



**CURSO DE MEDICINA**

**MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES**

**ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS ASSOCIADAS À  
SÍNDROME DE *LYNCH* NA BAHIA: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**SALVADOR - BA**

**2025**

**MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES**

**ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS ASSOCIADAS À  
SÍNDROME DE LYNCH NA BAHIA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Diego Santana Chaves Geraldo Miguel

**SALVADOR**

**2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus que está presente em todas as partes da minha vida. À minha família que me permitiu crescer em um lar permeado por debates sobre os mais diversos assuntos que despertou em mim um pensamento crítico desde muito cedo e conseqüentemente uma afinidade com a ciência. A meu professor orientador que me apresentou a Genética Médica e me deu a oportunidade de trabalhar ao seu lado, guiando-me com muita paciência em todas as etapas no processo da produção desse trabalho. Aos meus amigos, que tornam a minha jornada diária muito mais leve e os meus dias muito mais felizes. Esse trabalho é a conclusão de um ciclo de muito crescimento acadêmico e pessoal, a concretização de uma etapa fundamental do meu sonho de exercer a medicina.

## RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum e a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo. Aproximadamente 10% dos casos de CCR estão ligados a variantes hereditárias da linha germinativa. Compreender as predisposições genéticas regionais é crucial para o desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada. Este estudo tem como objetivo descrever variantes patogênicas da linha germinativa associadas a síndromes poliposas e não poliposas em indivíduos da Bahia, Brasil. Um estudo observacional descritivo, foi conduzido em 3.100 probandos de um laboratório privado em Salvador, Bahia, entre agosto de 2017 e fevereiro de 2023. Os probandos foram submetidos a Sequenciamento de Nova Geração (NGS) visando 37 genes. Variantes classificadas como patogênicas (P) ou provavelmente patogênicas (PP) em 11 genes de penetrância alta/moderada foram analisadas. Entre os 3.100 probandos, 97 (3,12%) apresentaram variantes P/PP. A síndrome de não polipose (SNP) foi observada em 50 casos (1,61%), envolvendo predominantemente os genes MSH2 e MLH1. Notavelmente, uma nova variante, MLH1 c.1127\_1130dup, foi identificada. Este estudo destaca a diversidade genética na predisposição ao câncer colorretal na Bahia, ressaltando a necessidade de triagem genética regional direcionada e estratégias de saúde personalizadas. A identificação de variantes patogênicas recorrentes sugere possível ancestralidade compartilhada entre os indivíduos, oferecendo subsídios para futuras políticas de aconselhamento genético e saúde pública.

**Palavras-chave:** Síndrome de Lynch, Câncer Colorretal, Câncer Colorretal não Polipoide Hereditário

## ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. Approximately 10% of CRC cases are linked to hereditary germline variants. Understanding regional genetic predispositions is crucial for developing personalized medicine strategies. This study aims to analyze pathogenic germline variants associated with polyposis and non-polyposis syndromes in individuals from Bahia, Brazil. A cross-sectional, observational study was conducted on 3,100 probands from a private laboratory in Salvador, Bahia, between August 2017 and February 2023. Probands underwent Next Generation Sequencing (NGS) targeting 37 genes. Variants classified as pathogenic (P) or probably pathogenic (PP) in 11 high/moderate penetrance genes were analyzed. Among the 3,100 probands, 97 (3.12%) had P/PP variants. Non-polyposis (Lynch) syndrome was observed in 50 cases (1.61%), predominantly involving MSH2 and MLH1 genes. Notably, a novel variant, MLH1 c.1127\_1130dup, was identified. This study highlights the genetic diversity in CRC predisposition in Bahia, emphasizing the need for targeted regional genetic screening and personalized healthcare strategies. Identifying recurrent pathogenic variants suggests possible shared ancestry among individuals, offering insights for future genetic counseling and public health policies.

**Keywords:** Lynch Syndrome, Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>Histórico</b>	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>Genes associados à Síndrome de <i>Lynch</i></b>	<b>11</b>
3.2.1	<i>MLH1</i>	11
3.2.2	<i>MSH2</i>	12
3.2.3	<i>MSH6</i>	12
3.2.4	<i>PMS2</i>	12
3.2.5	<i>EPCAM</i>	12
<b>3.3</b>	<b>Variações da Síndrome de <i>Lynch</i></b>	<b>12</b>
3.3.1	Síndrome de <i>Muir-Torre</i>	12
3.3.2	Síndrome de <i>Turcot</i>	13
3.3.3	Deficiência constitucional do <i>Mismatch Repair (CMMRD)</i>	13
<b>3.4</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>13</b>
<b>3.5</b>	<b>Prevalência</b>	<b>15</b>
<b>3.6</b>	<b>Prevenção e tratamento</b>	<b>15</b>
3.6.1	Colonoscopia	15
3.6.2	Cirurgia	16
3.6.3	Anti-inflamatórios não esteroidais	16
3.6.4	Vacina	16
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Local, duração e período do estudo</b>	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>População do estudo</b>	<b>18</b>
4.3.1	População alvo e acessível	18
4.3.2	Crterios de elegibilidade	18
4.3.3	Fonte de dados	19
4.3.4	Instrumento e procedimento de coleta de dados	19
<b>4.4</b>	<b>Variáveis do estudo</b>	<b>19</b>
<b>4.5</b>	<b>Plano de análise dos dados</b>	<b>19</b>
<b>4.6</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>

<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>
<b>APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de *Lynch*, também conhecida como câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC), confere um risco aumentado de Câncer Colorretal (CCR) e cânceres de endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, trato biliar, cérebro, pele, pâncreas e próstata. A prevalência na população mundial é estimada em 1:279 indivíduos,<sup>1</sup> ocorrendo em aproximadamente 3% dos casos de CCR e 10% dos casos em pacientes abaixo dos 50 anos.<sup>2</sup> No Brasil, em cada ano do triênio 2023-2025 estima-se que serão diagnosticados cerca de 46 mil casos novos de câncer colorretal, correspondendo a cerca de 10% do total de tumores diagnosticados no país. Observou-se também o aumento da incidência nas faixas etárias de 20 a 49 anos e de 50 a 69 anos, entre os anos 2000 e 2015.<sup>2</sup>

Essa síndrome está associada a variantes patogênicas germinativas em heterozigose nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e ou deleção em *EPCAM*, herança autossômica dominante. A maior parte dos portadores da Síndrome de *Lynch* herdaram a variante de um dos seus pais, no entanto a história familiar pode não estar presente em todos os casos por causa da penetrância incompleta, da variabilidade da idade de desenvolvimento da neoplasia, da diminuição do risco de câncer por cirurgias profiláticas e da morte precoce. Ademais, variantes patogênicas em *MLH1* e *MSH2* representam um risco muito mais alto de desenvolvimento de CCR em idade mais precoce do que *MSH6* e *PMS2*, o que justifica iniciar o rastreamento mais cedo.<sup>3</sup> Esses indivíduos também possuem risco aumentado de recorrência do CCR.<sup>4</sup>

O CCR é a terceira causa mais frequente de câncer e a segunda causa mais frequente de morte relacionada ao câncer no mundo.<sup>5</sup> A maior parte dos casos é considerada esporádica e não acontece devido a fatores hereditários. No entanto, 10% dos diagnósticos de câncer CCR ocorrem em indivíduos que carregam uma variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica que confere um risco aumentado de câncer.<sup>6</sup> Herdar genes mutados é nascer com um passo à frente para o desenvolvimento dessa doença. Além disso, nas últimas décadas tem se notado um aumento considerável de CCR em adultos jovens, reforçando a necessidade de identificação e o diagnóstico de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer.<sup>7</sup>

O aumento da expectativa de vida permitiu a expansão de pesquisas na perspectiva do câncer familiar, na área da genética médica, culminando no desenvolvimento de

critérios diagnósticos para síndromes hereditárias específicas. Nesse contexto, os painéis genéticos de risco hereditário ao câncer desempenham um papel crucial na identificação de mutações genéticas associadas a um maior risco de desenvolvimento de câncer, ajudando tanto na prevenção quanto no tratamento da doença.

Assim, com a finalidade de contribuir para área do conhecimento científico foi elaborado esse estudo que será guiado pela seguinte questão norteadora “Quais são as variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas identificadas em pacientes com Síndrome de *Lynch* na Bahia?”

## 2 OBJETIVO

Descrever as variantes patogênicas nos genes relacionados à Síndrome de *Lynch* identificadas nos pacientes testados na Bahia.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Histórico

Em 1913, Warthin, patologista norte-americano, publicou um heredograma com múltiplos relatos de casos de CCR na ausência de polipose, associado com casos de câncer gástrico e uterino, designando-o como “Família G”.<sup>5</sup> Em 1966, *Lynch* et al. relataram duas grandes famílias do Centro-Oeste dos Estados Unidos (Famílias N e M), cujos tumores eram notavelmente semelhantes à Família G de Warthin.<sup>6</sup>

Nesse contexto, o estudo das Famílias G, N e M, e centenas de famílias semelhantes ajudaram a definir as características cardinais da síndrome de *Lynch* que são padrão de herança autossômico dominante com desenvolvimento de CCR mais precoce do que na população em geral, idade média em portadores SL é de 45 anos enquanto na população geral é de 69 ano<sup>8</sup>. Esses tumores têm uma predileção por sítios proximais à flexura esplênica (70% dos casos) e possuem uma carcinogênese acelerada, pequenos adenomas podem se desenvolver em carcinomas mais rapidamente, dentro de 2 a 3 anos na SL em comparação com 8 a 10 anos na população geral.<sup>9</sup> Fora isso, confere alto risco de CCRs adicionais, 25–30% dos pacientes submetidos à cirurgia para um CCR associado a SL terão um segundo CCR primário dentro de 10 anos da ressecção cirúrgica se a cirurgia for menor que uma colectomia subtotal.<sup>10</sup> Na análise anatomopatológica, os CCRs associados à SL normalmente são pouco diferenciadas com excesso de características mucoides e de células de sinete, e um excesso significativo de linfócitos infiltrantes de tumor dentro do tumor.<sup>5</sup>

Além disso, a SL aumenta o risco de neoplasias em outros locais extracolônicos como endométrio (risco vitalício de 40–60% para portadoras do sexo feminino), ovário (risco vitalício de 12–15% para portadoras do sexo feminino), estômago (risco maior em famílias indígenas do Oriente, razão desconhecida no momento), intestino delgado, trato hepatobiliar, pâncreas, trato uroepitelial superior (carcinoma de células transicionais do ureter e pelve renal, especialmente em homens com tipo LS-MSH2), cérebro na variante da síndrome de *Turcot* do SL, adenomas sebáceos múltiplos, carcinomas sebáceos e ceratoacantomas na variante da síndrome de *Muir-Torre* do SL.<sup>1,7</sup>

Posteriormente, começou a era da genética molecular para SL com o trabalho de *Peltomäki et al.*, que por meio de uma busca em todo o genoma e análise de ligação

em grandes famílias informativas, identificou um locus de suscetibilidade ao câncer no cromossomo 2p.<sup>11</sup> Pouco depois, um segundo locus para SL foi identificado no cromossomo 3p por Lindblom na Suécia.<sup>12</sup> Concomitantemente, foi demonstrado que os tumores que ocorrem em pacientes com LS tinham uma alteração molecular característica, inicialmente chamada de "mutações somáticas onipresentes em sequências repetidas simples,<sup>13</sup> ou um fenótipo de "erro de replicação" <sup>14</sup> que são descritas como instabilidade de microssatélites (MSI).<sup>15,16</sup> Os microssatélites são sequências curtas de DNA repetidas em tandem de um a tetras pares de bases distribuídas por todo o genoma humano, tanto em regiões codificadoras quanto não codificadoras. Devido à sua estrutura repetida, os microssatélites são particularmente propensos a erros de replicação que normalmente são reparados pelo sistema *Mismatch Repair* (MMR).<sup>17</sup>

### **3.2 Genes associados à Síndrome de Lynch**

O reconhecimento de que o MSI é uma consequência do reparo defeituoso do erro de replicação do DNA ou da revisão de DNA pós-sintética contribuiu para a identificação dos dois primeiros genes associados à SL, *MSH2* e *MLH1*, em 2p e 3p, respectivamente.<sup>18</sup> Esses genes codificam proteínas envolvidas na identificação e reparo de erros de incompatibilidade de DNA.<sup>19–22</sup> A identificação de mutações da linha germinativa em *MLH1* e *MSH2* foi rapidamente seguida pela descoberta de outros genes humanos que codificam proteínas envolvidas no MMR. Os genes identificados até o momento incluem *MLH1*<sup>11,20,22</sup>, *MSH2*<sup>12,19,21</sup>, *MSH6*<sup>23</sup>, *PMS2*<sup>24</sup> e possivelmente *MLH3*.<sup>25,26</sup> Além disso, embora o *EPCAM* não seja um gene de reparo de incompatibilidade, as deleções recorrentes da linha germinativa da região 3' resultam no silenciamento do *MSH2* adjacente a jusante por hipermetilação mesmo sem mutação em *MSH2*.<sup>27</sup>

3.2.1 *MLH1*: variantes patogênicas em heterozigose em *MLH1* estão associadas ao maior risco de CRC, enquanto o risco de cânceres extracolônicos é menor do que para heterozigotos *MSH2*. *MLH1* também pode ser silenciado por epimutação constitucional (metilação do promotor *MLH1*). Neste caso, as evidências disponíveis sugerem que as epimutações constitucionais *MLH1* causam um fenótipo grave da síndrome de Lynch, incluindo idade jovem de início do câncer e alto risco de múltiplos tumores primários.<sup>28</sup>

3.2.2 *MSH2*: variantes patogênicas em heterozigose em *MSH2* está associada ao maior risco de cânceres extracolônicos. Variantes patogênicas de *MSH2* foram relatadas mais comumente do que uma variante patogênica nos outros três genes MMR em indivíduos com a variante *Muir-Torre* da síndrome de *Lynch*.<sup>29</sup>

3.2.3 *MSH6*: o CRC em indivíduos com uma variante patogênica *MSH6* pode ter início mais tardio e localização mais distal do que o CRC em indivíduos com uma variante patogênica em *MLH1* ou *MSH2*. Riscos ligeiramente menores para CRC e riscos para câncer endometrial semelhantes aos de heterozigotos *MSH2* foram relatados em indivíduos com uma variante patogênica *MSH6*. Cânceres associados a *MSH6* podem não ser detectados em testes MSI porque *MSH6* está preferencialmente envolvido no reparo de repetições de mononucleotídeos e marcadores mononucleotídeos não são incluídos em todos os painéis MSI.<sup>30</sup>

3.2.4 *PMS2*: variantes patogênicas em heterozigoses em *PMS2* estão associadas ao menor risco (22%) para qualquer câncer relacionado à síndrome de *Lynch*.<sup>31</sup> No entanto, embora o risco geral para CCR seja menor, a idade de início ainda pode ser precoce. Uma revisão de 234 indivíduos com uma variante patogênica da *PMS2* descobriu que 8% foram diagnosticados antes dos 30 anos.<sup>32</sup>

3.2.5 *EPCAM*: Deleções de *EPCAM* que resultam em silenciamento epigenético de *MSH2* estão associadas a um risco significativamente aumentado de CRC. Indivíduos com uma deleção de *EPCAM* geralmente têm CRC de início precoce e um risco cumulativo de CRC de até 75%. Comparados a indivíduos com uma variante patogênica de *MSH2*, indivíduos com uma deleção de *EPCAM* raramente desenvolvem tumores extra-gastrointestinais.<sup>33</sup>

### **3.3 Variações da Síndrome de Lynch**

3.3.1 Síndrome de *Muir-Torre*: é uma variante incomum da síndrome de *Lynch* que descreve indivíduos que apresentam a combinação de neoplasias sebáceas da pele e uma ou mais malignidades viscerais, comumente aquelas vistas na síndrome de *Lynch*. Os tipos de neoplasias sebáceas da pele descritos incluem adenomas sebáceos, epitelomas sebáceos, carcinomas sebáceos e ceratoacantomas.<sup>29</sup>

3.3.2 Síndrome de *Turcot*: é um termo histórico usado para descrever indivíduos que apresentam CCR ou um ou mais adenomas colorretais, além de tumores do sistema nervoso central. A síndrome de *Turcot* é geralmente causada por uma variante patogênica em um dos genes ou uma variante patogênica *APC*.<sup>34</sup>

3.3.3 Deficiência constitucional do *Mismatch Repair* (CMMRD): é uma síndrome rara de predisposição ao câncer infantil causada por variantes patogênicas bialélicas em *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*. Indivíduos afetados frequentemente têm CRC ou câncer do intestino delgado antes da segunda década de vida.<sup>35</sup> O fenótipo cutâneo em indivíduos afetados pode ser notavelmente semelhante ao observado na neurofibromatose tipo I, pois quase todos terão máculas café com leite.<sup>36</sup> Cânceres hematológicos e tumores cerebrais também foram relatados.<sup>37</sup>

### 3.4 Diagnóstico

Dessa forma, em 1991, um grupo colaborativo internacional de pesquisadores elaborou um conjunto de critérios, que ficaram conhecidos como Amsterdam Criteria (AC), para o diagnóstico de HNPCC<sup>2</sup> que posteriormente foram ampliados para englobar os tumores extracolônicos, Amsterdam Criteria II (AC-II).<sup>4</sup> Os critérios de Amsterdã II apresentam alta especificidade de até 98%<sup>38</sup>, porém, apresentam baixa sensibilidade, entre 27% e 42%.<sup>36,39</sup>

Nesse sentido, devido à necessidade de uma melhor compreensão das manifestações clínicas e histológicas do HNPCC, o National Cancer Institute sediou um workshop internacional sobre HNPCC em 1996, que levou ao desenvolvimento dos Critérios de Bethesda para a identificação de indivíduos com HNPCC que deveriam ser testados para MSI.<sup>3</sup> Posteriormente, em 2004, esses critérios foram revisados, conferindo maior sensibilidade (82–95%) em comparação com os critérios de Amsterdam, mas menor especificidade (77–93%).<sup>38</sup>

Este cenário demonstra que há pacientes que apresentam mutações nos genes MMR e que não atendem a tais critérios clínicos.<sup>39</sup> Há estudos que sugerem que a triagem usando esses critérios deixa passar até um quarto dos casos de SL, sendo a possível causa de muitos casos de LS não serem diagnosticados.<sup>40</sup> Assim como, existem pacientes que atendem aos critérios de Amsterdã e não apresentam mutações identificáveis nos genes MMR.<sup>36</sup>

Por essa razão, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) elaborou um guideline voltado para a avaliação genética/familiar de alto risco de câncer colorretal, endometrial e gástrico, incluindo a Síndrome de *Lynch*. Esse documento, em sua última versão, engloba os critérios de Amsterdam II e Bethesda e propõe um fluxo diagnóstico para SL.<sup>41</sup>

### Quadro 1: Critérios de Amsterdam

#### Amsterdam I

Ao menos 3 familiares devem ter câncer colorretal verificado histologicamente:

- Um deve ser parente de primeiro grau dos outros dois;
- Ao menos, duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
- Ao menos, um dos casos de câncer colorretal deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
- Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída;
- Os tumores devem ser verificados por exame patológico.

#### Amsterdam II

Ao menos três familiares devem ter um câncer associado com HNPCC (colorretal, endométrio, urotélio ou intestino delgado):

- Um deve ser parente de primeiro grau dos outros dois;
- Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
- Ao menos um dos casos de câncer associado ao HNPCC deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos;
- Polipose adenomatosa familiar deve ser excluída nos casos de câncer colorretal;
- Os tumores devem ser verificados por exame patológico.

Fonte: Adaptado <sup>42,43</sup>

### Quadro 2: Critérios de Bethesda Revisados

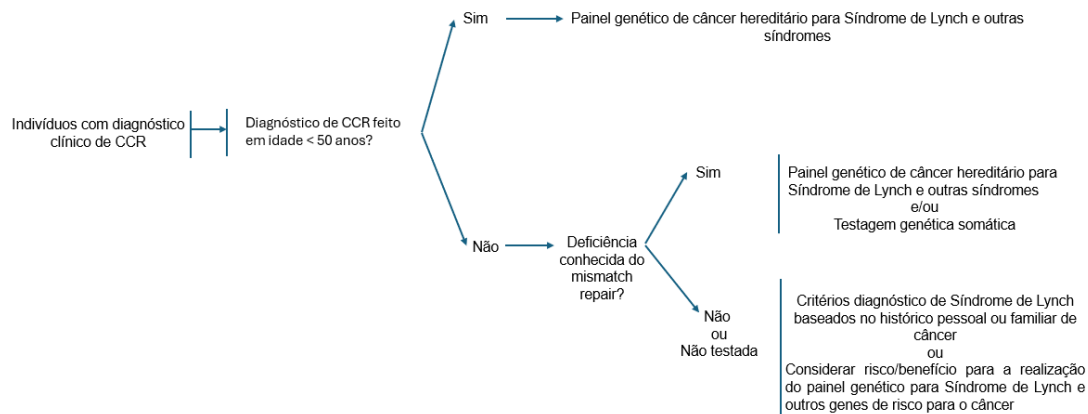
#### Critérios de Bethesda Revisados

Tumores de indivíduos devem ser avaliados para MSI nas seguintes situações:

1. Câncer colorretal diagnosticado em uma pessoa antes dos 50 anos;
2. Presença de um tumor sincrônico ou metacrônico colorretal ou de outro tipo associado à Síndrome de Lynch, sem levar em consideração a idade
3. Um caso de câncer colorretal com histologia positiva para MSI-H em uma pessoa antes dos 60 anos;
4. Câncer colorretal diagnosticado em uma pessoa que tenha um ou mais familiares de primeiro grau com um câncer associado à Síndrome de Lynch, sendo um dos casos diagnosticado antes dos 50 anos;
5. Câncer colorretal diagnosticado em uma pessoa que tenha dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com um cânceres associados à Síndrome de Lynch, sem levar em consideração a idade;

Fonte: Adaptado <sup>3</sup>

**Figura 1:** Fluxo diagnóstico proposto pela NCCN



Fonte: Adaptado <sup>41</sup>

### 3.5 Prevalência

Atualmente, estima-se que a SL é responsável, por aproximadamente 3% dos casos de CCR em uma escala mundial.<sup>6</sup> Proporção proposta pela coorte de *Hampel et al.* que analisou 500 tumores de indivíduos afetados por CCR não selecionados, entre eles 18 (3,6%) tinham SL. Quando esses resultados foram adicionados aos dados de 1.066 pacientes previamente estudados, toda a coorte do estudo (N = 1.566) mostrou 44 pacientes (2,8 %; intervalo de confiança (IC) de 95%, 2,1–3,8) manifestando LS, concluindo que aproximadamente 1 em cada 35 pacientes que manifestaram CCR tinham LS.<sup>6</sup> Também é necessário ressaltar que a SL só explica de 10 a 25% dos casos CCR familiares, presença de dois ou mais parentes de primeiro grau com CCR.

### 3.6 Prevenção e tratamento

#### 3.6.1 Colonoscopia

Estudos prospectivos com acompanhamento de longo prazo demonstraram que a avaliação colonoscópica frequente e precoce de indivíduos saudáveis com SL pode reduzir significativamente a incidência de CCR, a mortalidade associada ao CCR e a mortalidade geral, consolidando assim essa triagem como a principal intervenção preventiva na síndrome de Lynch.<sup>44</sup> Os guidelines da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica, da NCCN, do Colégio Americano de Gastroenterologia, entre outros recomendam consistentemente colonoscopias a cada 1 a 2 anos nesses casos.<sup>44–47</sup> Essas

diretrizes também concordam que a idade ideal para iniciar o rastreamento colonoscópico é de 20 a 25 anos. No entanto, o menor risco de CCR associado às variantes patogênicas nos genes *MSH6* e *PMS2* levam alguns especialistas a sugerirem que o início tardio das colonoscopias pode ser seguro neste subconjunto de indivíduos.<sup>48</sup>

### 3.6.2 Cirurgia

Em indivíduos com SL que desenvolveram CCR em estágio inicial, o risco de CCR metacrônico é de até 62% quando a abordagem de tratamento escolhida é ressecção segmentar do tumor índice.<sup>49</sup> Por isso, dados de registro prospectivos sugerem uma redução de até 31% desse risco para cada 10cm da ressecção colônica extensa, embora não haja com benefício de sobrevivência comprovado para uma cirurgia mais extensa.<sup>49</sup>

### 3.6.3 Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), particularmente a aspirina (ácido acetilsalicílico (AAS) que reduz a produção da prostaglandina E2, têm sido estudados intensivamente para a prevenção do câncer gastrointestinal. Sabe-se que a prostaglandina E2 impulsiona a formação de tumores intestinais, promovendo a proliferação de células-tronco e epiteliais intestinais pró-tumorigênicas e inibindo a vigilância imunológica e a interceptação imunológica de neoantígenos tumorais.<sup>50 51</sup> Nesse sentido, o estudo *Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Program 2* (CAPP2) sugere que o uso diário de 600mg de aspirina durante dois ou mais anos reduz a incidência de CCR (incidence rate ratio, 0.37; 95% CI, 0.18–0.78) e dos outros cânceres associados à SL (incidence rate ratio, 0.59; 95% CI, 0.39–0.90).<sup>52</sup> Desde então, a aspirina diária é considerada padrão na prevenção do câncer em indivíduos com SL, embora a dose ideal e a duração do uso ainda não estejam definidas.<sup>52</sup>

### 3.6.4 Vacina

Na Síndrome de *Lynch* a MSI ocasiona mutações *frameshift* recorrentes que dão origem a *frameshift peptides* (FSP). Por seus tumores acumularem um conjunto previsível de FSP, a SL está sendo usada como um modelo importante para estudar a vacinação imunopreventiva contra o câncer. Como demonstrado anteriormente em um ensaio clínico de fase I/II, a vacinação com neoantígenos FSP é segura, não tóxica e pode provocar resposta imune celular e humoral pronunciada em pacientes com CCR MSI em estágio avançado.<sup>53</sup> No entanto, ainda faltam evidências robustas sobre

o potencial preventivo das vacinas baseadas em FSP. Nesse contexto, um ensaio clínico em modelos de camundongo com SL demonstrou uma densidade significativamente elevada de células T CD4 e CD8 nos tumores dos camundongos vacinados em comparação com camundongos controle não vacinados, sendo a densidade de células T CD4 maior do que a de células T CD8.<sup>54</sup> Essa resposta imune retardou o desenvolvimento dos tumores e prolongou a sobrevivência do grupo intervenção, configurando a vacinação como uma estratégia promissora no manejo futuro de CCR.<sup>54</sup>

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo observacional de caráter descritivo

### **4.2 Local, duração e período do estudo**

Realizado no ambulatório docente-assistencial de Genética Médica após anuência de laboratório privado na cidade de Salvador/BA, que efetuou o painel genético de pacientes, no período de agosto de 2017 a fevereiro de 2023 e cedeu os dados genômicos dos pacientes para análise.

### **4.3 População do estudo**

#### **4.3.1 População alvo e acessível**

A população do estudo baseia-se em dados genômicos de indivíduos encaminhados por seus médicos assistentes pela suspeita clínica de Síndrome Hereditária ao Câncer. Esses indivíduos foram submetidos ao painel genético germinativo do tipo Sequenciamento de Nova Geração (NGS), englobando 37 genes, dentre eles 5 genes de alta ou moderada penetrância associados a câncer colorretal hereditário não-poliposo (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*). Dessa forma, trata-se de toda a população do banco em que estavam armazenados os dados de 3.100 indivíduos que realizaram o teste genético no período do estudo.

#### **4.3.2 Critérios de elegibilidade**

##### **Critérios de inclusão**

Foram incluídos dados genômicos dos indivíduos com variantes patogênicas na linhagem germinativa dos genes associados ao risco aumentado de desenvolvimento de Câncer Colorretal não-poliposo, que realizaram teste de painel genético germinativo e aceitaram fazer parte do estudo

##### **Critérios de exclusão**

Foram excluídos dados genômicos dos indivíduos com mutação familiar já identificada.

#### 4.3.3 Fonte de dados

O banco de dados foi utilizado a partir do software SOPHiA DDM™ que facilitou a coleta das variáveis empregadas no estudo sem comprometimento da identificação dos indivíduos participantes da pesquisa.

#### 4.3.4 Instrumento e procedimento de coleta de dados

Foi criada um formulário na planilha do Programa Excel (APÊNDICE 1) contendo: quantidade de pacientes, identificação da variante, gene, cromossomo, posição genômica, tipo de variante, transcrito, cDNA, proteína, consequência da codificação e classificação quanto a patogenicidade. Em seguida, foi verificada a veracidade e a patogenicidade das variantes, utilizando o banco de dados Clinical Variant Database (Clinvar) e ferramentas fornecidas pelo software SOPHiA DDM™.

### 4.4 Variáveis do estudo

As variáveis analisadas foram: Gene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), variante genética (nomeadas segundo critérios da *Human Genome Variation Society*) e classificação da variante.

### 4.5 Plano de análise dos dados

Os dados foram armazenados no software SOPHiA DDM™. Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e frequência relativa (%) para variáveis categóricas. Ademais, para a descrição das variáveis contínuas foram utilizadas média +/-, desvio padrão (DP).

### 4.6 Aspectos éticos

Esse estudo atendeu à Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EBMSP, através da Plataforma Brasil, cujo número do CAAE é: 75073223.6.0000.5544.

Número de aprovação: 6.459.434 (ANEXO A)

## 5 RESULTADOS

Dos 3.100 probandos, 50 (3,12%) indivíduos apresentaram variantes genéticas germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/PP) em algum dos 5 genes associados à Síndrome de *Lynch*. Nos 50 indivíduos foram encontradas 23 variantes P/PP nos genes estudados, associadas à HNPCC.

Em ordem decrescente de prevalência, *MSH2* (27 probandos), *MLH1*(12 probandos), *PMS2* (9 probandos) e *MSH6* (2 probandos). A variante patogênica mais frequentes foi c.187dupG, no gene *MSH2*, presente em 13 probandos (Tabela 1).

**Tabela 1** Variantes P/PP encontradas em genes associados a Síndrome de *Lynch*, Bahia / 2017-2023.

Gene	cDNA	Proteína	Probandos
<i>MLH1</i> / NM_000249	c.793C>T	p.(Arg265Cys)	1
	c.1772_1775del	p.(Asp591Valfs*24)	2
	c.350C>T	p.Thr117Met	1
	c.588+5G>C	-	7
	c.1127_1139dup	p.(Val378*)	1
<i>MSH2</i> / NM_000251	c.187dupG	p.(Val63Glyfs*19)	13
	c.1705_1706delGA	p.Glu569Ilefs*2	1
	c.2131C>T	p.(Arg711*)	4
	c.388_389del	p.(Gln130Valfs*2)	2
	c.1447G>T	p.(Glu483*)	1
	c.1444A>T	p.(Arg482*)	1
	c.1984C>T	p.(Gln662*)	1
	c.2005+2delT	-	1
	c.2006-1G>C	-	1
	c.645+1G>T	-	1
	c.1193del	p.(Ala398Glyfs*14)	1
<i>PMS2</i> / NM_000535	c.1687C>T	p.(Arg563*)	1
	c.1731_1732delinsAGT	p.(Arg578Valfs*3)	1
	c.631C>T	p.(Arg211*)	1
	c.2192_2196del	p.(Leu731Cysfs*3)	1
	c.137G>T	p.Ser46Ile	1
	c.1A>G	p.(Met1Val)	4
<i>MSH6</i> / NM_000179	c.1519dupA	p.(Arg507Lysfs*9)	2

Fonte: Dados dos próprios autores

Quanto aos tipos de mutação encontrados, em ordem decrescente de prevalência, *frameshift* (24 probandos), *nonsense* (9 probandos), *intronic* (7 probandos), *no-start* (4 probandos), *missense* (3 probandos), *splice\_donor\_indel* (1 probando), *splice\_aceptor\_1* (1 probando) e *splice\_donor\_+1* (1 probando).

**Tabela 2** Variantes P/PP encontradas em genes associados a Síndrome de *Lynch* com seus respectivos tipos de mutação, Bahia / 2017-2023.

Gene	cDNA	Tipo de mutação	Probandos
MLH1 / NM_000249	c.793C>T	<i>missense</i>	1
	c.1772_1775del	<i>frameshift</i>	2
	c.350C>T	<i>missense</i>	1
	c.588+5G>C	<i>intronic</i>	7
	c.1127_1139dup	<i>frameshift</i>	1
MSH2 / NM_000251	c.187dupG	<i>frameshift</i>	13
	c.1705_1706delGA	<i>frameshift</i>	1
	c.2131C>T	<i>nonsense</i>	4
	c.388_389del	<i>frameshift</i>	2
	c.1447G>T	<i>nonsense</i>	1
	c.1444A>T	<i>nonsense</i>	1
	c.1984C>T	<i>nonsense</i>	1
	c.2005+2delT	<i>splice_donor_indel</i>	1
	c.2006-1G>C	<i>splice_aceptor_-1</i>	1
	c.645+1G>T	<i>splice_donor_+1</i>	1
	c.1193del	<i>frameshift</i>	1
PMS2 / NM_000535	c.1687C>T	<i>nonsense</i>	1
	c.1731_1732delinsAGT	<i>frameshift</i>	1
	c.631C>T	<i>nonsense</i>	1
	c.2192_2196del	<i>frameshift</i>	1
	c.137G>T	<i>missense</i>	1
	c.1A>G	<i>no-start</i>	4
MSH6 / NM_000179	c.1519dupA	<i>frameshift</i>	2

Fonte: Dados dos próprios autores

Ademais foi identificada uma variante nova, ainda não descrita na literatura, c.1127\_1130dup, associada ao gene *MLH1* presente em um probando (Tabela 3).

**Tabela 3:** Variante P/PP, nunca descrita na literatura, encontrada em gene associado a Síndrome de Lynch, Bahia / 2017-2023.

Gene	cDNA	Proteína	Probandos
<i>MLH1</i> / NM_000249	c.1127_1139dup	p.(Val378*)	1

Fonte: Dados dos próprios autores

## 6 DISCUSSÃO

A Síndrome de *Lynch* confere predisposição ao CCR devido à perda do MMR do DNA e as mutações resultantes.<sup>55</sup> A maioria dos indivíduos afetados herda uma única variante de perda de função em um dos quatro genes do MMR (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*), seguida por um “segundo golpe” somático que inativa a cópia funcional restante.<sup>56</sup> Tradicionalmente, acreditava-se que portadores de qualquer variante patogênica em um dos genes MMR apresentavam risco aumentado de desenvolver uma série de diferentes neoplasias, principalmente câncer colorretal. No entanto, atualmente é amplamente aceito que seu risco e espectro de câncer variam consideravelmente dependendo do gene MMR afetado.

A prevalência da SL na amostra analisada foi 1 para 62 indivíduos, enquanto na população mundial a prevalência é estimada em 1:279 indivíduos.<sup>1</sup> A prevalência encontrada foi 339% maior. Além disso, na amostra analisada nesse estudo, foi observada uma maior prevalência de variantes patogênicas no gene *MSH2*, 27 probandos, mesmo com uma menor prevalência na população mundial de 1:2841 indivíduos.<sup>57</sup> A variante mais prevalente foi c.187dupG também nesse gene presente em 13 probandos.

Essas divergências se devem provavelmente ao fato de que os indivíduos que compõe foram submetidos ao painel genético germinativo do tipo NGS, foram encaminhados por suspeita clínica de Síndrome Hereditária ao Câncer. Associado ao dado que, no geral, as variantes patogênicas da linha germinativa nos genes *MLH1* e *MSH2* são responsáveis por 50% a 60% das famílias com SL.<sup>58</sup>

As variantes no gene *PMS2* são as mais frequentes, prevalência na população mundial de 1:714 indivíduos.<sup>57</sup> Estima-se que aproximadamente 5% das variantes patogênicas heterozigotas nesse gene estejam relacionadas com a SL.<sup>58</sup> No entanto, a frequência de alteração do gene *PMS2* provavelmente não traduz a realidade, não apenas devido à baixa penetrância de LS relacionada à *PMS2*, dificultando a detecção clínica, mas também devido a complicações na triagem molecular.<sup>59</sup> Visto que *PMS2* compartilha uma sequência homóloga com muitos pseudogenes, tanto nas regiões 5' quanto 3' e sofre frequentes rearranjos em sua parte 3' com o pseudogene *PMS2CL*, tornando a triagem de variantes particularmente difícil.<sup>60</sup>

Ademais, os portadores de variantes em *PMS2* têm um risco muito menor de desenvolver câncer em comparação com outros portadores do caminho MMR, embora o risco de câncer pareça variar amplamente entre os indivíduos afetados da mesma família.<sup>61</sup> A primeira grande coorte que analisou portadores de variantes no gene *PMS2* (55 pacientes-índice e 55 parentes) foi relatada por Senter et al. em 2008. Eles relataram um risco cumulativo de CCR aos 70 anos de 20% (intervalo de confiança (IC) de 95%: 11-34%) para portadores do sexo masculino e 15% (IC de 95%: 8-26%) para portadoras do sexo feminino.<sup>62</sup> Esses riscos são substancialmente menores do que aqueles relatados anteriormente para portadores de mutações em *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*, que variam de 25 a 75% até a idade de 70 anos para CCR.<sup>63</sup>

Não houve casos de variantes patogênicas no gene *EPCAM*. As deleções da linha germinativa desse gene, que não é um gene MMR, podem interromper a via MMR ao inativar o gene MMR adjacente *MSH2*, mesmo que o próprio *MSH2* não tenha sofrido mutação. Apenas grandes deleções que incluem o último exon do *EPCAM* são causadoras da SL.<sup>64</sup>

A maior parte das variantes encontradas na amostra foi do tipo *frameshift* (46%). Esse tipo de mutação surge quando erros de inserção ou exclusão em repetições de mononucleotídeos codificadores (microsatélites codificadores) alteram o padrão de leitura, produzindo tipicamente códons de parada prematuros e proteínas truncadas que abolem a função de *mismatch-repair*.<sup>65</sup>

Por outro lado, a literatura descreve as mutações do tipo *missense* como as mais prevalentes, correspondendo a 20% a 30% das variantes da SL e são particularmente difíceis de interpretar, visto que seus impactos funcionais podem variar muito.<sup>66</sup> Como a maioria das mutações é única, evidências anteriores para orientar sua classificação frequentemente não estão disponíveis. Conseqüentemente, variantes *missense* dos genes MMR não são facilmente classificadas como causais, mesmo quando observadas em um indivíduo com diagnóstico de câncer relevante. De fato, a imensa maioria das variantes *missense* do gene da síndrome de Lynch listadas no ClinVar (4.762/5.473, 87,0%) são consideradas "variantes de significância incerta" ou VUS e não podem ser usadas para orientar o diagnóstico e o tratamento.<sup>67</sup>

Além disso, foi encontrada uma variante, ainda não descrita na literatura, c.1127\_1130dup no gene *MLH1*, presente em um probando. Novas variantes da linha germinativa MMR ainda são descobertas rotineiramente: a triagem de coorte encontra novas variantes em uma pequena porcentagem de probandos e VUS em ~15–17%, enquanto relatos de famílias e casos continuam a adicionar variantes patogênicas recém-classificadas em *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. Em uma coorte brasileira de 60 probandos, variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em *MLH1* ou *MSH2* foram detectadas em 21 de 60 probandos (35%), com quatro novas variantes identificadas (todas em *MLH1*) nessa série.<sup>68</sup>

Este estudo apresenta como ponto forte o tamanho expressivo da amostra, composta por 3.100 indivíduos e o fato de todos os probandos incluídos serem casos novos, não englobando investigações familiares. Entretanto, algumas limitações devem ser reconhecidas: a amostra foi obtida por conveniência, a partir de encaminhamentos, e restrita a um único centro, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras populações. Também não houve cruzamento dos achados com dados clínicos que poderiam enriquecer a análise. Esses aspectos devem ser considerados na interpretação dos resultados.

Por fim, as perspectivas futuras para esse trabalho envolvem a ampliação do banco de dados e a associação com os dados clínicos, socioculturais e distribuição geográfica com o objetivo de promover a medicina personalizada baseada em evidências.

## 7 CONCLUSÃO

Esse estudo cumpriu com o seu objetivo que foi descrever as variantes patogênicas nos genes relacionados à Síndrome de *Lynch* identificadas nos pacientes testados na Bahia. Dessa forma, foi possível traçar o perfil de variantes encontradas na população baiana, podendo identificar que o gene mais acometido foi *MSH2*, totalizando 54% dos probandos, a variante mais prevalente foi c.187dupG também nesse gene, presente em 13 probandos e a maior parte das mutações foram do tipo *frameshift*, 46% dos casos. Também foi encontrada a variante nova: c.1127\_1130dup no gene *MLH1*, presente em um probando.

Trabalhos como esse impactam diretamente a saúde pública. Visto que a produção de dados personalizados do território baiano em relação ao perfil epidemiológico de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer, em especial a Síndrome de Lynch, facilitam a elaboração de políticas públicas mais direcionadas e assertivas e ações de educação dos médicos assistentes da região.

Assim, a identificação de variantes patogênicas recorrentes sugere possível ancestralidade compartilhada entre os indivíduos, oferecendo subsídios para futuras políticas de aconselhamento genético e saúde pública.

## REFERÊNCIAS

1. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008 Jul 15;123(2):444–9.
2. VASEN H, WATSON P, MECKLIN J, LYNCH H. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1453–6.
3. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18;96(4):261–8.
4. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991 May;34(5):424–5.
5. Scott Warthin A, Arbor A. HEREDITY WITH REFERENCE TO CARCINOMA AS SHOWN BY THE STUDY OF THE CASES EXAMINED IN THE PATHOLOGICAL 1895-1913 \* [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
6. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med*. 1966 Feb;117(2):206–12.
7. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009 Feb 23;75(2):141–9.
8. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Oct 15;19(10):1122–32.
9. Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 1;18(21 Suppl):19S-31S.
10. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, et al. Surveillance for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002 Dec;45(12):1588–94.
11. Peltomäki P, Aaltonen LA, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, et al. Genetic Mapping of a Locus Predisposing to Human Colorectal Cancer. *Science* (1979). 1993 May 7;260(5109):810–2.
12. Lindblom A, Tannergård P, Werelius B, Nordenskjöld M. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. *Nat Genet*. 1993 Nov;5(3):279–82.

13. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993 Jun;363(6429):558–61.
14. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, et al. Clues to the Pathogenesis of Familial Colorectal Cancer. *Science* (1979). 1993 May 7;260(5109):812–6.
15. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite Instability in Cancer of the Proximal Colon. *Science* (1979). 1993 May 7;260(5109):816–9.
16. de la Chapelle A. Microsatellite Instability. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 17;349(3):209–10.
17. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Mar 9;7(3):153–62.
18. Strand M, Prolla TA, Liskay RM, Petes TD. Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. *Nature*. 1993 Sep 16;365(6443):274–6.
19. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993 Dec;75(5):1027–38.
20. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH 1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 1994 Mar;368(6468):258–61.
21. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993 Dec;75(6):1215–25.
22. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a *mutL* Homolog in Hereditary Colon Cancer. *Science* (1979). 1994 Mar 18;263(5153):1625–9.
23. Hendriks YMC, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):17–25.
24. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two P/WS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*. 1994 Sep;371(6492):75–80.
25. Wu Y, Berends MJW, Sijmons RH, Mensink RGJ, Verlind E, Kooi KA, et al. A role for MLH3 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet*. 2001 Oct;29(2):137–8.

26. Hienonen T, Laiho P, Salovaara R, Mecklin J, Järvinen H, Sistonen P, et al. Little evidence for involvement of *MLH3* in colorectal cancer predisposition. *Int J Cancer*. 2003 Aug 20;106(2):292–6.
27. Kuiper RP, Vissers LELM, Venkatachalam R, Bodmer D, Hoenselaar E, Goossens M, et al. Recurrence and variability of germline *EPCAM* deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2011 Apr;32(4):407–14.
28. Pinto D, Pinto C, Guerra J, Pinheiro M, Santos R, Vedeld HM, et al. Contribution of *MLH1* constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor *MLH1* downregulation. *Cancer Med*. 2018 Feb 17;7(2):433–44.
29. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):558–66.
30. You JF, Buhard O, Ligtenberg MJL, Kets CM, Niessen RC, Hofstra RMW, et al. Tumours with loss of MSH6 expression are MSI-H when screened with a pentaplex of five mononucleotide repeats. *Br J Cancer*. 2010 Dec 16;103(12):1840–5.
31. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in Medicine*. 2020 Jan;22(1):15–25.
32. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, Boland CR, Plon SE, Clendenning M, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genetics in Medicine*. 2016 Jan;18(1):13–9.
33. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in *EPCAM* deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):49–55.
34. Khattab A, Monga DK. Turcot Syndrome. 2025.
35. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet*. 2014 Jun;51(6):355–65.
36. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and Survival of Carriers of Mutations in DNA Mismatch-Repair Genes in Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun 29;354(26):2751–63.
37. Wimmer K, Etzler J. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet*. 2008 Sep 18;124(2):105–22.

38. Leclerc J, Vermaut C, Buisine MP. Diagnosis of Lynch Syndrome and Strategies to Distinguish Lynch-Related Tumors from Sporadic MSI/dMMR Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 26;13(3):467.
39. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555–65.
40. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Dec 10;26(35):5783–8.
41. Hodan R, Gupta S, Weiss JM, Axell L, Burke CA, Chen LM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024 Dec;22(10):695–711.
42. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991 May;34(5):424–5.
43. VASEN H, WATSON P, MECKLIN J, LYNCH H. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1453–6.
44. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan–Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000 May;118(5):829–34.
45. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Feb;110(2):223–62.
46. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2013 Oct;24:vi73–80.
47. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Jan 10;33(2):209–17.
48. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017 Mar;66(3):464–72.

49. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011 Jul 1;60(7):950–7.
50. Wang D, DuBois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Mar 19;10(3):181–93.
51. Roulis M, Kaklamanos A, Scherthanner M, Bielecki P, Zhao J, Kaffe E, et al. Paracrine orchestration of intestinal tumorigenesis by a mesenchymal niche. *Nature*. 2020 Apr 23;580(7804):524–9.
52. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011 Dec;378(9809):2081–7.
53. Kloor M, Reuschenbach M, Pauligk C, Karbach J, Rafiyan MR, Al-Batran SE, et al. A Frameshift Peptide Neoantigen-Based Vaccine for Mismatch Repair-Deficient Cancers: A Phase I/IIa Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*. 2020 Sep 1;26(17):4503–10.
54. Gebert J, Gelincik O, Oezcan-Wahlbrink M, Marshall JD, Hernandez-Sanchez A, Urban K, et al. Recurrent Frameshift Neoantigen Vaccine Elicits Protective Immunity With Reduced Tumor Burden and Improved Overall Survival in a Lynch Syndrome Mouse Model. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1288-1302.e13.
55. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family “G” revisited: 1895-1970. *Cancer*. 1971 Jun;27(6):1505–11.
56. Papadopoulos N, Nicolaidis NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a *mutL* Homolog in Hereditary Colon Cancer. *Science* (1979). 1994 Mar 18;263(5153):1625–9.
57. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017 Mar 1;26(3):404–12.
58. Peltomäki P, Vasen H. Mutations Associated with HNPCC Predisposition — Update of ICG-HNPCC/INSiGHT Mutation Database. *Dis Markers*. 2004 Jan 21;20(4–5):269–76.
59. Wang Q, Leclerc J, Bougeard G, Olschwang S, Vasseur S, Cassinari K, et al. Characterisation of heterozygous *PMS2* variants in French patients with Lynch syndrome. *J Med Genet*. 2020 Jul;57(7):487–99.
60. Niessen RC, Kleibeuker JH, Jager POJ, Sijmons RH, Hofstra RMW. Getting rid of the *PMS2* pseudogenes: mission impossible? *Hum Mutat*. 2007 Apr;28(4):414–414.
61. Andini KD, Nielsen M, Suerink M, Helderma NC, Koornstra JJ, Ahadova A, et al. *PMS2*-associated Lynch syndrome: Past, present and future. *Front Oncol*. 2023 Feb 21;13.

62. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The Clinical Phenotype of Lynch Syndrome Due to Germ-Line PMS2 Mutations. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):419-428.e1.
63. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuis ME, Bernstein I, et al. Lynch Syndrome Caused by Germline *PMS2* Mutations: Delineating the Cancer Risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Feb 1;33(4):319–25.
64. Arnold AM, Morak M, Benet-Pagès A, Laner A, Frishman D, Holinski-Feder E. Targeted deep-intronic sequencing in a cohort of unexplained cases of suspected Lynch syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2020 May 10;28(5):597–608.
65. Song Y, Wei L, Baxter SS, Somerville B, Loomans-Kropp H, Sanders C, et al. Abstract 1445: Emergence of frameshift mutations during tumorigenesis in VCMsh2 mouse model of Lynch syndrome. *Cancer Res*. 2024 Mar 22;84(6\_Supplement):1445–1445.
66. Thompson BA, Spurdle AB, Plazzer JP, Greenblatt MS, Akagi K, Al-Mulla F, et al. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database. *Nat Genet*. 2014 Feb 22;46(2):107–15.
67. Jia X, Burugula BB, Chen V, Lemons RM, Jayakody S, Maksutova M, et al. Massively parallel functional testing of MSH2 missense variants conferring Lynch syndrome risk. *Am J Hum Genet*. 2021 Jan 7;108(1):163–75.
68. Schneider NB, Pastor T, Paula AE de, Achatz MI, Santos ÂR dos, Vianna FSL, et al. Germline *<scp>MLH</scp> 1*, *<scp>MSH</scp> 2* and *<scp>MSH</scp> 6* variants in Brazilian patients with colorectal cancer and clinical features suggestive of Lynch Syndrome. *Cancer Med*. 2018 May 25;7(5):2078–88.

## APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Método para coleta e organização das variáveis genéticas relacionadas às síndromes poliposas, a partir do banco de dados do software SOPHiA DDM™.

Variável/ Descrição	-
Cromossomo e posição genômica/ Localização da mutação no genoma	-
Gene/ Nome do gene analisado (ex: <i>APC</i> , <i>MUTYH</i> etc.)	-
Transcrito/ RefSeq do transcrito utilizado como referência	-
Variante cDNA/ Representação da mutação no DNA complementar	-
Variação proteica/ Consequência da mutação na proteína (ex: p.Arg213*)	-
Tipo da variante/ Missense, nonsense, deleção, duplicação, etc.	-
Classificação da variante (ACMG)/ Patogênica (P), provavelmente patogênica (PP), etc.	-
Nº de pacientes com a variante/ Quantidade de indivíduos que apresentaram a mesma mutação	-

Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados obtidos via SOPHiA DDM™, 2023.

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Características tumorais e as variantes germinativas de pacientes com câncer hereditário na Bahia

**Pesquisador:** CRISTINA SALLES

**Área Temática:** Genética Humana:

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

**Versão:** 1

**CAAE:** 75073223.6.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.459.434

#### Apresentação do Projeto:

O câncer pode ser descrito como um crescimento celular anormal originado por uma célula que sofre diversas mutações, as quais lhe conferem as marcas registradas do câncer – características comuns às células neoplásicas, como a evasão ao sistema imune, a angiogênese sustentada e a autossuficiência nos sinais de crescimento. Essas marcas encontradas nas células tumorais são responsáveis pela alta capacidade de replicação celular e pela resistência aos mecanismos de defesa e antitumorais do organismo. Em 2020, estima-se que houve cerca de 19 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes relacionadas à doença, sendo o continente americano responsável por 20,9% da incidência e 14,2% da mortalidade global. A patologia é a segunda maior causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Na população feminina, o Câncer de Mama é o de maior incidência, estimado em 73 mil (30,1%) casos, seguido do Câncer de Cólon e Reto, com 23 mil (9,7%) casos novos estimados. Entre os homens, o Câncer de Próstata será o mais incidente, com 71 mil (30%) casos novos e, em seguida, o Câncer de Cólon e Reto, com quase 22 mil (9,2%) casos. O câncer é uma doença genômica, visto que é resultado de mutações cumulativas no DNA de uma célula normal. A carcinogênese pode envolver centenas de genes e está relacionada, principalmente aos proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA. A maioria dessas mutações são somáticas, o que significa que

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)2101-1921

**CEP:** 40.285-001

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

ocorrem ao acaso ao longo da vida e estão presentes apenas nas células tumorais, não sendo relacionadas à hereditariedade. Porém, existem, também, as mutações germinativas, que são herdadas verticalmente, ou seja, passadas de pais para filhos, e causam as síndromes de predisposição hereditária ao câncer. O descobrimento e esclarecimento dessas síndromes e dos genes que as causam permitiu uma melhor compreensão do desenvolvimento do câncer, assim como melhoria de desfechos clínicos, por meio da prevenção através de mudança de hábitos e padrões de rastreio, terapias específicas e indicações de cirurgias profiláticas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Primário:

Descrever as características tumorais, familiares e as variantes genéticas germinativas patogênicas causadoras de câncer hereditário em pacientes do estado da Bahia.

Secundários:

Estimar o impacto da avaliação clínica na suspeição de casos de cânceres hereditários pelos médicos assistentes (oncologistas, mastologistas, geneticistas).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores informam:

**Riscos:** O principal risco seria o vazamento de informações que permitam a identificação dos indivíduos da amostra. Com relação ao vazamento das informações dos pacientes, a equipe tomará todas as precauções para minimizar este risco, garantindo que o sigilo dos dados do paciente bem como seu anonimato serão resguardados em todas as etapas e após término do estudo. Todas as informações prestadas serão tratadas com alto rigor de confidencialidade e permanecerão compiladas em um banco de dados protegido por senha cujo acesso somente será permitido a equipe de pesquisa. Os dados analisados também já estarão dissociados da identificação dos indivíduos no momento da sua coleta.

**Benefícios:** Conhecer o perfil das variantes genéticas na população Baiana que estão sabidamente associadas ao aumento de risco de desenvolvimento de câncer, o que possibilita a tomada de medidas populacionais de redução de risco e desenvolvimento de métodos eficazes de rastreio para detecção precoce do principais tumores hereditários.

**Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):** Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE e

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)2101-1921 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

justificam que, o termo de consentimento informado anexado na submissão ao CEP não faz parte do projeto de pesquisa. O documento em questão é utilizado pela instituição parceira (Laboratório que assinou o termo de anuência anexado ao projeto) no momento da assistência aos pacientes, imediatamente antes da coleta dos dados e da amostra biológica. Reiteramos a nossa solicitação de dispensa de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), pois o estudo trata-se de uma revisão de laudos já emitidos pela instituição parceira à pacientes oncológicos cuja identificação já está inacessível aos pesquisadores. Portanto, acreditamos que a necessidade do TCLE trará mais riscos do que benefícios, pois haveria a necessidade de quebra de sigilo da identificação dos indivíduos que possuem diagnóstico de doença oncológica. Seguindo o princípio da não maleficência, o nosso contato muitos meses após a liberação do exame traria malefícios aos pacientes oncológicos, além do fato de que muitos deles já faleceram, e o contato com a família do ente falecido também seria prejudicial.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

##### **Metodologia:**

Desenho de pesquisa: Estudo de Corte transversal – observacional analítico.

Local: Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular em Salvador, Bahia.

População: pacientes que realizaram painel genético para câncer hereditário (sequenciamento de nova geração de 37 genes, mediante preenchimento de protocolo clínico e assinatura do termo de consentimento informado utilizado para fins laboratoriais) no período de agosto de 2017 a maio de 2023.

Amostra: n=3100 amostra de conveniência. Os dados coletados serão oriundos de todos os pacientes que realizaram os testes genéticos no período citado.

**Critério de Inclusão:** resultado de exames de indivíduos com síndrome de câncer de mama e ovário hereditário que foram referenciados para avaliação genética a partir de avaliação clínica de seus médicos assistentes (oncologistas, mastologistas e ginecologistas) do estado da Bahia;

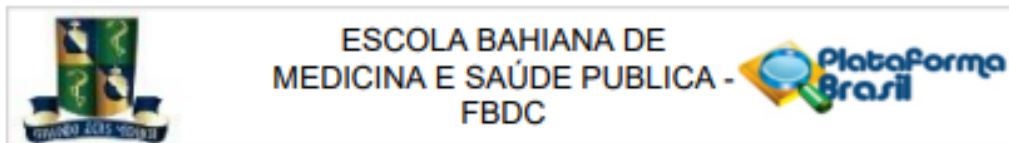
Indivíduos que autorizaram o uso dos dados mediante assinatura do TCI no laboratório privado no momento da coleta dos testes genéticos.

**Critério de Exclusão:** Pacientes com mutação familiar já identificada.;

Indivíduos que não autorizaram o uso dos dados mediante assinatura do TCI no laboratório privado no momento da coleta dos testes genéticos.

##### **Desenvolvimento**

<b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	<b>CEP:</b> 40.285-001
<b>Bairro:</b> BROTAS	
<b>UF:</b> BA <b>Município:</b> SALVADOR	
<b>Telefone:</b> (71)2101-1921	<b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

Os pacientes foram encaminhados para a realização do referido teste por seus respectivos médicos assistentes devido a suspeita clínica de uma Síndrome de Predisposição ao Câncer. Foi realizado sequenciamento de nova geração (NGS) em fragmentos de 100-150 pb (paired-end) obtidos por captura de alvos enriquecidos de 37 genes nucleares do genoma humano. Os dados foram obtidos dos registros em base de dados do laboratório. As variáveis de pesquisa serão: Gene: categórica, politômica. • Variante genética: categórica, politômica. • Classificação da variante: categórica, politômica. • Sexo: categórica, dicotômica. • Idade: quantitativa, descontinua. • História familiar: categórica e dicotômica. • Procedência: categórica, politômica. • Ancestralidade: categórica, politômica. • Diagnóstico: categórica, politômica. • Tipo histológico de câncer: categórica, politômica. Após a divisão em grupos serão realizadas análises descritivas e aplicação de testes estatísticos específicos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- \* Folha de rosto: adequadamente apresentada, assinada por pesquisador responsável e responsável institucional da EBMSP;
- \* Termo de anuência: apresenta anuência da Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação Stricto Sensu da EBMSP; anuência da instituição coparticipante DNA Centro Laboratorial de Genética e Imunologia Molecular LTDA;
- \* Cronograma: coleta de dados prevista para 01/12/2023 a 01/03/2024. Referem envio de relatório ao CEP;
- \* TCLE: solicita dispensa e justificam que estudo trata-se de uma revisão de laudos já emitidos pela instituição parceira à pacientes oncológicos cuja identificação já está inacessível aos pesquisadores;
- \* Orçamento descrito na PB: R\$ 8.500,00 (orçamento anexo R\$9.000,00). Financiamento próprio.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise bioética desse protocolo de pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do CNS/MS e documentos afins, indicamos aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)2101-1921 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1944949.pdf	18/10/2023 10:40:44		Aceito
Outros	Carta_do_pesquisador_ao_CEP_assinado.pdf	18/10/2023 10:39:30	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_ESCOLA_BAHIANA_DE_MEDICINA.pdf	12/09/2023 15:34:27	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA_PESQUISADOR_E_INSTITUICAO.pdf	12/09/2023 15:18:45	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_COMPLETO.pdf	18/08/2023 14:09:01	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
Orçamento	orcamento_detalhado.xlsx	18/08/2023 14:08:44	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
Outros	FORMULARIO_CLINICO_PROTOCOLO.pdf	18/08/2023 12:55:49	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_INFORMADO_TCI.pdf	18/08/2023 12:54:57	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito
Declaração de concordância	TERMO_DE_ANUENCIA_DE_INSTITUICAO_PARCEIRA.pdf	18/08/2023 12:54:42	DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL	Aceito

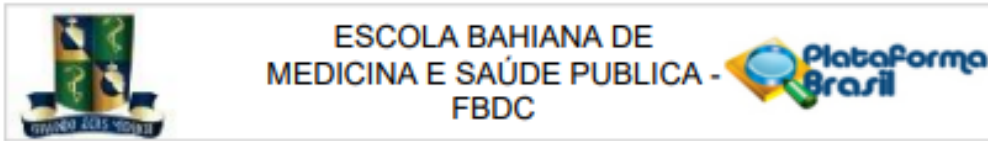
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)2101-1921 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

SALVADOR, 25 de Outubro de 2023

---

**Assinado por:**  
**Noilton Jorge Dias**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.285-001  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br