastroenterology*, v. 10, n. 4, p. 379–387, 2019.
- RICH, T. A. *et al.* Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients with hereditary cancer syndromes. *Familial Cancer*, v.13, n.2, p. 291-299, 2014.
- SEPTER, S. *et al.* Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Familial Cancer*, v.15, n.3, p. 477-85, 2016.

TEJADA-BERGÉS, T. Breast Cancer: Genetics and Risk Assessment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 59, n. 4, p. 673–687, 2016.

VAN COTT, C. Cancer Genetics. *Surgical Clinics of North America*, v. 100, n. 3, p. 483–498, 2020.

WEISS J. M. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 19, n. 10, p. 1122–1132, 2021.

WOOD, E. *et al.* Mental Health Symptoms in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: An Observational Study. *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 62, n. 10, p. 1204-1211, 2019.

4.5. Produto 5 - artigo

A proposta para a elaboração deste artigo surgiu durante a disciplina eletiva “Genética e câncer”, cursada por esta mestranda no Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo no período em que foi realizada a coleta de dados desta pesquisa. O texto a seguir corresponde à versão inicial, com perspectiva de ser desenvolvido com ênfase nos aspectos éticos, legais e sociais, subjacentes ao diagnóstico de PAF em uma família com diversas vulnerabilidades.

Título preliminar: *Precision medicine and vulnerability: a reflexive report.*

Authors:

Mariana Novaes Santos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil.

Ida Cristina Gubert, Coordenação do Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Isabella Lopes Monlleó, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil.

In a rural community from one of the poorest states of Brazil there is a huge family with at least 30 members affected by familial adenomatous polyposis (FAP). FAP is a hereditary cancer syndrome caused by germline variants in the *APC* gene. Its main manifestation is the presence of numerous polyps on colon and rectum. Virtually, 100% of the affected individuals develop colorectal cancer (CRC) up to 50 years of age. The minimal follow up includes annual colonoscopy, for diagnosis and assessment of the lesions, associated with the risk-reducing surgery, intervention based on the principles of precision medicine.

The city where this family lives has the second lowest Gross Domestic Product of the state and insufficient sanitary resources, which poses an obstacle on the access to specialized exams through the public health system. In addition, more than 50% of the family members live below the poverty line and cannot afford private healthcare.

Most affected individuals had late diagnosis, some of them already with CRC. Their first genetic consultation occurred only three months ago, when the medical genetics research

group of the Federal University of Alagoas started an investigation protocol in the community in which these people. A 60-year-old man, illiterate, who has been suffering from many daily episodes of bloody diarrhea in the past months, caught everyone's attention. During a conversation at his residence – a small building in poor conditions, where there wasn't canalized water and electric energy until a few years ago – he happily showed us his corn plants and talked about his sheep. He told us that he does not consider his intestinal habit abnormal neither thinks he needs medical assistance; additionally, he never heard about FAP neither showed interest to learn about it. Most of his relatives have similar educational level and socioeconomic conditions.

APC gene sequencing of a volunteer relative revealed a germline pathogenic variant never described before. The phenotypic particularities related to this variant and whether it is necessary to take additional surveillance measures are still unknown.

Indeed, contributions to science are never irrelevant, neither innocuous. In a scarcity of material and immaterial resources landscape, as seen in this family, it is imperative to question: which benefits this research will provide to this family? How is it possible to overcome the abyss between the precarious access to healthcare and the available technology? Even if the access is provided, what is the impact of lack of health literacy, empowerment and citizenship on their global care? Is there equality in precision medicine?

Unfortunately, despite the advances of precision medicine on an exponential rhythm, it is not possible yet to witness, at the same pace, its impact on the improvement of health care in vulnerable populations. As a citizen inserted in a society of concurrent interests, the scientist is not exempted from ethical and moral responsibility and, therefore, cannot avoid these reflections. In any case, the pathway to the global access to these resources undoubtedly involves the literacy, citizenship and empowerment of these populations.

References

EKMEKCI, P. E.; GÜNER, M. D. Do fair and just systems require compensation for the disadvantages of the natural lottery? A discussion on society's duties on the provision of gene therapy. *Balkan Journal of Medical Genetics*, v. 22, n. 1, p. 69–74, 2019.

HARTMAN, A. L. *et al.* Ethical, legal, and social issues (ELSI) in rare diseases: a landscape analysis from funders. *European Journal of Human Genetics*, v. 28, n. 2, p. 174–181, 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Cidades: Estrela de Alagoas*. c2017. Available in: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/al/estrela-de-alagoas/panorama>. Access in: 06 nov. 2021.

NAIELE, R. *et al.* Fatores de vulnerabilidades em itinerários terapêuticos de doenças raras: uma revisão integrativa. *Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 8, n. 3, p. 169–181, 6 jul. 2020.

VAN COTT, C. Cancer Genetics. *Surgical Clinics of North America*, v. 100, n. 3, p. 483–498, 2020.

WEISS J. M. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 19, n. 10, p. 1122–1132, 2021.

5. CONCLUSÕES

Este estudo deu início à linha de pesquisa de câncer hereditário na UFAL. Os resultados permitiram concluir que:

- a) A família estudada apresenta polipose adenomatosa familiar clássica com fenótipo intestinal intermediário, compatível com padrão de herança autossômico dominante, segregando em pelo menos 5 gerações.
- b) Verificou-se que se trata de uma comunidade com predomínio de pessoas não alfabetizadas, de baixa renda, vivendo em domicílios sem saneamento básico em área rural, vinculadas a uma unidade de saúde localizada a cerca de 5 km, sem acesso a transporte público. Há cerca de 100 anos, os integrantes dessa grande família convivem com parentes que padecem de uma doença hereditária e grave, sem compreender completamente que doença é essa, como ela se denomina, quais são os sintomas, quais as consequências para a saúde e como ela é transmitida. Em média, os familiares apresentaram IDF e TLS baixos, de 0,476 e 23,4, respectivamente.
- c) Observou-se que, embora se trate de condição genética com penetrância completa e expressividade pouco variável, as implicações subjetivas para os integrantes da família estudada se manifestam de maneira heterogênea, tanto entre os núcleos familiares quanto individualmente. Os resultados da análise dos dados psicológicos ilustraram a importância da abordagem subjetiva no cuidado integral a pessoas com PAF no Sistema Único de Saúde.
- d) Foi identificada a variante c.1255delA(p.Thr419Profs*35) no gene *APC*, que foi depositada na dbSNP do *The National Center for Biotechnology Information* (NCBI) sob ss2137544318 e estará disponível publicamente no lançamento do próximo dbSNP Build (B156). A análise *in silico* confirmou sua classificação como patogênica segundo recomendações do *American College of Medical Genetics and Genomics* e da *Association for Molecular Pathology*. A localização da alteração no éxon 10 do gene *APC* corrobora a literatura quanto ao fenótipo intestinal.

Como devolutiva social da pesquisa, o teste de diagnóstico molecular para os integrantes da família estudada foi padronizado pela técnica de PCR-AE. Este teste está implantado no LGMH do HUPAA-UFAL e encontra-se disponível para os familiares interessados mediante aconselhamento genético pré e pós-teste.

6. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

A principal limitação deste estudo foi a impossibilidade de realizar rastreamento de manifestações extraintestinais da PAF para avaliar possíveis correlações genótipo-fenótipo associadas à nova variante identificada no gene *APC*. Apesar disso, nenhum participante afetado por PAF teve, até o momento, diagnóstico de nenhuma dessas manifestações.

Como perspectiva, será iniciado o ambulatório de Oncogenética do HUPAA-UFAL para oferecer aconselhamento genético aos familiares interessados, sintomáticos ou não. Também está prevista a realização de um curso de capacitação sobre PAF com os profissionais da atenção primária à saúde, mediado pela Secretaria de Saúde do município de residência da família. Essas iniciativas poderão melhorar o cuidado global a essas pessoas, através de seguimento personalizado, com foco em prevenção de câncer colorretal, diagnóstico precoce, cuidados pré-sintomáticos e tratamento, além de apoio psicológico com escuta clínica.

Além disso, o estudo foi ampliado para outras nove famílias não relacionadas constituídas por pessoas diagnosticadas com síndrome polipoide e/ou câncer colorretal de início precoce. A este estudo vinculam-se três alunos de iniciação científica (PIBIC 2022-2023) e um candidato a mestrado, cujos projetos reproduzirão os métodos utilizados nesta pesquisa e contam com suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas.

Por fim, a médio e longo prazos pretende-se implantar um registro estadual de pessoas com síndromes de câncer hereditário, incluindo aspectos sociodemográficos, clínicos e genéticos, para nortear a elaboração de políticas de saúde para este grupo populacional.

REFERÊNCIAS

- AOKI, K.; TAKETO, M. M. Adenomatous polyposis coli (APC): A multi-functional tumor suppressor gene. *Journal of Cell Science*, v. 120, n. 19, p. 3327–3335, 2007.
- ASHTON-PROLLA, P; WEITZEL, J. N. Managing people with high and moderate genetic risk: genomic tools to promote effective cancer risk reduction. In: WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W.; editors. *World Cancer Report: cancer research for cancer prevention*. Lion: International Agency for Research on Cancer, p. 530–539, 2020.
- BISGAARD, M. L. *et al.* Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance and mutation rate. *Human Mutation*, v. 125, n. 3, p. 121-125, 1994.
- BODMER, W. F. *et al.* Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*, v. 328, n. 6131, p. 614–616, 1988.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Rede nacional de câncer familiar: manual operacional*. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- COSKUNA, S.; BAGCIVANB, G. Associated factors with treatment adherence of patients diagnosed with chronic disease: relationship with health literacy. *Applied Nursing Research*. 2020.
- DE OLIVEIRA, J. C. *et al.* Genotype-phenotype correlation in 99 familial adenomatous polyposis patients: A prospective prevention protocol. *Cancer Medicine*, v. 8, n. 5, p. 2114–2122, 2019.
- DEKKER, E. *et al.* Colorectal cancer. *The Lancet*, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 2019.
- DINARVAND, P. *et al.* Familial adenomatous polyposis syndrome an update and review of extraintestinal manifestations. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, v. 143, n. 11, p. 1382–1398, 2019.
- FREUD, S. Recomendações ao médico para o tratamento psicanalítico (1912). In: FREUD, S. *Fundamentos da clínica psicanalítica (Obras incompletas de Sigmund Freud)*. Tradução: Claudia Dornbusch. 2ª ed. Belo Horizonte: Autêntica, 2021. p. 93-106.
- FRIEDL, W. *et al.* Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*, v. 48, n. 4, p. 515–521, 2001.
- FRIEDL, W.; ARETZ, S. Familial adenomatous polyposis: Experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, v. 3, n. 3, p. 95–114, 2005.
- GRODEN, J. *et al.* Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, v. 66, n. 3, p. 589–600, 1991.
- HAMPEL, H. Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Familial Cancer*, v. 15, n. 3, p. 423–427, 2016.
- HEALD, B. *et al.* Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer Position statement on multigene panel testing for patients with colorectal cancer and/or polyposis. *Familial Cancer*, v. 19, n. 3, p. 223–239, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JOSEPH, G. *et al.* Effective communication in the era of precision medicine: a pilot intervention with low health literacy patients to improve genetic counseling communication. *European Journal of Medical Genetics*. v. 62, n. 5, p. 357–367, 2019.

KERR, S. E. *et al.* APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: A review of the mayo clinic experience with 1591 consecutive tests. *Journal of Molecular Diagnostics*, v. 15, n. 1, p. 31–43, 2013.

LEPPERT, M. *et al.* The Gene for Familial Polyposis Coli Maps. *Science*, v. 238, n. 5, p. 1411–1413, 1987.

MARAGNO, C. A. D. *et al.* Teste de letramento em saúde em português para adultos. *Revista brasileira de epidemiologia*, v. 22, p. e190025, 2019.

MOREIRA-NUNES, C. A. *et al.* Presence of c.3956delC mutation in familial adenomatous polyposis patients from Brazil. *World Journal of Gastroenterology*. v. 21, n. 31, p. 9413–9419, 2015.

NIEUWENHUIS, M. H.; VASEN, H. F. A. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 61, n. 2, p. 153–161, 2007.

PATEL, R.; HYER, W. Practical management of polyposis syndromes. *Frontline Gastroenterology*, v. 10, n. 4, p. 379–387, 2019.

STENSON, P. D. *et al.* The Human Gene Mutation Database (HGMD): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Human genetics*, v. 139, n. 10, p. 1197–1207, 2020.

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, 2021.

TALSETH-PALMER, B. A. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2017.

TEJADA-BERGÉS, T. Breast Cancer: Genetics and Risk Assessment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 59, n. 4, p. 673–687, 2016.

VAN COTT, C. Cancer Genetics. *Surgical Clinics of North America*, v. 100, n. 3, p. 483–498, 2020.

VIEIRA, D. K. R. *et al.* Atenção em genética médica no SUS: a experiência de um município de médio porte. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. v. 23, n. 1, p. 243–261, 2013.

WEISS J. M. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 19, n. 10, p. 1122–1132, 2021.

WOOD, E. *et al.* Mental health symptoms in patients with familial adenomatous polyposis: an observational study. *Diseases of the Colon and Rectum*. v. 62, n. 10, p. 1204–1211, 2019.

ZHANG, Z. *et al.* Crystal structure of the armadillo repeat domain of adenomatous polyposis coli which reveals its inherent flexibility. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 412, n. 4, p. 732–736, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termos de Consentimento e Assentimento Livre e Esclarecido.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

CARTA PARA OBTENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Car(o,a) Sr(a),

Você está sendo convidad(o,a) a participar de pesquisa intitulada **Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas**, a ser desenvolvida por Mariana Novaes Santos (RG nº 2002006012528 SSP/AL) e Isabella Lopes Monlleó (RG nº 906.314 SSP/AL). A seguir, encontram-se as informações relativas a sua participação nesta pesquisa:

1. O estudo se destina a conhecer as particularidades da Polipose Adenomatosa Familiar presentes em você e seus familiares, para serem discutidas em meio científico, neste caso o mestrado. Para tanto, será necessário relatar seu quadro clínico, incluindo os dados retirados da história, exames de sangue, colonoscopia resultado anatomopatológico da sua biópsia, e informações obtidas através de exame clínico realizado durante seu atendimento.
2. A importância deste estudo é a aquisição de um maior conhecimento a respeito da Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas.
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: compreender como as características da Polipose Adenomatosa Familiar se comportam em sua família e conhecer as alterações genéticas responsáveis por essa patologia em Alagoas.
4. A coleta de dados começará em 20/08/2021 e terminará em 19/08/2023.
5. O estudo será feito através de: (1) entrevistas, presenciais ou por via telefônica, (2) revisão de prontuários do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA/UFAL) e (3) análise genética de alguns participantes, a partir de exames de sangue ou de coleta de saliva e (4) avaliação da presença de pólipos através de colonoscopia em 2 participantes sem sintomas.
6. A sua participação será na(s) seguinte(s) etapa(s) - a ser assinalado pelas pesquisadoras:
 - entrevistas presenciais ou por via telefônica, ambas com gravação de áudio + consulta e fotodocumentação de seu prontuário no HUPAA.
 - realização de colonoscopia.
 - coleta de sangue e/ou de saliva para análise do DNA.
7. Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental são:

- Necessidade de decidir entre realizar ou não teste genético capaz de detectar alteração genética associada à suscetibilidade ao câncer colorretal e outros tipos de câncer;
- Impacto emocional provocado pelo diagnóstico de câncer colorretal ou da presença de alteração genética relacionada ao desenvolvimento deste;
- Impacto emocional provocado pela possibilidade de descobrir, durante a execução da pesquisa, que alguns de seus parentes apresentam Polipose Adenomatosa Familiar, câncer colorretal ou alteração genética relacionada ao desenvolvimento deste;
- Impacto emocional provocado pela possibilidade de descobrir, durante a execução da pesquisa, que pode transmitir ou ter transmitido a alteração genética relacionada ao desenvolvimento de câncer colorretal a seus ou suas filh(os,as);
- Impacto psicológico provocado pelo recebimento de informações anteriormente desconhecidas sobre sua doença ou a doença de algum familiar.
- Desconforto e/ou ocorrência de complicações relacionadas à colonoscopia, desde leves, como dor abdominal inespecífica/distensão, a graves, como perfuração intestinal e hemorragia digestiva baixa. Para minimizar tais intercorrências, o exame será realizado por profissional habilitado (cirurgião gastrointestinal) em ambiente hospitalar.
- Dor e hematoma no local da punção de sangue periférico. Para minimizar tais danos, a coleta será realizada no HUPAA, por profissional habilitado e experiente. A coleta de saliva por kit comercial não implica em danos colaterais.

8. Os benefícios esperados com a sua participação nesta pesquisa, mesmo que não diretamente são:

- Possibilitar medidas de prevenção de complicações dessa patologia, como câncer colorretal e outros tipos de câncer.
- Proporcionar reflexão e conhecimento dos participantes sobre o tema e, conseqüentemente, ter melhores resultados quanto ao tratamento e à prevenção de complicações;
- Ser inserido em protocolo de rastreamento de câncer de alto risco para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.
- Implantar técnica para diagnóstico molecular de Polipose Adenomatosa Familiar no Laboratório de Genética Molecular Humana do Serviço de Genética Clínica (SGC) do HUPAA/UFAL, que poderá ser incorporada à assistência aos usuários do SUS;
- Contribuir para o avanço do conhecimento sobre Polipose Adenomatosa Familiar na população alagoana;

9. **Utilização da amostra de sangue e/ou saliva:** o sangue e/ou saliva coletados contem o seu DNA. Uma parte deste DNA irá para o laboratório contratado para realizar os testes diagnósticos da Polipose Adenomatosa Familiar. A outra parte do seu DNA será utilizada para confirmar o resultado do teste diagnóstico. Esta confirmação será feita no Laboratório de Genética Molecular Humana do SGC/HUPAA/UFAL. Após a realização dos testes genéticos diagnósticos e confirmatórios, se sobrar DNA ou amostras de sangue e/ou saliva, estes serão descartados.

10. **Acompanhamento de saúde e aconselhamento genético:** a Dra. Isabella Lopes Monlleó, médica geneticista do SGC/HUPAA/UFAL, informará os resultados dos seus exames genéticos e, se você quiser, realizará o aconselhamento genético, como parte do seu acompanhamento de saúde no HUPAA, de forma gratuita. Os seus dados são confidenciais e não serão repassados a terceiros como seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Os mecanismos de proteção aos seus dados incluem: 1) apenas os pesquisadores terão acesso à gravação da sua entrevista e às suas

respostas ao questionário e 2) para o armazenamento do seu DNA no Laboratório de Genética Molecular Humana do HUPAA será utilizado um número, não diretamente relacionado ao seu nome.

11. Disponibilização de informações em bases de dados científicas nacionais e/ou mundiais: como a Polipose Adenomatosa Familiar é uma doença que pode levar ao câncer colorretal e alguns aspectos variam entre as regiões do país e do mundo, é importante comparar as características clínicas e genéticas de pessoas no Brasil e de outros países. Para isso, é necessário inserir informações médicas e resultados de testes genéticos em bases de dados públicas. No compartilhamento dos dados é sempre assegurado que NÃO haverá qualquer identificação dos participantes, ou seja, não aparecerão informações como nome, sobrenome, filiação, endereço, número de registro hospitalar, cartão nacional de saúde ou qualquer outra que permita reconhecer você.

12. Você poderá contar com assistência telefônica, informada abaixo.

13. Você será informad(o,a) do resultado final da pesquisa e, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

14. Você será livre para recusar-se a participar, retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e não determinará qualquer risco. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade, perda de benefícios ou modificação na forma em que você é atendid(o,a) pelos médicos assistentes e pesquisadores.

15. Sigilo e privacidade: você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Contudo, as informações armazenadas eletronicamente no prontuário podem ser acessadas por profissionais cadastrados no HUPAA, mediante utilização de senha. Não há como impedir este acesso. Poderá ser necessário usar seus dados incluindo fotos da sua colonoscopia e biópsia em reuniões e publicações científicas, porém não haverá fotos da sua face, do seu corpo ou da sua casa. As pesquisadoras assumem o compromisso de que seu nome ou qualquer dado de identificação (filiação, local de atendimento, ou outras informações que permitam sua identificação) não serão divulgados.

16. Não existirão despesas ou compensações pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

17. Você será indenizad(o,a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa (nexo causal).

18. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Anexo está o termo de consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E)

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade nº _____, fui informad(o,a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão participar desse estudo. Declaro que autorizo a utilização de meus dados, além de meus exames laboratoriais/de imagem/anatomopatológicos. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa e não terei nenhum custo com esta participação.

Estando consciente dos meus direitos e responsabilidades, concordo voluntariamente com a minha participação nesse estudo e DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇAD(O,A) OU OBRIGAD(O,A). Sei também que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Endereço da equipe da pesquisa:

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas –
Unidade Laboratorial de Anatomia Patológica/Serviço de Genética Clínica.
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N, Cidade Universitária. Maceió-AL. CEP: 57072-900.
Telefone: (82) 3202-3774 - Horário de Atendimento: das 8:00 às 12:00hs.

Contatos de urgência: Mariana Novaes Santos e Isabella Lopes Monlleó

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas –
Unidade Laboratorial de Anatomia Patológica/Serviço de Genética Clínica.
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N, Cidade Universitária. Maceió-AL. CEP: 57072-900.
Telefones: (82) 98701-0351 e 3202-3774

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões,
Cidade Universitária
Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 às 12:00hs.
E-mail: cep@ufal.br

Maceió, de _____ de _____.

<p>Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas</p>	<p>Nome e assinatura d(o,a) pesquisador(a) responsável pelo estudo (rubricar as demais páginas)</p>
---	---



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

CARTA PARA OBTENÇÃO DE TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Queremos convidar você para participar da pesquisa **Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas**, que vai ser feita por Mariana Novaes Santos (RG nº 2002006012528 SSP/AL) e Isabella Lopes Monlleó (RG nº 906.314 SSP/AL). Abaixo, você vai encontrar algumas informações sobre a sua participação nesta pesquisa:

1. Este estudo está sendo feito para conhecer melhor as características da Polipose Adenomatosa Familiar em você e seus parentes. Queremos discutir essas informações com outros pesquisadores e, para isso, vamos precisar explicar para eles o que observamos nas nossas consultas e nos seus exames.
2. Este estudo é importante para conhecermos melhor como é essa doença aqui em Alagoas.
3. Quando o estudo terminar, esperamos ter conseguido entender melhor como a Polipose Adenomatosa Familiar se comporta na sua família e descobrir qual é a causa dessa doença em Alagoas.
4. Vamos começar a pegar as informações para fazer a pesquisa no dia 20/08/2021 e vamos terminar no dia 19/08/2023.
5. Para conseguir pegar todas essas informações, vamos precisar conversar com você e seus parentes (no hospital ou por telefone) – essas conversas serão gravadas – e vamos ler e tirar foto do seu prontuário. Existem outras etapas nesta pesquisa, mas você não vai participar delas.
6. Ao participar desta pesquisa pode ser que você tenha um desconforto emocional por conversarmos sobre assuntos que podem deixar algumas pessoas incomodadas, como: aprender coisas que você ainda não sabia sobre a Polipose Adenomatosa Familiar, descobrir que tem Polipose Adenomatosa Familiar ou câncer colorretal ou que pode ter essas doenças no futuro.
7. Somente os pesquisadores vão saber das informações que pegamos sobre você durante sua participação nesta pesquisa. Pessoas de fora da pesquisa não vão conseguir saber quem você é ou que você participou deste estudo. Vamos usar essas informações somente para pesquisa, e só vamos compartilhar com outros pesquisadores através de revistas científicas ou encontros de cientistas. Poder ser preciso usar fotos dos seus exames, mas não vamos usar fotos do seu rosto, do seu corpo ou da sua casa.
8. Se você decidir participar desta pesquisa, você pode ajudar os pesquisadores a entenderem melhor sobre a Polipose Adenomatosa Familiar e, com isso, conseguirem criar um jeito de, no futuro, fazer no hospital o exame para detectá-la, para ajudar outras pessoas, ou talvez até você e sua família, a prevenir o câncer ou fazer um acompanhamento melhor da doença.

9. Acompanhamento de saúde e aconselhamento genético: a Dra. Isabella Lopes Monlleó, médica geneticista do SGC/HUPAA/UFAL, vai poder realizar, se você quiser, um procedimento chamado aconselhamento genético, que é uma conversa sobre a Polipose Adenomatosa Familiar e quais são as chances de seus filhos, no futuro, terem essa doença. Todas as informações que conseguirmos sobre você, incluindo a gravação da entrevista, são confidenciais e não vamos passá-las para ninguém que não esteja envolvido na pesquisa.

9. Você vai poder ligar para as pesquisadoras, se precisar. Os telefones estão escritos na última página.

10. Quando o estudo terminar, vamos te falar os resultados e, se você quiser, também podemos ir te contando os resultados aos poucos, ao longo do estudo.

11. Você vai poder desistir ou parar de participar desta pesquisa a qualquer momento, sem causar nenhum problema para você ou para sua família. Além disso, nós vamos continuar te atendendo do mesmo jeito, sem nenhuma mudança.

Na próxima página está o termo de assentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.A.L.E)

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade nº _____, compreendi tudo o que me foi informado sobre a minha participação nesta pesquisa e, sabendo dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios da minha participação, concordo em participar deste estudo e DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço da equipe da pesquisa:

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas –
 Unidade Laboratorial de Anatomia Patológica/Serviço de Genética Clínica.
 Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N, Cidade Universitária. Maceió-AL. CEP: 57072-900.
 Telefone: (82) 3202-3774 - Horário de Atendimento: das 8:00 às 12:00hs.

Contatos de urgência:

Mariana Novaes Santos e Isabella Lopes Monlleó
 Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas –
 Unidade Laboratorial de Anatomia Patológica/Serviço de Genética Clínica.
 Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N, Cidade Universitária. Maceió-AL. CEP: 57072-900.
 Telefone: (82) 98701-0351 e 3202-3774

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
 Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões,
 Cidade Universitária
 Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 às 12:00hs.
 E-mail: cep@ufal.br

Maceió, de _____ de _____.

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) rubricar as demais folhas	Nome e assinatura d(o,a) pesquisador(a) responsável pelo estudo (rubricar as demais páginas)

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termos de Consentimento e Assentimento Livre e Esclarecido.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES

CARTA PARA OBTENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Car(o,a) Sr(a),

Você está sendo convidad(o,a) a participar de pesquisa intitulada **Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas**, a ser desenvolvida por Mariana Novaes Santos (RG nº _____) e Isabella Lopes Monlleó (_____). A seguir, encontram-se as informações relativas a sua participação nesta pesquisa:

1. O estudo se destina a conhecer as particularidades da Polipose Adenomatosa Familiar presentes em você e seus familiares, para serem discutidas em meio científico, neste caso o mestrado. Para tanto, será necessário relatar seu quadro clínico, incluindo os dados retirados da história, exames de sangue, colonoscopia resultado anatomopatológico da sua biópsia, e informações obtidas através de exame clínico realizado durante seu atendimento.
2. A importância deste estudo é a aquisição de um maior conhecimento a respeito da Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas.
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: compreender como as características da Polipose Adenomatosa Familiar se comportam em sua família e conhecer as alterações genéticas responsáveis por essa patologia em Alagoas.
4. A coleta de dados começará em 20/08/2021 e terminará em 19/08/2023.
5. O estudo será feito através de: (1) entrevistas, presenciais ou por via telefônica, (2) revisão de prontuários do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA/UFAL) e (3) análise genética de alguns participantes, a partir de exames de sangue ou de coleta de saliva e (4) avaliação da presença de pólipos através de colonoscopia em 2 participantes sem sintomas.
6. A sua participação será na(s) seguinte(s) etapa(s) - a ser assinalado pelas pesquisadoras:
 - entrevistas presenciais ou por via telefônica, ambas com gravação de áudio + consulta e fotodocumentação de seu prontuário no HUPAA.
 - realização de colonoscopia.
 - coleta de sangue e/ou de saliva para análise do DNA.
7. Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental são:

- O impacto psicológico provocado pelo recebimento de informações anteriormente desconhecidas sobre sua doença ou a doença de algum familiar.

8. Os benefícios esperados com a participação d(o,a) menor sob sua responsabilidade nesta pesquisa, mesmo que não diretamente são:

- Possibilitar medidas de prevenção de complicações dessa patologia, como câncer colorretal e outros tipos de câncer.
- Proporcionar reflexão e conhecimento dos participantes sobre o tema e, conseqüentemente, ter melhores resultados quanto ao tratamento e à prevenção de complicações;
- Ser inserido em protocolo de rastreamento de câncer de alto risco para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.
- Implantar técnica para diagnóstico molecular de Polipose Adenomatosa Familiar no Laboratório de Genética Molecular Humana do Serviço de Genética Clínica (SGC) do HUPAA/UFAL, que poderá ser incorporada à assistência aos usuários do SUS;
- Contribuir para o avanço do conhecimento sobre Polipose Adenomatosa Familiar na população alagoana;

9. **Acompanhamento de saúde e aconselhamento genético:** a Dra. Isabella Lopes Monlleó, médica geneticista do SGC/HUPAA/UFAL, realizará o aconselhamento genético, se você e o(a) menor sob sua responsabilidade quiserem, como parte do seu acompanhamento de saúde no HUPAA, de forma gratuita. Os seus dados são confidenciais e não serão repassados a terceiros como seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Será empregado o seguinte mecanismo de proteção aos seus dados: apenas os pesquisadores terão acesso à gravação da sua entrevista e às suas respostas ao questionário.

10. **Disponibilização de informações em bases de dados científicas nacionais e/ou mundiais:** como a Polipose Adenomatosa Familiar é uma doença que pode levar ao câncer colorretal e alguns aspectos variam entre as regiões do país e do mundo, é importante comparar as características clínicas e genéticas de pessoas no Brasil e de outros países. Para isso, é necessário inserir informações médicas e resultados de testes genéticos em bases de dados públicas. No compartilhamento dos dados é sempre assegurado que NÃO haverá qualquer identificação dos participantes, ou seja, não aparecerão informações como nome, sobrenome, filiação, endereço, número de registro hospitalar, cartão nacional de saúde ou qualquer outra que permita reconhecer o(a) menor sob sua responsabilidade.

11. O(a) menor sob sua responsabilidade poderá contar com assistência telefônica, informada abaixo.

12. Você e o(a) menor sob sua responsabilidade serão informad(os,as) do resultado final da pesquisa e, sempre que desejarem, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

13. Você e o(a) menor sob sua responsabilidade serão livres para recusar-se a participar, retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e não determinará qualquer risco. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade, perda de benefícios ou modificação na forma em que o(a) menor é atendid(o,a) pelos médicos assistentes e pesquisadores.

14. **Sigilo e privacidade:** você tem a garantia de que a identidade d(o,a) menor sob sua responsabilidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Contudo, as informações armazenadas eletronicamente no prontuário podem ser acessadas por profissionais cadastrados no HUPAA, mediante utilização de senha. Não há como impedir este acesso. Poderá ser

necessário usar dados d(o,a) menor sob sua responsabilidade, incluindo fotos de sua colonoscopia e biópsia em reuniões e publicações científicas, porém não haverá fotos da sua face, do seu corpo ou da sua casa. As pesquisadoras assumem o compromisso de que o nome d(o,a) menor sob sua responsabilidade ou qualquer dado de identificação (filiação, local de atendimento, ou outras informações que permitam sua identificação) não serão divulgados.

15. Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

16. Você será indenizad(o,a) por qualquer dano que (o,a) menor sob sua responsabilidade venha a sofrer com a sua participação na pesquisa (nexo causal).

17. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Anexo está o termo de consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E)

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade nº _____, fui informad(o,a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Discuti com os pesquisadores sobre a minha decisão de permitir a participação d(o,a) menor sob minha responsabilidade nesse estudo. Declaro que autorizo a utilização de seus dados, além de seus exames laboratoriais/de imagem/anatomopatológicos. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa e não terei nenhum custo com esta participação.

Estando consciente dos meus direitos e responsabilidades, concordo voluntariamente com a participação d(o,a) menor sob minha responsabilidade nesse estudo e DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO. Sei também que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Endereço da equipe da pesquisa:

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas –
Unidade Laboratorial de Anatomia Patológica/Serviço de Genética Clínica.
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N, Cidade Universitária. Maceió-AL. CEP: 57072-900.
Telefone: (82) 3202-3774 – Horário de Atendimento: das 8:00 às 12:00hs.

Contatos de urgência: Mariana Novaes Santos e Isabella Lopes Monlleó

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas –
Unidade Laboratorial de Anatomia Patológica/Serviço de Genética Clínica.
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N, Cidade Universitária. Maceió-AL. CEP: 57072-900.
Telefone: (82) 98701-0351 e 3202-3774

ATENÇÃO: *O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:*

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões,
Cidade Universitária
Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 às 12:00hs.
E-mail: cep@ufal.br

Maceió, de _____ de _____.

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) responsável legal e rubricar as demais folhas	Nome e assinatura d(o,a) pesquisador(a) responsável pelo estudo (rubricar as demais páginas)
--	--

APÊNDICE B – Ficha para coleta de dados clínicos.

FICHA CLÍNICA

Sexo biológico:	DN:	Idade:
Naturalidade:	Procedência:	
Nome da mãe:		
Nome do pai:		
ANAMNESE		
Diagnóstico de PAF? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Idade do diagnóstico: _____		
Câncer colorretal? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Idade do diagnóstico: _____		
Genitor(a) tem PAF ou câncer colorretal? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Nome do(a) genitor(a): _____		
Se o participante não tiver diagnóstico de PAF ou câncer colorretal, perguntar: Tem ou já teve sintomas do TGI? (Fazer pergunta estimulada se a resposta for não). <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual(is): <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Alteração do hábito intestinal <input type="radio"/> Hemorragia digestiva (alta ou baixa) <input type="radio"/> Dor abdominal <input type="radio"/> Outro(s): _____ 		
Tem alguma outra doença? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual(is): _____		
Tem (ou já teve) alguma dessas doenças? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual(is): <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tumor desmoide <input type="radio"/> Pólipos em outras partes do TGI <input type="radio"/> Câncer em outras partes do TGI <input type="radio"/> Outro tipo de câncer. Qual? _____ Idade diagnóstico: _____ <input type="radio"/> Hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (“nasceu com problema na vista?”) <input type="radio"/> Osteomas, dentes supranumerários <input type="radio"/> Outra(s) _____ 		
Já fez alguma cirurgia? (confirmar se foi cirurgia / perguntar se tem relatório / investigar histórico de internações hospitalares) <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
Data	____/____/____	____/____/____
Idade		
Qual		

EXAMES COMPLEMENTARES			
Já fez colonoscopia? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (FOTOGRAFAR O LAUDO/IMAGENS)			
Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Resultado	<input type="radio"/> Menos de 10 pólipos <input type="radio"/> Entre 10 e 20 pólipos <input type="radio"/> Mais de 20 pólipos	<input type="radio"/> Menos de 10 pólipos <input type="radio"/> Entre 10 e 20 pólipos <input type="radio"/> Mais de 20 pólipos	<input type="radio"/> Menos de 10 pólipos <input type="radio"/> Entre 10 e 20 pólipos <input type="radio"/> Mais de 20 pólipos
Laudo			
Fez biópsia? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim (FOTOGRAFAR O LAUDO)			
Data	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Resultado	<input type="radio"/> Pólipo adenomatoso <input type="radio"/> Outro tipo de pólipo <input type="radio"/> Câncer colorretal	<input type="radio"/> Pólipo adenomatoso <input type="radio"/> Outro tipo de pólipo <input type="radio"/> Câncer colorretal	<input type="radio"/> Pólipo adenomatoso <input type="radio"/> Outro tipo de pólipo <input type="radio"/> Câncer colorretal
Laudo			
*Já fez endoscopia digestiva alta? <input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Anotar a frequência:			
<input type="radio"/> Anual <input type="radio"/> Semestral <input type="radio"/> Outra: _____			
*Já fez ultrassom da tireoide (para avaliação de câncer)?			
<input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Anotar a frequência:			
<input type="radio"/> A cada 2 anos <input type="radio"/> A cada 5 anos <input type="radio"/> Outra: _____			
*Já foi para consulta com neurologista (para avaliação de tumor cerebral)?			
<input type="checkbox"/> Não sei <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Anotar a frequência:			
<input type="radio"/> Anual <input type="radio"/> Outra: _____			

*Perguntar somente para os pacientes **com** diagnóstico de PAF.

APÊNDICE C – Questionário socioeconômico.

QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO ADAPTADO – ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO FAMILIAR

1) Ausência de vulnerabilidade

- Atenção e cuidado com crianças, adolescentes e jovens
 - V1 – ausência de menores de um ano
 - V2 – ausência de criança (0 – 11)
 - V3 – ausência de criança ou adolescente (0 – 15)
 - V4 – ausência de criança ou adolescente ou jovem (0 – 29)
- Presença do cônjuge / dependência econômica
 - V5 – responsável pela família é do sexo masculino
 - V6 – responsável pela família é do sexo masculino e vive em presença do cônjuge
- Ausência de desvantagem física
 - V7 – ausência de pessoa com incapacidade visual na família _____
 - V8 – ausência de pessoa com incapacidade auditiva na família _____
 - V9 – ausência de pessoa com incapacidade para deambular na família _____
 - V10 – ausência de pessoa com deficiências físicas na família _____
- Ausência de desvantagem social
 - V11 – ausência de pessoa com problemas mentais permanentes na família _____
 - V12 – ausência de não-brancos na família
 - V13 – família não mora em setor classificado como aglomerado subnormal
 - V14 – responsável pela família reside na mesma cidade desde 2001
 - V15 – ausência de adultos com idade igual ou maior do que 75 anos.

2) Acesso ao conhecimento

- Analfabetismo
 - C1 – responsável pela família sabe ler e escrever
 - C2 – responsável pela família tem mais do que 4 anos de estudo
 - C3 – ausência de adulto (pessoa com 25 anos ou mais) analfabeto
- Escolaridade
 - C4 – responsável pela família tem pelo menos ensino fundamental completo ou primeiro grau
 - C5 – responsável pela família tem pelo menos ensino médio ou segundo grau
 - C6 – responsável pela família com alguma educação superior
 - C7 – algum outro componente da família com alguma educação superior

3) Acesso ao trabalho

- Disponibilidade de trabalho
 - T1 – responsável pela família trabalha com remuneração
 - T2 – adultos (25 anos ou mais) trabalham com remuneração
- Qualidade do posto de trabalho
 - T3 – responsável pela família é contribuinte de previdência oficial

- T4 – responsável pela família não trabalha mais do que 10 horas/dia
- Remuneração: **total de rendimentos do trabalho principal do responsável R\$ _____**
(NÃO MARCAR ALTERNATIVAS NA COLETA – escrever valor)
 - T5 – responsável pela família com total de rendimentos do trabalho principal > 1 salário mínimo
 - T6 – responsável pela família com total de rendimentos do trabalho principal > 2 salários mínimos
 - T7 – responsável pela família com total de rendimentos do trabalho principal > 3 salários mínimos

4) Disponibilidade de recursos

- Pobreza: **total da renda familiar mensal (somar todas as fontes de renda): R\$ _____**
(NÃO MARCAR ALTERNATIVA NA COLETA – escrever valor)
 - R1 – renda familiar per capita superior à linha de pobreza regionalizada

5) Desenvolvimento infanto-juvenil

- Proteção contra o trabalho precoce
 - D1 – ausência de crianças entre 10 e 11 anos trabalhando
 - D2 – ausência de crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos trabalhando
- Acesso à escola
 - D3 – ausência de crianças entre 3 e 6 anos fora da escola
 - D4 – ausência de criança/adolescente entre 7 e 14 anos fora da escola
 - D5 – ausência de criança/adolescente entre 7 e 17 anos fora da escola
- Progresso escolar
 - D6 – criança/adolescente entre 10 e 14 anos tem mais do que 4 anos de estudo
 - D7 – adolescente entre 15 e 17 anos tem mais do que 4 anos de estudo
- Mortalidade de filhos
 - D8 – nenhuma mulher teve filho nascido morto
 - D9 – total de filhos nascidos vivos que estavam vivos é igual ao total de filhos tidos

6) Condições habitacionais

- Propriedade
 - H1 – domicílio próprio
 - H2 – domicílio próprio e terreno próprio
- Densidade
 - H3 – até 3 moradores por dormitório
- Abrigabilidade
 - H4 – existência de banheiro
- Acesso a serviço de abastecimento d'água
 - H5 – abastecimento adequado (rede geral e pelo menos um cômodo com canalização interna)
- Acesso a serviço de esgotamento sanitário
 - H6 – esgotamento adequado (rede geral ou fossa séptica)
- Acesso a serviço de coleta de lixo
 - H7 – destino do lixo adequado (lixo coletado por serviço de limpeza)
- Acesso a serviço de energia elétrica
 - H8 – existência de iluminação elétrica

- Acesso a bens duráveis
 - H9 – existência de rádio
 - H10 – existência de televisão
 - H11 – existência de geladeira ou freezer
 - H12 – existência de máquina de lavar roupa
 - H13 – existência de celular
 - H14 – existência de computador/notebook
 - H15 – existência de automóvel particular

APÊNDICE D – Roteiros para entrevistas: aspectos psicológicos e conhecimento sobre PAF.

QUESTIONÁRIO PSICOSSOCIAL - PARTICIPANTE COM DIAGNÓSTICO

➤ **CONHECIMENTO ESPECÍFICO SOBRE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**

1. O que é a Polipose Adenomatosa Familiar e o que a pessoa sente quando tem essa doença?
 Certo Errado
2. Como se “pega” a Polipose Adenomatosa Familiar?
 Certo Errado
3. O que é colonoscopia?
 Certo Errado
4. O que esse exame tem a ver com a Polipose Adenomatosa Familiar?
 Certo Errado
5. De quanto em quanto tempo é preciso fazer esse exame? Por quê?
 Certo Errado
6. Quem tem pai ou mãe com Polipose Adenomatosa Familiar, mas não tem nenhum sintoma, precisa fazer colonoscopia para ver se também tem essa doença?
Sim [] Não []. Por quê?
 Certo Errado
7. Como se faz o tratamento da Polipose Adenomatosa Familiar? (Se a resposta não incluir “cirurgia”, fazer pergunta estimulada: “já ouviu falar sobre cirurgia para a PAF?”)
 Certo Errado
8. Como é essa cirurgia?
 Certo Errado
9. Quando é preciso fazer a cirurgia que tira uma parte do intestino?
 Certo Errado
10. Quem tem Polipose Adenomatosa Familiar e já fez a cirurgia está liberado de fazer exames?
Sim [] Não []. Por quê?
 Certo Errado
11. Todo mundo que tem Polipose Adenomatosa Familiar vai ter câncer no intestino?
Sim [] Não []. Por quê?
 Certo Errado

➤ **AValiação SUBJETIVA DA COMPREENSÃO SOBRE A DOENÇA**

12. Há quanto tempo você sabe que tem essa doença? _____
13. Tem dificuldade em entender as orientações dadas pelo médico? Sim [] Não []. Por quê?
14. Tem alguma orientação médica que você não cumpre (estimular com ex: dificuldade de marcação dos exames, suspensão da cirurgia, dificuldade de retornar, por não entender as orientações)?
Sim [] Não []. Por quê?

15. Você faz perguntas aos profissionais da saúde para entender melhor a Polipose Adenomatosa Familiar?
Sim [] Não []. Por quê?

16. Você sente necessidade de receber mais informações sobre essa doença além das que tem hoje?
Sim [] Não []. Por quê?

➤ **ASPECTOS PSICOLÓGICOS**

Introdução às perguntas 17 a 20: fazer panorama sobre situação na época do diagnóstico e no presente.

17. Como você se sentiu após receber o diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar?
Tente definir em uma palavra. _____

18. Como você se sente hoje em dia? Tente definir em uma palavra. _____

19. Sua vida mudou após receber o diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar? Se sim, de que maneira? Sim [] Não []. Por quê?

20. Sua rotina mudou após receber o diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar? Se sim, de que maneira? (Ex: dieta, exercícios físicos, hábito de fumar, ingestão de bebidas alcólicas, exames médicos, etc.).
Sim [] Não []. Por quê?

21. Como você se sente sobre a possibilidade de seus filhos terem Polipose Adenomatosa Familiar? Tente definir em uma palavra. _____

22. O diagnóstico te fez ter receio de ter (mais) filhos?
Sim [] Não []. Por quê?

23. Como você se sente quando conversa sobre a Polipose Adenomatosa Familiar? Tente definir em uma palavra. _____

24. Tem alguma informação sobre a Polipose Adenomatosa Familiar que você gostaria de não ter recebido?
Sim [] Não []. Qual? Por quê?

25. Você conversa ou já conversou com seus familiares sobre a Polipose Adenomatosa Familiar?
Sim [] Não []. Por quê?

26. Quais são os familiares com quem você mais conversa sobre isso (anotar tipo de parentesco)?

27. O que você conversa com eles?

28. Você conversa sobre diagnóstico e prevenção? Sim [] Não [].

QUESTIONÁRIO PSICOSSOCIAL - PARTICIPANTE SEM DIAGNÓSTICO**➤ CONHECIMENTO ESPECÍFICO SOBRE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR**

1. O que é a Polipose Adenomatosa Familiar e o que a pessoa sente quando tem essa doença?
 Certo Errado
2. Como se “pega” a Polipose Adenomatosa Familiar?
 Certo Errado
3. O que é colonoscopia?
 Certo Errado
4. O que esse exame tem a ver com a Polipose Adenomatosa Familiar?
 Certo Errado
5. De quanto em quanto tempo é preciso fazer esse exame? Por quê?
 Certo Errado
6. Quem tem pai ou mãe com Polipose Adenomatosa Familiar, mas não tem nenhum sintoma, precisa fazer colonoscopia para ver se também tem essa doença?
Sim [] Não []. Por quê?
 Certo Errado
7. Como se faz o tratamento da Polipose Adenomatosa Familiar? (Se a resposta não incluir “cirurgia”, fazer pergunta estimulada: “já ouviu falar sobre cirurgia para a PAF?”)
 Certo Errado
8. Como é essa cirurgia?
 Certo Errado
9. Quando é preciso fazer a cirurgia que tira uma parte do intestino?
 Certo Errado
10. Quem tem Polipose Adenomatosa Familiar e já fez a cirurgia está liberado de fazer exames?
Sim [] Não []. Por quê?
 Certo Errado
11. Todo mundo que tem Polipose Adenomatosa Familiar vai ter câncer no intestino?
Sim [] Não []. Por quê?
 Certo Errado

➤ AVALIAÇÃO SUBJETIVA DA COMPREENSÃO SOBRE A DOENÇA

12. Você já se consultou com algum médico porque algum parente seu tem essa doença? Se sim, tem dificuldade em entender as orientações dadas pelo médico?
Sim [] Não []. Por quê?
13. Tem alguma orientação médica que você não cumpre (estimular com ex: dificuldade de marcação dos exames, suspensão da cirurgia, dificuldade de retornar, por não entender as orientações)?
Sim [] Não []. Por quê?
14. Você faz perguntas aos profissionais da saúde para entender melhor a Polipose Adenomatosa Familiar?
Sim [] Não []. Por quê?

15. Você sente necessidade de receber mais informações sobre essa doença além das que tem hoje?
Sim [] Não []. Por quê?

➤ **ASPECTOS PSICOLÓGICOS**

Introdução às perguntas 17 a 20: fazer panorama sobre situação na época do diagnóstico e no presente.

16. Como você se sentiu após seu pai/mãe/outro parente receber o diagnóstico?
Tente definir em uma palavra. _____
17. Como você se sente hoje em dia? Tente definir em uma palavra. _____
18. Sua vida mudou após seu pai/mãe/outro parente receber o diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar? Se sim, de que maneira?
Sim [] Não []. Por quê?
19. Sua rotina mudou após seu pai/mãe/outro parente receber o diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar? Se sim, de que maneira? (Ex: dieta, exercícios físicos, hábito de fumar, ingestão de bebidas alcóolicas, exames médicos, etc.).
Sim [] Não []. Por quê?
20. Como você se sente sobre a possibilidade de seus filhos terem Polipose Adenomatosa Familiar? Tente definir em uma palavra. _____
21. O diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar em seu pai/mãe/outro parente te fez ter receio de ter (mais) filhos? Sim [] Não []. Por quê?
22. Como você se sente quando conversa sobre a Polipose Adenomatosa Familiar? Tente definir em uma palavra.
23. Tem alguma informação sobre Polipose Adenomatosa Familiar que você gostaria de não ter recebido?
Sim [] Não []. Qual? Por quê?

24. Você conversa ou já conversou com seus familiares sobre a Polipose Adenomatosa Familiar?
Sim [] Não []. Por quê?
25. Quais são os familiares com quem você mais conversa sobre isso? (Anotar grau de parentesco) _____
26. O que você conversa com eles?
27. Você conversa sobre diagnóstico e prevenção? Sim [] Não [].
28. Você faria um teste genético de sangue para saber se tem Polipose Adenomatosa Familiar?
Sim [] Não []. Por quê?
29. Como você se sentiria se seu teste genético fosse positivo?
Tente definir em uma palavra. _____

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas

Pesquisador: ISABELLA LOPES MONLLEO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 45607621.3.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.787.720

Apresentação do Projeto:

Este projeto de pesquisa envolve o estudo de uma família com múltiplos afetados com diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) estabelecido com base em critérios clínicos. A PAF (OMIM 175100) é uma condição genética devida a alterações no gene APC. Caracteriza-se pela presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e no reto, que aparecem numa idade precoce e têm penetrância de transformação maligna em praticamente 100% das pessoas acometidas, se não realizada cirurgia profilática. Por ter mecanismo de herança monogênico autossômico dominante, o risco de que a prole de um indivíduo com PAF herde a variante patogênica germinativa é de 50%. Tanto a prevenção quanto o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais no cuidado a pessoas com PAF. A exemplo de doenças crônicas, nesta também existe uma relação direta entre a maior a compreensão do diagnóstico e os melhores resultados clínicos. Pelo fato de não existirem estudos sobre PAF em famílias alagoanas, justifica-se esta pesquisa como a etapa inicial para conhecer a epidemiologia molecular das síndromes de câncer hereditário em Alagoas. O conhecimento sobre as variantes patogênicas germinativas do gene APC em nosso meio permitirá oferecer aconselhamento genético aos familiares interessados, sintomáticos ou não, com possibilidade de seguimento personalizado, com foco em prevenção de câncer colorretal, diagnóstico precoce, cuidados pré-sintomáticos e tratamento. A médio e longo prazo, este conhecimento também poderá subsidiar a elaboração de propostas para prevenção

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 4.707.720

primária em nível populacional, pelo mapeamento das variantes patogênicas relacionadas à PAF presentes no Estado. Têm-se como hipóteses deste estudo que: A) o gene APC está envolvido na gênese da PAF nesta família; B) os núcleos domésticos com piores condições socioeconômicas apresentam maior mortalidade devido a câncer colorretal. O objetivo primário é conhecer os aspectos clínicos, socioeconômicos e genéticos de uma família com PAF oriunda do agreste alagoano. Os objetivos secundários são descrever as características clínicas e o perfil socioeconômico nos núcleos domésticos; construir o heredograma tabulado e identificar a variante patogênica germinativa da PAF nesta família. Para tanto, a metodologia prevê o estudo de 30 pessoas, 15 das quais comprovadamente afetadas por PAF, pertencentes à mesma família, distribuídas em 3 gerações, compreendendo 21 núcleos domésticos. Procedimentos: (1) Entrevista gravada com os 30 participantes; (2) revisão do prontuário dos 30 participantes para obter informações complementares sobre colonoscopias, exame anatomopatológico e cirurgias prévias. (3) coleta de sangue periférico para análise do gene APC em 01 familiar comprovadamente com PAF, 01 familiar comprovadamente sem PAF (controle negativo intrafamiliar) e 01 familiar que não apresente laços de consanguinidade com nenhum dos integrantes da família estudada (por exemplo, um cônjuge), comprovadamente sem PAF. Métodos: as características clínicas serão avaliadas durante entrevistas com gravação de áudio e, para conhecer as características socioeconômicas, serão aplicados, nas mesmas entrevistas, dois questionários semiestruturados: um deles será aplicado aos participantes com diagnóstico confirmado de PAF (anexo A – questionário I) e o outro será aplicado aos participantes sem diagnóstico confirmado de PAF (anexo B – questionário II). Estas serão realizadas presencialmente no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA-UFAL) durante os atendimentos de rotina ou via telefônica. Se necessário, a equipe realizará saída de campo para realizar presencialmente as entrevistas. Os dados serão tabulados em planilha Excel e analisados utilizando o programa estatístico EpiInfo. A partir das informações sobre as relações de parentesco entre os afetados, será confeccionado o heredograma tabulado com auxílio de planilha Excel. O gene APC será analisado pela técnica de sequenciamento de nova geração em serviço terceirizado. Se não for encontrada nenhuma variante patogênica no gene APC, o sequenciamento será estendido para outros genes relacionados com síndromes poliposas intestinais, entre os quais o MUTYH, GREM1, POLE, POLD1, AXIN2, NTHL1, MSH3, BMPR1A, SMAD4, PTEN e STK11. Sendo encontrada uma variante patogênica germinativa, esta será confirmada no Laboratório de Genética Humana do Serviço de Genética Clínica do HUPAA pela técnica de PCR alelo específico ou sequenciamento Sanger, a depender da

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 4.707.720

alteração identificada. Entre os desfechos primários esperados estão os primeiros dados sobre epidemiologia molecular de PAF em Alagoas. O conhecimento do perfil clínico e socioeconômico possibilitará o mapeamento da expressividade fenotípica intrafamiliar e da penetrância do genótipo que são informações importantes para a identificação de assintomáticos potencialmente em risco. Os desfechos secundários compreendem a possibilidade de oferecer aconselhamento genético e testagem molecular para todos familiares sob risco de ter herdado a variante germinativa patogênica e manifestem interesse nestes procedimentos. Ao final da pesquisa, espera-se implantar o diagnóstico genético de PAF no Laboratório de Genética Humana do Serviço de Genética Clínica do HUPAA (LGMH-SGCHUPAA) e proporcioná-lo a outras famílias acompanhadas no HUPAA-UFAL.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer os aspectos clínicos, socioeconômicos e genéticos de uma família com PAF oriunda do agreste alagoano.

Objetivo Secundário:

- a) Descrever as características clínicas e socioeconômicas nos núcleos domésticos.
- b) Construir heredograma tabulado.
- c) Mapear a expressividade clínica intrafamiliar e correlacioná-la com o perfil socioeconômico de cada núcleo doméstico.
- d) Identificar a variante patogênica germinativa causadora de PAF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos ou desconfortos relacionados à participação neste estudo estão descritos nos TCLE e TALE anexados. Abaixo estão elencados: 1. Quebra de sigilo: será assegurado aos participantes que as informações colhidas serão compartilhadas apenas pelos membros da equipe da pesquisa. Contudo, as informações armazenadas eletronicamente no prontuário podem ser acessadas por profissionais cadastrados no hospital, mediante utilização de senha. Não há como impedir este acesso. 2. Captura e uso de imagens: não serão necessárias fotos da face, do corpo ou do domicílio dos participantes. As imagens utilizadas serão capturadas dos prontuários para registro dos pólipos detectados nas colonoscopias e das lâminas de biópsia. 3. Coleta de material biológico: os participantes serão informados de que pode ocorrer dor e hematoma no local da punção de sangue periférico. Para minimizá-los, será garantida coleta por profissional habilitado e experiente, realizada no HUPAA. A coleta de saliva por kit comercial não implica em danos

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 4.707.720

colaterais. 4. Constrangimentos, desconforto emocional e psicológico relacionados com: a) A necessidade de decidir entre realizar ou não teste genético capaz de detectar variante patogênica germinativa associada à suscetibilidade ao câncer colorretal e outros tipos de câncer; b) O impacto emocional provocado pelo diagnóstico de câncer colorretal ou da presença de variante patogênica germinativa relacionada ao desenvolvimento deste; c) O impacto emocional provocado pela descoberta, durante a execução da pesquisa, que alguns de seus parentes apresentam PAF, câncer colorretal ou variante patogênica germinativa relacionada ao desenvolvimento

destes; d) O impacto emocional provocado pela possibilidade de descobrir, durante a execução da pesquisa, que pode transmitir ou ter transmitido a variante patogênica germinativa relacionada ao desenvolvimento de PAF e câncer colorretal à sua prole; e) O impacto psicológico provocado pelo recebimento de informações anteriormente desconhecidas sobre sua doença ou a doença de algum familiar. Para minimizar estes constrangimentos

e desconfortos, os membros da equipe se esforçarão para manter um ambiente de confiança, acolhendo as dúvidas e inquietações dos participantes, ressaltando a importância da obtenção dos dados, garantindo a não divulgação de resultados que permitam a identificação do participante tais como nome e endereço, e comprometendo-se com a entrega dos resultados e aconselhamento genético aos interessados. Com relação aos dois participantes que serão controles negativos, consideram-se os riscos mencionados anteriormente, acrescidos de: 5. Desconforto e/ou ocorrência de complicações relacionadas à colonoscopia: estas podem ser desde leves, como dor abdominal inespecífica/distensão, a graves, como perfuração intestinal e hemorragia digestiva baixa. Para minimizar, serão selecionados, preferencialmente, participantes que fariam a colonoscopia por indicação médica habitual relacionada à triagem populacional de câncer colorretal. Além disto, para os dois participantes que aceitarem realizar o exame, será garantida sua realização por profissional habilitado (cirurgião gastrointestinal) em ambiente hospitalar.

Benefícios:

Consideram-se os seguintes benefícios individuais inerentes a esta pesquisa:

- Possibilitar adoção de medidas de prevenção de complicações da PAF, como câncer colorretal e outros tipos de câncer.
- Proporcionar reflexão e conhecimento do indivíduo e de seus familiares sobre a PAF e, conseqüentemente, melhores resultados quanto ao tratamento e à prevenção de complicações;
- Ser inserido em protocolo de rastreamento de câncer para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Com relação à comunidade, consideram-se os seguintes benefícios:

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-000
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 4.767.720

- Implantar técnica para diagnóstico molecular de PAF no LGMH-SGC-HUPAA que poderá ser incorporada à assistência aos usuários do SUS;
- Contribuir para o avanço do conhecimento sobre PAF na população alagoana.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um projeto de dissertação de mestrado com o objetivo de avaliar e mapear geneticamente o perfil dos casos Polipose Adenomatosa Familiar em Alagoas. Será um estudo observacional, transversal e descritivo, em que será realizada a investigação de indivíduos pertencentes a uma família proveniente de Estrela de Alagoas-AL, no agreste alagoano, que apresenta aproximadamente 15 pessoas comprovadamente afetadas por Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), distribuídas em três gerações e 21 núcleos domésticos. Os aspectos genéticos serão colhidos em três etapas: a) construção e análise do heredograma, onde serão registrados todos os familiares sob risco de ter herdado a variante patogênica germinativa responsável pela PAF, com ou sem sintomas, b) análise do gene APC em 01 participante com diagnóstico clínico de PAF (caso índice) e c) confirmação da alteração genética através da testagem de outros 02 participantes, sendo 01 familiar comprovadamente sem PAF (controle negativo Intrafamiliar) e 01 familiar que não apresente laços de consanguinidade com nenhum dos integrantes da família estudada (por exemplo, um cônjuge), comprovadamente sem PAF. A amostra final referente a este objetivo é de 03 participantes selecionados a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Após análise das pendências do último parecer consubstanciado (4.765.651) o projeto não apresentou óbices éticos de acordo com a resolução CNS 466/12 e complementares, portando, sendo aprovado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos conferidos de acordo com as normas da resolução CNS 466/12 e complementares.

Recomendações:

Vide item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem óbices éticos de acordo com as normas da resolução CNS 466/12 e complementares, estando portando, aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016:

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticoufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 4.707.720

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.Sª. deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requerem ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS DO PROJETO 1698723.pdf	15/06/2021 16:39:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pais_e_responsaveis.pdf	15/06/2021 16:32:16	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de	TALE.pdf	15/06/2021	MARIANA NOVAES	Aceito

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**



Continuação do Parecer: 4.767.720

Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	16:32:02	SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/06/2021 16:31:47	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_do_Investigador.pdf	15/06/2021 16:31:30	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	15/06/2021 16:30:47	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Outros	Anexo_B_questionario_II.pdf	15/06/2021 16:29:53	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Outros	Anexo_A_questionario_I.pdf	15/06/2021 16:29:37	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_publicizacao_dos_resultados_uso_e_destinacao_dos_dados_e_mat_eriais.pdf	15/06/2021 16:28:33	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_propriedade_das_informacoes_geradas.pdf	15/06/2021 16:18:31	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_explicitacao_dos_criterios_para_interrupcao_da_pesquisa.pdf	15/06/2021 16:17:15	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_execucao.pdf	15/06/2021 16:15:08	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_concordancia.pdf	16/04/2021 00:40:18	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuencia_chefa.pdf	16/04/2021 00:38:51	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/04/2021 00:38:27	MARIANA NOVAES SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 17 de Junho de 2021

Assinado por:
Luclana Santana
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

ANEXO B – Teste de Letramento em Saúde.

MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO DO TESTE DE LETRAMENTO EM SAÚDE (TLS)

Maragno CAD, Mengue SS, Moraes CG, Rebelo MVD, Guimarães AMM, Dal Pizzol TDS. Test of health literacy for Portuguese-speaking adults. Rev Bras Epidemiol. 2019;22:e190025. doi: 10.1590/1980-549720190025

O TLS é um instrumento que mede letramento em saúde em português brasileiro. Mas o que é letramento? Letramento em saúde é a capacidade de o indivíduo obter, processar e compreender informações e serviços básicos de saúde necessários para tomar decisões de saúde apropriadas. Isto envolve a habilidade de usar e interpretar textos, documentos e números efetivamente.

Um número impressionante de pacientes não participa efetivamente de seu tratamento pela simples razão de que eles não lêem adequadamente. Agravando este problema, os profissionais de saúde costumam utilizar uma linguagem especializada que frequentemente não é compreendida por pessoas não pertencentes a este meio. Assim avaliar o grau de letramento em saúde dos pacientes torna-se importante, pois se conhecendo o nível de compreensão destes, os profissionais podem utilizar estratégias específicas para melhorar o entendimento dos indivíduos.

O TLS divide-se em duas partes, a primeira numérica e a segunda de leitura e compreensão. Instruções mais específicas para a aplicação de cada parte encontram-se a seguir.

I. TLS: numérico

O TLS numérico utiliza uma série de cartões para que os pacientes respondam questões relacionadas aos dados destes cartões. Estes consistem em: prescrições de medicamentos, agendamento de consulta, atestado médico e resultado de exame laboratorial. Como este é um teste cronometrado, organize os cartões em ordem antes de o teste começar.

Entregue ao paciente o cartão referente à questão, então leia as questões e registre as respostas. Inicie a administração do teste com a seguinte introdução:

“Estas são instruções que você ou outras pessoas podem receber nos serviços de saúde. Por favor, leia cada questão para você mesmo. Após a sua leitura, eu irei perguntar algumas questões sobre o significado disto.”

Apresente as questões seguintes como está impresso. Duas opções são dadas para serem usadas como resposta às perguntas dos pacientes. Outras opções não estão disponíveis. É especialmente importante não repetir a introdução “Isto é um exemplo de...”. Como é usual em avaliações, você pode completar cada resposta com “Obrigada”, “Ótimo” ou “Muito bem”. Questões sobre desempenho feitas pelo respondente devem ser respondidas com “Você está indo muito bem”.

A. Instruções especiais para a padronização da administração do TLS

Cartão 2: Alguns respondentes possuem dificuldade em separar as instruções de seus próprios medicamentos das informações impressas nos cartões. Neste caso, repita a primeira frase de introdução, mas não diga ao respondente que isto é apenas um exemplo.

Cartão 4: Alguns pacientes fornecerão seu próprio valor de glicose no sangue. Tudo o que você pode fazer é repetir a questão. O respondente deve compreender sozinho que os dados fornecem a base para a resposta.

Cartão 5: Alguns respondentes irão dar, incorretamente, a data da próxima consulta deles.

B. Instruções para a pontuação do TLS: numérico

Algumas questões possuem peculiaridades que necessitam de atenção especial para determinar se estão corretas.

Cartão 1: 12h ou meio-dia, 18h ou 6h da tarde, 24h (meia-noite). Os itens posteriores são marcados como corretos se eles representam um intervalo de tempo correto em relação à resposta anterior, mesmo se esta resposta anterior estiver incorreta.

Cartão 2: “Não” é a única resposta correta para esta questão.

Cartão 3: “Sexta-feira” é a resposta correta para a primeira questão, e “segunda-feira” para a segunda. Como a intenção da questão é determinar a habilidade de calcular o terceiro dia corretamente, portanto, é possível que a pessoa erre a primeira questão e acerte a segunda. Por exemplo, respostas como “Quinta-feira” e “Domingo” devem ser registradas como incorreta para a primeira questão e correta para a segunda.

Cartão 4: “Não” é a única resposta correta para esta questão. Alguns serão incapazes de separar a sua própria realidade desta questão. Outros irão reclamar que não conseguem interpretar resultados de testes laboratoriais ou reclamar que não conhecem os níveis de açúcar do sangue.

Cartão 5: Primeiro, devido aos pacientes poderem lembrar o dia da semana de uma consulta mas não necessariamente o dia da semana correto, somente a resposta “20 de agosto” é correta. Eles podem, é claro, responder “Quinta-feira, 20 de agosto”, mas a resposta deve especificar a data. Segundo, serão aceitas as respostas “terceiro andar” ou “Ambulatório de Cardiologia”, ou ambas para a segunda questão.

Cartão 6: Existem duas respostas aceitáveis: “Todos” ou “40”.

Cartão 7: As respostas corretas são: 2, 03/09/20 e 03/10/20. Este cartão é semelhante ao cartão 3 em que os itens posteriores são marcados como corretos se eles representam um intervalo de tempo correto em relação a resposta anterior, mesmo se esta resposta anterior estiver incorreta. Se o respondente der o mês e ano na terceira parte, o ano deve estar correto, ou então a resposta estará incorreta.

Cartão 8: Somente um horário está correto para a primeira questão: 11:00. A segunda questão pode ser respondida corretamente com 2:00-3:00h ou 14-15h.

Cartão 9: “Maio” é a resposta correta. O ano é opcional, mas se fornecido deverá estar correto ou então a resposta estará incorreta. Algumas pessoas podem responder a data exata, neste caso a resposta correta será 05 de maio (considerando os 120 dias, conforme legislação).

Cartão 10: As respostas aceitas nesta questão são 10 ou 10 mL.

II. TL5: leitura e compreensão

A. Instruções para a administração

Na segunda parte, o respondente deve completar as questões sozinho. O entrevistador não deve interferir nas respostas do indivíduo.

Este é um teste cronometrado e deve ser parado ao final de 12 minutos. Não informe ao respondente que o tempo terminou. Quando o tempo tiver completado 12 minutos, diga ao respondente que “Você já nos forneceu aquilo que estamos procurando. Muito obrigado(a) pela colaboração.” e retire os materiais.



Teste de Letramento em Saúde

TL5

CONHECIMENTO QUANTITATIVO

INTRODUZA A PRIMEIRA QUESTÃO COM:

"Estas são instruções que você ou alguma outra pessoa podem receber em um hospital. Por favor, leia cada instrução em silêncio. Eu farei algumas perguntas sobre o que elas querem dizer".

INTRODUZA AS QUESTÕES SEGUINTE COM:

"Dê uma olhada nesta questão" OU "Esta é uma outra instrução que você pode receber".

Hora do início :

Cartão	Pergunta	Resposta	C	E
1a	Se você toma seu primeiro comprimido às 6:00 da manhã, quando você deveria tomar o próximo?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1b	E o próximo depois desse?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1c	Quando você deveria tomar o último do dia?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Você poderia tomar esse medicamento no dia 10 de setembro de 2020?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3a	Se você começou a tomar seu remédio na terça-feira, quando você deve tomar a próxima dose?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3b	Em que dia você voltaria a tomar o seguinte?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cartão	Pergunta	Resposta	C	E
4	Se esse fosse seu resultado, estaria dentro dos níveis normais?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5a	Quando é sua consulta?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5b	Onde você deve ir?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Quantas dessas cápsulas você deveria tomar?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7a	Quantas caixas você poderia retirar com essa receita?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7b	Qual é a data da receita?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7c	Quando seriam 30 dias após a data da receita?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8a	Se você almoça ao meio-dia e quer tomar esse remédio antes do almoço, a que horas você deve tomá-lo?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8b	Você esqueceu de tomá-lo antes do almoço, a que horas você deve tomá-lo?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Se uma mulher teve nenê em 03 de janeiro de 2020 quando ela deveria ter voltado ao trabalho?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Quanto do antitérmico Tylenol deverá ser administrado para uma criança de 3 anos de idade com 24Kg?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hora do fim: :

Tempo total: :

CARTÃO 1

Paciente: Angélica de Souza

16 Jul 2020

IBUPROFENO 300 mg 40 comp.
Tome um comprimido por via oral quatro vezes ao dia.

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 956827

CARTÃO 2

Paciente: Angélica de Souza

21 Jul 2020

AMOCIXILINA LÍQUIDA 125mg/5mL
Após aberto manter o medicamento refrigerado - Agite bem antes de usar.
Atenção: Descarte após 05 de agosto de 2020

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 956827

CARTÃO 3

Paciente: Angélica de Souza

05 Jun 2020

METOTREXATO 2.5 mg 10 comp.
Tome um comprimido a cada três dias.

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 956827

CARTÃO 7

Paciente: Angélica de Souza

03 Set 2020

FENOBARBITAL 100mg 2 cx

Depois de retirar as duas caixas ou trinta dias após a data da receita, a retirada deste medicamento só poderá ser feita através da apresentação de nova receita.

Atenção: Medicamento sujeito a controle especial.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 958827

CARTÃO 6

Paciente: Angélica de Souza

30 Mai 2020

TETRACICLINA 500mg 40 cáps.

Tomar uma cápsula de 8/6h.

Importante: Utilize todo este medicamento.

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 958827

CARTÃO 8

Paciente: Angélica de Souza

08 Mar 2020

DOXICICLINA 100mg 20 comp.

Tome o medicamento de estômago vazio 1 hora antes ou 2-3 horas após uma refeição.

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 958827

CARTÃO 4

O nível normal de açúcar no sangue é 70-99 mg/dL.
Seu nível de açúcar no sangue hoje é 160 mg/dL.

CARTÃO 5**AGENDAMENTO DE CONSULTA**

Ambulatório: Cardiologia.

LOCAL: 3º andar

Dia: Quinta-feira - 22 de agosto de 2020

HORÁRIO: 10h20min

Importante: Trazer documento de identidade quando vier para a consulta.

Dr. Eduardo Silveira
CRM: 956827

CARTÃO 9

A licença maternidade no Brasil é de quatro meses.

CARTÃO 10

A dose do antitérmico Tylenol®, suspensão oral, a ser administrada em crianças varia de acordo com a tabela abaixo:

Antitérmico Tylenol® para Criança Suspensão Oral:	
Peso (Kg)	Dose (mL)
11-15	5
16-21	7,5
22-26	10
27-31	12,5
32-43	15
Para crianças abaixo de 11 Kg ou 2 anos, consulte seu médico.	

--	--	--	--

NÃO GRAMPEAR ESTAS FOLHAS.



Teste de Letramento em Saúde

TLS

ENTREGUE AO PARTICIPANTE OS TRECHOS PARA COMPREENSÃO DE LEITURA A SEREM COMPLETADOS. CADA TRECHO DEVE SER ENTREGUE SEPARADAMENTE PARA O PARTICIPANTE, E O TEMPO DE PREENCHIMENTO DE CADA TRECHO DEVE SER ANOTADO, OBSERVANDO O HORÁRIO DE INÍCIO E O DE TERMINO.

INTRODUZA O TESTE DE COMPREENSÃO DE LEITURA COM:

“Estas são outras instruções que você ou qualquer outra pessoa podem encontrar pelo hospital. Estas instruções estão colocadas em forma de frases com algumas palavras faltando. Colocamos um espaço em branco no lugar da palavra que está faltando. Apresentamos, abaixo, 4 palavras. Escolha a que deve ser colocada no espaço em branco, para que a frase tenha sentido. Marque a palavra escolhida com um X e passe para a próxima questão. Quando você chegar ao final da página, vire a página e continue respondendo até terminar todas as páginas”.

TRECHO A:	Hora do início:	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	Hora do fim:	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>
TRECHO B:	Hora do início:	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	Hora do fim:	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>
TRECHO C:	Hora do início:	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	Hora do fim:	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>

TRECHO A

PREPARAÇÃO PARA RAIOS X

O seu médico mandou você fazer um raio X _____ .

- do estômago
- do diabetes
- dos pontos
- dos germes

Você deve estar com o estômago _____ quando vier para _____ .

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> asmático | <input type="checkbox"/> o mercado |
| <input type="checkbox"/> vazio | <input type="checkbox"/> o almoço |
| <input type="checkbox"/> contente | <input type="checkbox"/> o dormitório |
| <input type="checkbox"/> anêmico | <input type="checkbox"/> o exame |

O raio X _____ de 1 a 3 _____ para ser realizado.

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> levará | <input type="checkbox"/> camas |
| <input type="checkbox"/> verá | <input type="checkbox"/> cérebros |
| <input type="checkbox"/> falará | <input type="checkbox"/> horas |
| <input type="checkbox"/> olhará | <input type="checkbox"/> dietas |

O DIA ANTERIOR AO RAIOS X

No jantar, coma apenas um _____ lanche, como uma _____ , acompanhada de café ou chá.

- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> pequeno | <input type="checkbox"/> dedos |
| <input type="checkbox"/> suco | <input type="checkbox"/> garganta |
| <input type="checkbox"/> ataque | <input type="checkbox"/> torrada |
| <input type="checkbox"/> nauseante | <input type="checkbox"/> coxa |

Após _____ da véspera, você não deve _____ ou beber nada,

- | | |
|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> um minuto, | <input type="checkbox"/> fácil |
| <input type="checkbox"/> a meia-noite, | <input type="checkbox"/> comeu |
| <input type="checkbox"/> durante, | <input type="checkbox"/> bebeu |
| <input type="checkbox"/> antes, | <input type="checkbox"/> comer |

_____ em jejum até a hora do _____ .

- | | |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> comendo | <input type="checkbox"/> exame |
| <input type="checkbox"/> absolutamente | <input type="checkbox"/> horário |
| <input type="checkbox"/> cada | <input type="checkbox"/> dia |
| <input type="checkbox"/> permanecendo | <input type="checkbox"/> estado |

O DIA DO RAIOS X

Não tome _____ .

- consulta
- consulta sem hora marcada
- café da manhã
- clínica

Não _____, nem mesmo _____.

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> dirija | <input type="checkbox"/> coração |
| <input type="checkbox"/> beba | <input type="checkbox"/> respiração |
| <input type="checkbox"/> vista | <input type="checkbox"/> água |
| <input type="checkbox"/> dose | <input type="checkbox"/> câncer |

Se você tiver qualquer _____, ligue para _____ de raios X no 3616-4500.

- | | |
|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> resposta | <input type="checkbox"/> o Departamento |
| <input type="checkbox"/> exercício | <input type="checkbox"/> a Distensão |
| <input type="checkbox"/> aparelho | <input type="checkbox"/> a Farmácia |
| <input type="checkbox"/> pergunta | <input type="checkbox"/> a Dor de dente |

TRECHO B

DIREITOS DO CIDADÃO NO SUS

A saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo _____ prover

- o médico
- a religião
- o Estado
- a inflamação

as condições indispensáveis _____ seu pleno exercício. O _____ do Estado

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> antes | <input type="checkbox"/> dizer |
| <input type="checkbox"/> aonde | <input type="checkbox"/> dever |
| <input type="checkbox"/> atrás | <input type="checkbox"/> hormônio |
| <input type="checkbox"/> ao | <input type="checkbox"/> antiácido |

de garantir a _____ consiste na reformulação e execução de _____

- | | |
|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> história | <input type="checkbox"/> políticas |
| <input type="checkbox"/> força | <input type="checkbox"/> osteoporose |
| <input type="checkbox"/> saúde | <input type="checkbox"/> hipoglicemia |
| <input type="checkbox"/> beleza | <input type="checkbox"/> esquizofrenia |

econômicas e sociais que visem à _____ de riscos de doenças e de

- recordação
- redução
- retina
- reconstituição

_____ agravos no estabelecimento de _____ que assegurem acesso universal

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> originais | <input type="checkbox"/> emoções |
| <input type="checkbox"/> apêndices | <input type="checkbox"/> diversões |
| <input type="checkbox"/> nenhum | <input type="checkbox"/> condições |
| <input type="checkbox"/> outros | <input type="checkbox"/> ligações |

e _____ às ações e aos _____ para a sua promoção, _____

- | | | |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> gestação | <input type="checkbox"/> serviços | <input type="checkbox"/> delação |
| <input type="checkbox"/> igualitário | <input type="checkbox"/> remédios | <input type="checkbox"/> extinção |
| <input type="checkbox"/> infecção | <input type="checkbox"/> movimentos | <input type="checkbox"/> proteção |
| <input type="checkbox"/> deficiente | <input type="checkbox"/> procedimentos | <input type="checkbox"/> preleção |

e recuperação. O dever do Estado _____ exclui o das pessoas, _____ família,

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> não | <input type="checkbox"/> toda |
| <input type="checkbox"/> bom | <input type="checkbox"/> com |
| <input type="checkbox"/> um | <input type="checkbox"/> sem |
| <input type="checkbox"/> agora | <input type="checkbox"/> da |

das empresas e da _____. A saúde tem como _____ determinantes

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> pessoa | <input type="checkbox"/> atores |
| <input type="checkbox"/> cabeça | <input type="checkbox"/> fatores |
| <input type="checkbox"/> sociedade | <input type="checkbox"/> calores |
| <input type="checkbox"/> farmácia | <input type="checkbox"/> governadores |

e condicionantes, entre outros, a _____, a moradia, o saneamento _____,

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> alimentação | <input type="checkbox"/> papel |
| <input type="checkbox"/> infecção | <input type="checkbox"/> pássaro |
| <input type="checkbox"/> inflamação | <input type="checkbox"/> básico |
| <input type="checkbox"/> doença | <input type="checkbox"/> lixo |

o meio ambiente, o _____, a renda, a educação, o _____, o lazer e

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> calor | <input type="checkbox"/> transporte |
| <input type="checkbox"/> frio | <input type="checkbox"/> hormônio |
| <input type="checkbox"/> esforço | <input type="checkbox"/> futebol |
| <input type="checkbox"/> trabalho | <input type="checkbox"/> adulto |

o acesso aos _____ e serviços essenciais; os níveis de saúde da população expressam a organização social e econômica do País.

- deveres
- bens
- exames
- raízes

TRECHO C

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO DO HOSPITAL

_____ fui informado que, durante _____

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Eu | <input type="checkbox"/> a sífilis |
| <input type="checkbox"/> Você | <input type="checkbox"/> a hepatite |
| <input type="checkbox"/> Uma | <input type="checkbox"/> a colite |
| <input type="checkbox"/> Ela | <input type="checkbox"/> a cirurgia |

podem ser _____, a critério médico, procedimentos adicionais ou

- malignos
- necessários
- direcionar
- notificados

_____ daqueles originalmente previstos, inclusive ampliado o campo _____.

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> diferentes | <input type="checkbox"/> vazio |
| <input type="checkbox"/> conseguidos | <input type="checkbox"/> droga |
| <input type="checkbox"/> originais | <input type="checkbox"/> olhado |
| <input type="checkbox"/> viciados | <input type="checkbox"/> cirúrgico |

Eu, portanto, _____ a Equipe de Cirurgia e todos os demais profissionais dos

- exercito
- autorizo
- energizo
- pressurizo

serviços _____, vinculados a minha assistência a _____ o procedimento

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> de viagem | <input type="checkbox"/> ataque |
| <input type="checkbox"/> grávidas | <input type="checkbox"/> esfregaço |
| <input type="checkbox"/> seguros | <input type="checkbox"/> realizar |
| <input type="checkbox"/> médicos | <input type="checkbox"/> enfatizar |

cirúrgico, bem como os demais procedimentos pré e pós operatórios _____.

- recomendados
- emergência
- desejos
- diagnóstico

Tive _____ de esclarecer todas as minhas _____ sobre o

- | | |
|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> outorgada | <input type="checkbox"/> fingir |
| <input type="checkbox"/> oportunidade | <input type="checkbox"/> estender |
| <input type="checkbox"/> testada | <input type="checkbox"/> dúvidas |
| <input type="checkbox"/> submetida a raio x | <input type="checkbox"/> proceder |

procedimento cirúrgico a que serei _____, tendo lido e _____

- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> se relacionem | <input type="checkbox"/> reflexão |
| <input type="checkbox"/> ligado (a) | <input type="checkbox"/> compreendido |
| <input type="checkbox"/> exijam | <input type="checkbox"/> ou |
| <input type="checkbox"/> submetido (a) | <input type="checkbox"/> mostrado |

todas as informações deste documento antes de _____ assinatura.

- nós
- sua
- você
- isso

NÃO GRAMPEAR ESTAS FOLHAS.

--	--	--	--



Teste de Letramento em Saúde

TLS

1. Agora vou ler alguns problemas que as pessoas têm ao tomar seus remédios e gostaria que o(a) Sr.(a) me dissesse se é "muito difícil", um pouco difícil" ou se "não é difícil" fazer cada uma das tarefas.

Tarefa	Muito difícil	Um pouco	Não é difícil
1.1 Retirar o remédio da embalagem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2 Ler a embalagem do remédio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3 Lembrar de tomar todos os remédios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4 Conseguir repor os remédios a tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.5 Tomar muitos remédios ao mesmo tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Agora vou ler algumas situações que as pessoas podem vivenciar e gostaria que o(a) Sr.(a) me dissesse com que frequência elas acontecem com o(a) senhor(a).

2.1 Com que frequência você tem problemas para saber mais sobre sua saúde por causa da dificuldade em compreender informações escritas?

nunca ocasionalmente às vezes frequentemente sempre

2.2 Com que frequência você pede a ajuda de alguém (como um familiar, amigo ou profissional de saúde) para ler instruções sobre saúde?

nunca ocasionalmente às vezes frequentemente sempre

2.3 O quanto você se sente seguro para preencher formulários ou fichas sozinho?

extremamente muito mais ou menos pouco muito pouco

3. Agora gostaria que o(a) Sr(a) respondesse o que acontece quando um médico lhe passa ou prescreve um medicamento DE USO CONTÍNUO OU REGULAR (isso é, aquele que é tomado todo dia ou toda semana ou todo mês).

Algumas vezes, quando o/a Sr(a) NÃO SE SENTE BEM tomando algum desses medicamentos, o(a) Sr(a) pára de tomá-los?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Algumas vezes, quando o/a Sr(a) ESTÁ SE SENTINDO BEM tomando algum desses medicamentos, o(a) Sr(a) pára de tomá-los?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
O(a) Sr(a) É POUCO CUIDADOSO(A) com o horário de usar esses medicamentos?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
O(a) Sr(a) COSTUMA SE ESQUECER de tomar o seu medicamento?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não

4. Dados sócio-demográficos

Sexo feminino masculino

Em que ano você nasceu?

A sua cor ou raça é:

- branca
- preta
- amarela
- parda/mulata(o)
- indígena

Sabe ler e escrever? sim não

Qual o último ano que você completou na escola com aprovação?

- alfabetização em adultos
- antigo primário
- antigo ginásio
- antigo clássico científico
- ensino fundamental (ou 1º grau)
- ensino médio (ou 2º grau)
- ensino superior

Até que série no colégio completou? série

Seu médico ou algum profissional de saúde já disse que você tem:

- pressão alta
- diabetes
- colesterol alto
- doenças cardíacas
- outras. Quais:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

O Sr. (a) toma medicamento de uso contínuo?

- sim não

Você diria, de maneira geral, que sua saúde é:

(Leia todas as opções de resposta, exceto "não sabe")

- excelente muito boa boa regular ruim não sabe

5. Agora vou ler para o(a) Sr.(a) algumas questões sobre leitura.

Leitura é para você: (pode assinalar mais de uma resposta)

- uma questão da escola
- necessária para sua profissão
- necessária para entender melhor o que acontece no mundo
- um momento de prazer
- não gosto de ler
- não sei ler

Você:

- lê habitualmente todos os dias
- lê, ao menos um jornal por semana;
- lê, ao menos, 1 revista por mês
- lê materiais de seu trabalho
- nunca lê

Você:

- escreve muito em seu serviço
- escreve bilhetes
- escreve cartas
- escreve e-mails
- gosta muito de escrever

Anexo C – Normas para publicação na revista: *Carcinogenesis*.

Instructions to authors

[Open Access options for authors](#)

All material to be considered for publication in *Carcinogenesis* must be submitted in electronic form via the Journal's online submission system. Once you have prepared your manuscript according to the Instructions below, please visit the online submission system [here](#).

For instructions on how to submit your manuscript online please [click here](#).

Scope and policy of *Carcinogenesis*

Carcinogenesis: Integrative Cancer Research is a multi-disciplinary journal that brings together all the varied aspects of research that will ultimately lead to the prevention of cancer in humans. The journal publishes papers that warrant prompt publication in the areas of **Biology, Genetics and Epigenetics** (including the processes of promotion, progression, signal transduction, apoptosis, genomic instability, growth factors, cell and molecular biology, mutation, DNA repair, genetics, etc.), **Cancer Biomarkers and Molecular Epidemiology** (including genetic predisposition to cancer, and epidemiology), **Inflammation, Microenvironment and Prevention** (including molecular dosimetry, chemoprevention, nutrition and cancer, etc.), and **Carcinogenesis** (including oncogenes and tumor suppressor genes in carcinogenesis, therapy resistance of solid tumors, cancer mouse models, apoptosis and senescence, novel therapeutic targets and cancer drugs). The Editors may, from time to time, invite reviews. Authors wishing to propose or submit a review article should contact the Editorial Office at carcinogenesis.editorialoffice@oup.com before submission.

Commentaries: *Carcinogenesis* welcomes Commentaries which should include long comments or personal observations on current research or trends in cancer research and epidemiology that is likely to be of interest to *Carcinogenesis* readers. Maximum 1,500 words, 250 word abstract, 15 references and 1 table or figure.

Cell line authentication

Carcinogenesis requires authors to report on the authentication of all cell lines reported in their research. A statement addressing the following points must be included in the Materials and Methods section of the manuscript:

1. From where and when the cells were obtained.
2. Whether the cell lines have been tested and authenticated.
3. The method by which the cells were tested.
4. How and when the cells were last tested.

Reauthentication is not required if cells were obtained directly from a cell bank that performs cell line characterizations, subject to the cells being passaged in the user's laboratory for fewer than 6 months after receipt or resuscitation. In such cases, authors should include the method of characterization used by the cell bank.

Further information on cell line authentication is available here: UKCCCR Guidelines for the Use of Cell Lines in Cancer Research <http://www.nature.com/bjc/journal/v82/n9/abs/6691169a.html>.

Ethics

Carcinogenesis is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE), and strives to adhere to its code of conduct and guidelines.

Authors are encouraged to consult <http://publicationethics.org/resources/guidelines> for more information.

In reports of investigations in humans or animals, authors must explicitly indicate (in the appropriate section of the Methods) their adherence to ethical standards and note the approval of an ethics committee when this is relevant

Submission of manuscripts

Carcinogenesis accepts submissions online <http://mc.manuscriptcentral.com/carcin>

Manuscripts should be in their final form when they are submitted so that proofs will require only correction of typographical errors. Manuscripts must be submitted according to the manuscript template, available online [here](#). A mini-style checklist is also available online [here](#).

For any queries please contact the editorial office:

Email: carcinogenesis.editorialoffice@oup.com.

Final accepted papers must be uploaded in a workable format NOT pdf files.

Submission of a paper implies that it reports unpublished work and that it is not under consideration for publication elsewhere. If previously published tables, illustrations or more than 200 words of text are to be included, then the copyright holder's written permission must be obtained. Copies of any such permission letters should be sent to the relevant Editor. The *Carcinogenesis* Editorial team reserve the right to use CrossCheck. CrossCheck is an initiative started by CrossRef to help its members actively engage in efforts to prevent scholarly and professional plagiarism.

Authors should identify the section in which they wish their paper to appear, i.e. **Biology, Genetics and Epigenetics; Cancer Biomarkers and Molecular Epidemiology; Inflammation, Microenvironment and Prevention; Carcinogenesis; or Review**, using the designated box within the Manuscript Data Sheet online. The online submission process also requires the author to provide the names and addresses of 3 or 4 potential referees.

Authorship: All persons designated as authors should qualify for authorship. The order of authorship should be a joint decision of the co-authors. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based on substantial contribution to conception and design, execution, or analysis and interpretation of data. All authors should be involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and must have read and approved the final version of the manuscript. Assurance that all authors of the paper have fulfilled these criteria for authorship should be given in the covering letter.

Advanced access

Advance Access is the journal's system for the early online publication of articles ahead of the printed issue. Manuscripts are published online as soon as possible after they have been accepted, with updates on a daily basis. In order to achieve this rapid publication time, the accepted manuscript is published online before copyediting and formatting has been carried out, this version is indicated by the text 'Accepted Manuscript'. A second copyedited, typeset, corrected version may also be published online ahead of print; this version is indicated by the text 'Corrected Proof'. Appearance in Advance Access constitutes official publication, and the Advance Access version can be cited using the author name(s), *Carcinogenesis*, the year of publication and the unique DOI (digital object identifier), for example: Kattoa, J. *et al.* (2011) Epigenetic Regulation of Cellular Adhesion in Cancer. *Carcinogenesis*, 10.1093/carcin/bgr120.

Proofs

After acceptance of the article authors will sent links to their proofs by the typesetter for checking. To avoid delays in publication, proofs should be checked immediately for typographical errors and returned within 3 days.

Extensive changes of an essential nature may be made only by insertion of a Note Added in Proof. A charge will be made to authors who insist on amendment to the text at the proof stage. It is the author's responsibility to check that all the text and data as contained in the page proofs are suitable for publication.

Preparation of manuscripts

Manuscripts should be in their final form when they are submitted so that proofs will require only correction of typographical errors. Manuscripts must be submitted according to the manuscript template, available online [here](#). A mini-style checklist is also available online [here](#).

Sections of the manuscript Regular full-length papers should be subdivided into the following sequence of sections: Title page, Abstract, Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to Figures. In the journal the Materials and methods, Acknowledgements and References will be printed in smaller type to accommodate more text.

Authors should follow the below guidelines for manuscript length:

5000 words (excluding references and figure legends)

6 or fewer tables and/or figures (6 in total)

250 word limit for the abstract

50 references

In addition to the abstract, manuscripts should also include a **40-word summary** of the article's main point. This may be used to highlight the article in the contents list online and in e-mail alerts. Such a summary is not compulsory, but is likely to encourage readers browsing the table of contents to read your article.

Supplementary Material Only directly relevant material should be included in the full text of manuscripts. Supporting materials which are not essential in the full text, but would nevertheless benefit the reader, can be published as online-only supplementary data. Supplementary data should be submitted for review, in a separate file from the manuscript. Authors should ensure that supplementary data is referred to in the main manuscript at an appropriate point in the text.

Language editing

Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. If you would like information about language editing click [here](#). Authors are liable for all costs associated with such services.

General format

As referees may choose to print out your paper for reviewing purposes, all sections of the manuscript must be double-spaced with margins of 25mm (one inch) left at the sides, top and bottom of each page. Number each page top right (Title Page is 1). Please avoid footnotes, use instead, and as sparingly as possible, parenthesis within brackets.

Abstract

The second page of every manuscript must contain only the Abstract, which should be a single paragraph not exceeding 250 words. Published papers will only have the first 250 words of their abstracts incorporated into Medline, text in excess of this limit will be lost. The Abstract should be comprehensible to readers *before* they have read the paper, and abbreviations and reference citations should be avoided.

NEW REQUIREMENT - Graphical Abstract

Authors are required to submit a graphical abstract as part of the article, in addition to the text abstract. The graphical abstract should clearly summarize the focus and findings of the article and will be published as part of the article online and in the PDF. The graphical abstract should be submitted for peer review as a separate file, selecting the appropriate file-type designation in the journal's online submission system. The file should be clearly named, e.g. graphical_abstract.tiff. [See this page](#) for guidance on appropriate file format and resolution for graphics.

Acknowledgements

These should be included at the end of the text and not in footnotes. Personal acknowledgements should precede those of institutions or agencies.

References

Authors are responsible for the accuracy of the References. Published articles and those in press (state the journal which has accepted them) may be included. Arrange references in numerical order with the numbers in the text in brackets and on the line (not as

superscripts). In the reference list please note that for more than one author the first author name should be mentioned and the initials follow the name; then et al. The date should precede the title; the title should be given in full; the name of the journal should be abbreviated according to the World List of Scientific Periodicals and underlined to indicate italics. References should therefore be listed as follows:

1. Wilting, S. M. et al. (2010) Methylation-mediated silencing and tumour suppressive function of hsa-miR-124 in cervical cancer. *Mol. Cancer*, 9, 167.
2. Hatch, F. Tet al (1984) Identification of mutagens from the cooking of food. In de Serres, F. J. (ed.) *Chemical Mutagens: Principles and Methods for their Detection*. Plenum Press, New York, vol. 9, pp. 111-164.
3. Rothman K. J. et al. (1998) *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

Personal communications (J. Smith, personal communication) should be authorized by those involved, in writing, and unpublished data should be cited as (unpublished data). Both should be used as sparingly as possible and only when the unpublished data referred to is peripheral rather than central to the discussion. References to manuscripts in preparation, or submitted but not yet accepted, should be cited in the text as (B. Smith and N. Jones, in preparation) and should NOT be included in the list of references.

Tables

Tables should be numbered consecutively with Roman numerals, they should be self-explanatory and include a brief descriptive title. Footnotes to tables indicated by lower case letters are acceptable, but they should not include extensive experimental detail. Please supply as rich text format or a word document not as a powerpoint attachment.

Requirements for images

The Journal recommends, but does not require, authors to make available full blots as supplementary data - to avoid the risk of claims from readers in the future with respect to image manipulation. As with all data being reported, editors may request to review original data/images either during the review process or post-publication. Authors are advised of their responsibility to archive original data for a suitable time period after study closure.

Image manipulation beyond minimal processing (for instance, to add arrows to a micrograph) is strictly forbidden. All digitized images submitted with the final version of the manuscript must be of high quality and have resolutions of at least 300 d.p.i for colour, 600 d.p.i. for greyscale and for .eps format 1200 d.p.i. for line art.

All images must accurately represent the original data in line with the latest standards now expected by the research community.

Please list in the methods all tools and software used to acquire images, including image-gathering settings and any required processing manipulations.

Single images created from separately acquired (eg, different times or from different locations) are not permitted unless it is clearly stated in the legend that the combined image is, for example, time-averaged data or a time-lapse sequence. If comparative images are required in one figure then separate images must be demarcated in the whole figure and described in the legend.

Changing contrast or brightness may be acceptable when it is applied evenly over the whole image including over the controls. Reducing or increasing contrast to hide data is forbidden. Processing to emphasize a region in an image to the detriment of other regions is inappropriate, particularly where an attempt is made to reinforce significance of experimental data relative to the control.

Use of cloning and healing tools, such as those available in Photoshop, or any feature that deliberately obscures manipulations, is considered inappropriate. Where such tools are used by necessity, for example to remove identifying data about patients from an image, then this should be explicitly mentioned in the figure legend.

Electrophoretic gels and blots

Carcinogenesis allows cropped gels and blots, but cropping must be indicated in the image and mentioned in the figure legend. If a manuscript is accepted, the Journal recommends, but it is not compulsory, that full-length gels and/or blots are made available as supplementary data.

All gels must include positive and negative controls, as well as molecular size markers; where these are not visible in the cropped figure then such controls must show clearly in the expanded data supplementary figure.

Please provide a citation for characterized antibodies. Where a citation is not yet available, then a detailed characterization demonstrating the specificity of the antibody and the range of reactivity of the reagent in the assay, should be supplied as supplementary information. Carcinogenesis recommends submission of data and linking with an antibody profile database (e.g., Antibodypedia, 1DegreeBio).

While Carcinogenesis discourages quantitative comparisons between samples on different gels/blots, if this is part of the experiment reported, then the legend must state that the samples derive from the same experiment and that gels/blots were processed in parallel. Sliced images that compare lanes that were non-adjacent in the original gel must have a dark line delineating the boundary between the gels. Loading controls (eg, GAPDH, actin) must be run on the same blot. Sample processing controls run on different gels must be identified as such, and distinctly from loading controls.

Cropped gels/blots in the paper must retain important bands, and Carcinogenesis recommends at least six band widths above and below the band under investigation.

Overexposure may mask additional bands and high-contrast gels and blots are therefore discouraged. Gray backgrounds are expected as the norm. If high contrast is unavoidable then multiple exposures should be presented in supplementary information.

For quantitative comparisons, appropriate reagents, controls and imaging methods with linear signal ranges should be used.

Illustrations

All illustrations (line drawings and photographs) should be referred to in the text as Figure 1 etc., abbreviated to 'Fig. 1.' only in the figure legend. Wherever possible, figures will be sized to fit the width of a single column of text, i.e., 88mm wide. The maximum width of a double column figure is 183mm, the maximum depth is 240mm. Figures with low density data will all be single column width. Please consider the overall page dimensions and layout, and the

final reduction necessary for printing. Figures must be at a minimum resolution of 600 d.p.i. for line drawings (black and white) and 300 d.p.i. for colour or greyscale. Any lettering should be ~2mm in height in the printed figure (after reduction) and should be in proportion to the overall dimensions of the drawing. Labels should not be disproportionately large, and should show up clearly against the background.

Photographs

Wherever possible, these must be submitted in the desired final size so that reduction can be avoided. Ideally, photographs should fit either a single column (88mm) or a double column (183mm). Photographs should be of sufficiently high quality with respect to detail, contrast and fineness of grain to withstand the inevitable loss of contrast and detail inherent in the printing process. Please indicate the magnification by a rule on the photographs.

Colour figures

There is a special charge for the inclusion of colour figures. The cost is \$600 per figure. (For cost purposes, the definition of a single figure is artwork that can be processed as a unit and printed on a single page without intervening type. Authors should note the potential cost savings inherent in this definition; for example, two *consecutive* half-page colour figures mounted as a composite and printed on one page, with both legends below or on the facing page, would be treated as *one* figure.) If there is a choice of colours on a schematic, please choose clearly distinct colours (e.g. not two shades of blue) and avoid black backgrounds if possible.

For useful information on preparing your figures for publication, go to <http://cpc.cadmus.com/da>.

Line drawings

Please provide clear, sharp prints, suitable for reproduction as submitted. No additional artwork, redrawing or typesetting will be done. Therefore, all labelling should preferably be made with a lettering set. Ensure that the size of lettering is in proportion with the overall dimensions of the drawing. Ideally, line drawings should be submitted in the desired final size to avoid reduction (maximum dimensions 248 x 185 mm including legends) and should fit either a single (88 mm) or a double column width (185 mm). If submitting line drawings which require reduction, please check that the lettering will be clearly legible after reduction to the size at which it will be printed. After reduction, letters should not be smaller than 1.5 mm in height.

Figure legends

Figure legends should follow the reference list. Define all symbols and abbreviations used in the figure. Common abbreviations and others in the preceding text should not be redefined in the legend.

Conventions

In general, the journal follows the conventions of the *CBE Style Manual* (Council of Biology Editors, Bethesda, MD, 1983, 5th edn).

Follow *Chemical Abstracts* and its indexes for chemical names. For guidance follow the recommendations issued by the IUPAC-IUB Commission on Bio-chemical Nomenclature, as given in *Biochemical Nomenclature and Related Documents*, published by the Biochemical Society, UK. For enzymes, use the recommended name assigned by the IUPAC-IUB Commission on Bio-chemical Nomenclature, 1978, as given in *Enzyme Nomenclature*, published by Academic Press, New York, 1980. Where possible, use recommended SI (Système International) units.

Genotypes should be italicized (underline in typed copy); phenotypes should not be italicized. For bacterial genetics nomenclature follow Demerec *et al.* (1966) *Genetics*, 54, 61-76.

Abbreviations

Restrict the use of abbreviations to SI symbols and those recommended by the IUPAC. Abbreviations should be defined in brackets after their first mention in the text. Standard units of measurements and chemical symbols of elements may be used without definition.

Availability of Data and Materials

Where ethically feasible, *Carcinogenesis* strongly encourages authors to make all data and software code on which the conclusions of the paper rely available to readers. Authors are required to include a [Data Availability Statement](#) in their article.

We suggest that data be presented in the main manuscript or additional supporting files, or deposited in a public repository whenever possible. For information on general repositories for all data types, and a list of recommended repositories by subject area, please see [Choosing where to archive your data](#).

Data Availability Statement

The inclusion of a Data Availability Statement is a requirement for articles published in *Carcinogenesis*. Data Availability Statements provide a standardised format for readers to understand the availability of data underlying the research results described in the article. The statement may refer to original data generated in the course of the study or to third-party data analysed in the article. The statement should describe and provide means of access, where possible, by linking to the data or providing the required unique identifier.

The Data Availability Statement should be included in the endmatter of your article under the heading 'Data availability'.

More information and examples of [Data Availability Statements](#).

Data Citation

Carcinogenesis supports the [Force 11 Data Citation Principles](#) and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list with an accession number or unique identifier such as a digital object identifier (DOI). Data citations should include the minimum information recommended by [DataCite](#):

- [dataset]* Authors, Year, Title, Publisher (repository or archive name), Identifier

*The inclusion of the [dataset] tag at the beginning of the citation helps us to correctly identify and tag the citation. This tag will be removed from the citation published in the reference list.

Preprint policy

Authors retain the right to make an Author's Original Version (preprint) available through various channels, and this does not prevent submission to the journal. For further information see our [Online Licensing, Copyright and Permissions policies](#). If accepted, the authors are required to update the status of any preprint, including your published paper's DOI, as described on our [Author Self-Archiving policy page](#).

ORCID

Carcinogenesis requires submitting authors to provide an ORCID iD at submission to the journal. More information on [ORCID and the benefits of using an ORCID iD](#) is available. If you do not already have an ORCID iD, you can register for free via [the ORCID website](#).

Licence to publish and conflict of interest

Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be invited to complete an online copyright licence to publish form.

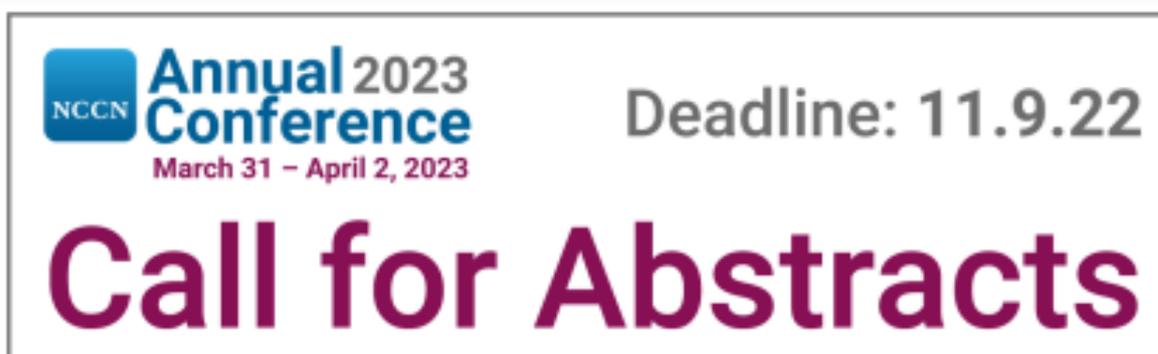
Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitted author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to Oxford University Press. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. In giving this exclusive licence, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is notified and acknowledged as the original place of publication, and that Oxford University Press is notified in writing and in advance.

[Creative Commons Information](#)

At the point of submission, *Carcinogenesis Journal's* policy requires that each author reveal any financial interests or connections, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work reported or the conclusions, implications, or opinions stated - including pertinent commercial or other sources of funding for the individual author(s) or for the associated department(s) or organization(s), personal relationships, or direct academic competition. When considering whether you should declare a conflicting interest or connection please consider the conflict of interest test: Is there any arrangement that would embarrass you or any of your co-authors if it was to emerge after publication and you had not declared it?

Anexo D – Normas para publicação na revista: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.



NCCN Annual 2023 Conference
March 31 – April 2, 2023

Deadline: 11.9.22

Call for Abstracts

GENERAL POSTER SESSION
FREQUENTLY ASKED QUESTIONS (FAQs)

Call for Abstracts: July 13, 2022

Submission Due Date: Wednesday, November 9, 2022, 11:59 PM Eastern Time

Abstract Decision Notification: Mid-December 2022

Poster Session Dates: Friday, March 31, 2023 – Saturday, April 1, 2023 (Planned Oral Poster Presentation Session Date and Time TBD)

2023 NCCN Annual Conference: Friday, March 31, 2023 – Sunday, April 2, 2023

HEALTH AND SAFETY UPDATE

NCCN remains committed to lessening the transmission risk of COVID-19. We continue to follow the guidelines and recommendations provided by the Centers for Disease Control and Prevention, as well as local and state health agencies, related to conducting live meetings and events. Information provided by these agencies could result in modifications, restrictions, or even the cancellation of events. At this time, NCCN is planning to conduct the annual conference in a hybrid format (both in-person and virtually) on March 31 – April 2, 2023, at the Orlando World Center Marriott in Orlando, Florida. Should plans change, we will make every effort to communicate updated information as quickly and efficiently as possible.

GENERAL ABSTRACT INFORMATION

Eligibility:

Who is eligible to submit an abstract?

- Any researcher in the oncology field may submit an abstract. This includes, but is not limited to, physicians, researchers, graduate students, fellows, nurses, advanced practice clinicians, allied health professionals, and members of industry.

Do I have to be an employee at an NCCN Member Institution to submit an abstract?

- No, anyone in the oncology community may submit an abstract, regardless of NCCN membership/affiliation.

Research Topics:

What topic areas will be accepted?

- Research may fall into the general areas below:
 - Clinical Oncology (all phases)
 - Pre-Clinical Oncology
 - Epidemiology/Risks/Prevention
 - Correlative/Genomic
 - Best Practices in Implementation and Use of Clinical Practice Guidelines
 - Quality Improvement
 - Outcomes and Health Services Research (including equity and disparities)
 - Bioinformatics/Information Technology Sciences

***Please note that the submission of abstracts that are essentially advertisements is discouraged.**

Content:

What should I include in my abstract?

- The following sections are required: Title, Background, Methods, Results, and Conclusions. A description of data analysis must be provided to support all conclusions. Please use Title Case when submitting the title of your abstract.

Is there a character limit for the abstract?

- Yes, there is a strict limit of 2,500 characters which includes spaces and punctuation. However, the title of the abstract and the author names and affiliations are not included in the character count.

Can I upload a separate table or figure to accompany the abstract?

- Only **one (1)** table or figure may be included as an attachment and does not count toward the character limit. Your abstract will be sent back to you for correction if you include more than one of these elements.

*Can I submit an abstract if I presented it at another poster session (**any presentation, including in poster format, at a different conference**) or if it was previously published (encore submission)?*

- No, only original research will be accepted. Your research must not have been previously released in any public format. This includes, but is not limited to, the press, presentation, including in poster format, at another conference, or publication in a journal.

Can I submit research that is "in progress" or in an "interim analysis"?

- Yes; however, as with all abstracts, a description of data analysis must be provided to support all conclusions.

Can I submit "late breaking" or "study design" abstracts?

- No, late breaking and study design (only) abstracts will not be accepted.

Can I submit an abstract containing data from the long-term follow-up of previously presented clinical trials?

- Yes; however, abstract submissions including data from the long-term follow-up of previously presented clinical trials may only be submitted if significant new information can be shown.

Can I submit a case study or literature review?

- Yes, case studies and literature reviews will be considered. Please note the following:
 - All case studies must include pertinent information relating to the objective, presentation, management, and outcome of the case for consideration.
 - Literature reviews must show clear understanding of the topic as well as the overall relationship between the literature reviewed and the topic/thesis statement.

Can my institution submit more than one abstract?

- Yes, there is not a limit to the number of abstracts that can be submitted by one institution. However, please note that submission of multiple abstracts on a single study may result in one or more of the abstract submissions not being approved. The Abstract Review Committee will review and select only the abstract(s) that are the most scientifically sound.

Are posters due with the abstract submission?

- No, you will only be required to submit an electronic version of your poster if your abstract has been selected to be presented at one of the poster sessions.

Anexo E – Normas para publicação: *XXXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica*.



Trabalhos Científicos

Data limite para envio de trabalhos: **30 de junho de 2022**.

Prezado(a) Autor(a), antes de redigir o resumo de seu trabalho científico, leia atentamente todas as informações deste regulamento. Os resumos em não conformidade com as orientações não serão aceitos.

CRONOGRAMA

- **Dia 30 de junho de 2022** - Prazo final de envio dos resumos.
- É obrigatória a inscrição de um dos autores no congresso para submissão do trabalho.
- Cada autor inscrito terá direito a submeter **até 2 (dois)** trabalhos.
- Limite de autores: 10, sendo 1 principal e 9 co-autores.
- **Dia 08/08/2022** - Divulgação do resultado da aprovação dos trabalhos no site do congresso e formas de apresentação:
 - **Apresentação Oral:** os trabalhos com maior pontuação serão selecionados para apresentação ORAL. O autor-apresentador deverá estar inscrito no congresso e terá 8 minutos para apresentar o seu trabalho, com 7 minutos para discussão
 - **Pôster em Destaque:** os 20 pôsteres com maior nota de avaliação serão apresentados oralmente para avaliador nos dias **29 ou 30 de setembro**. O autor-apresentador deverá estar inscrito no congresso e estar presente na sessão de pôster **das 15h15min às 16h**
 - **Pôster:** os demais trabalhos aprovados ficarão expostos sob a forma de pôster nos dias **29 ou 30 de setembro**. O autor-apresentador deverá estar inscrito no congresso e estar presente na sessão de pôster **das 15h15min às 16h**, quando serão realizadas visitas pelo público
 - O envio de trabalhos científicos (resumos) representa o compromisso definitivo do(s) autor(es) em apresentar(em) o(s) trabalho(s), se aceito(s), durante o congresso em data e

- Os resumos aprovados serão publicados nos Anais do Congresso Brasileiro de Genética Médica
- O certificado de apresentação do trabalho será entregue ao final do evento. Será emitido um certificado para cada trabalho, independentemente do número de autores

INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO DOS RESUMOS

- Para efetuar a inscrição de trabalhos, é necessário informar o e-mail e a respectiva senha de acesso de um dos autores, definidos durante o preenchimento da ficha de inscrição no site do congresso
- Não serão aceitas as inscrições dos resumos de trabalhos científicos enviadas por correio eletrônico, fax, correio regular ou outra forma qualquer diferente da indicada neste site
- Cabe à comissão julgadora definida para este evento avaliar os trabalhos de acordo com normas científicas específicas (com autonomia para modificar a opção de apresentação do trabalho, comprometendo-se a comunicar com antecedência os autores) e classificá-los segundo estas normas
- A comissão científica avaliará os trabalhos e selecionará somente aqueles que estiverem de acordo com as normas definidas para este evento
- A divulgação dos trabalhos aprovados será feita através do site oficial do congresso, com datas e horários de apresentação
- O autor receberá um aviso para consultar no site a data, local e horário para apresentação, através do e-mail do autor que efetuou a inscrição dos trabalhos
- **Orientações para preenchimento dos campos:**
 1. **Autor(es):** nome dos autores, com instituição, cidade e estado
 2. **Título do trabalho:** não mencionar instituição, autores, marcas ou produtos comerciais
 3. **Formato do resumo:** deve ser digitado de acordo com os tópicos: Introdução, Objetivos, Metodologia e Resultados, nos quadros correspondentes, respeitando o limite total de 2500 caracteres, não sendo aceitos símbolos, gráficos, tabelas, fórmulas, imagens, formatações ou caracteres especiais no texto. Se necessário, descrever fórmulas e símbolos por extenso
 4. **Idioma do resumo:** serão aceitos apenas resumos escritos em português ou inglês
 5. **Desenhos de estudo:** não serão aceitos artigos de opinião e revisões narrativas, os demais desenhos de estudos serão aceitos, incluindo relatos de caso. Relatos de caso que descrevam novas variantes serão aceitos apenas caso o trabalho siga modelos internacionais de classificação de variantes.
 - O texto do resumo do trabalho científico deverá ser estruturado segundo o tipo de pesquisa e contemplar os seguintes itens:
 - Trabalhos originais: Introdução; Objetivos; Métodos; Resultados e Conclusão (ou

- Relatório de caso clínico: Introdução; Relatório do Caso; Discussão e Conclusão. (ou equivalente em inglês)

- Agradecimentos (auxílio à pesquisa e bolsas de instituições)

6. Não será possível realizar alterações no conteúdo do trabalho pelo autor após a conclusão do processo de envio

7. Os autores autorizam a Comissão Organizadora do Congresso e a SBGM a divulgarem o resumo em âmbito nacional e em todos os meios de comunicação, após a apresentação do trabalho, não cabendo qualquer pagamento por direito autoral.

APRESENTAÇÕES

Formato:

- **Temas Livres:** são apresentações orais realizadas em dia e horário determinados; serão limitados em oito minutos para a apresentação e sete minutos para discussão e perguntas, a critério do coordenador da sessão. O autor-apresentador deverá estar inscrito no congresso
- **Pôster em destaque:** o pôster em destaque ficará no mesmo local da sessão de pôsteres, e deverá ser apresentado oralmente em dia e horário determinados; serão limitados em cinco minutos para a apresentação e em cinco minutos para discussão e perguntas do examinador e público. O autor-apresentador deverá estar inscrito no congresso
- **Pôster:** Os trabalhos ficarão expostos sob a forma de pôster e o autor deverá estar presente no horário e dia aprovado para apresentação, quando serão realizadas visitas pelo público. O autor encarregado de apresentar o trabalho deverá estar inscrito no congresso. Os certificados serão emitidos após a apresentação do trabalho

Preparo do pôster:

- Tamanho máximo de 0,90 m de largura x 1,00 m de altura
- O apresentador deverá ter material próprio para fixação
- Após o término do período de apresentação, é responsabilidade do(s) autor(es) a retirada de seu material até as 19h. Os organizadores não se responsabilizam pelo material que não seja devidamente retirado

 Inscreva seu trabalho clicando aqui

Anexo F – Normas para publicação na revista: *Cadernos de Saúde Pública*

Instruções aos autores

Forma e preparação de manuscritos

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. ([leia mais](#)).

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

- 1.1. Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras);
- 1.2. Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.3. Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;
- 1.4. Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO; as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês ([leia mais](#)) ([Editorial 37\(4\)](#));
- 1.5. Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras ([leia mais](#));
- 1.6. Questões Metodológicas ([leia mais](#)): artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);
- 1.7. Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica ([leia mais](#)) na epidemiologia ([Editorial 37\(5\)](#)) e artigo utilizando metodologia qualitativa ([leia mais](#));
- 1.8. Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);
- 1.9. Cartas: comentário a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.400 palavras);
- 1.10. Resenhas: Análise crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As resenhas devem conter título e referências bibliográficas. A resenha contempla uma análise da obra no conjunto de um campo em que a mesma está situada, não se restringe a uma apresentação de seu conteúdo, quando obra única, ou de seus capítulos, quando uma obra organizada. O esforço é contribuir com a análise de limites e contribuições, por isto podem ser necessários acionamentos a autores e cenários

políticos para produzir a análise, a crítica e a apresentação da obra. O foco em seus principais conceitos, categorias e análises pode ser um caminho desejável para a contribuição da resenha como uma análise crítica, leia o [Editorial 37\(10\)](#).

Obs: A política editorial de CSP é apresentada por meio dos editoriais. Recomendamos fortemente a leitura dos seguintes textos: [Editorial 29\(11\)](#), [Editorial 32\(1\)](#) e [Editorial 32\(3\)](#).

2. Normas para envio de artigos

2.1. CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3. Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4. Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5. A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 2.12.

2.6. Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

2.7. Serão aceitos artigos depositados em servidor de *preprint*, previamente à submissão a CSP ou durante o processo de avaliação por pares. É necessário que o autor informe o nome do servidor e o DOI atribuído ao artigo por meio de formulário específico (contatar cadernos@fiocruz.br). NÃO recomendamos a publicação em servidor de *preprint* de artigo já aprovado.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1. Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2. Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3. As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

[Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#)

[ClinicalTrials.gov](#)

[International Standard Randomised Controlled Trial Number \(ISRCTN\)](#)

[Netherlands Trial Register \(NTR\)](#)

[UMIN Clinical Trials Registry \(UMIN-CTR\)](#)

[WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)

4. Fontes de financiamento

4.1. Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2. Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1. Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1. Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2. Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3. Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4. Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação CSP o direito de primeira publicação, conforme a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (CC-BY).

6.5. Recomendamos a leitura do [Editorial 34\(11\)](#) que aborda as normas e políticas quanto à autoria de artigos científicos em CSP.

7. Agradecimentos

7.1. Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios de coautoria.

8. Referências

8.1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

8.2. Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3. No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1. Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1. A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2. Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4. CSP é filiado ao [COPE](#) (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia [Editorial 34\(1\)](#) e [Editorial 38\(1\)](#).

10.5. O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.