



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO PARÁ
PRÓ REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

MARIANA ROCHA BOHNE
YASMIN DE FARIAS KHAYAT

**IMPACTO CLÍNICO E PROGNÓSTICO DAS MODIFICAÇÕES NO SISTEMA TNM
DO *AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER* OITAVA EDIÇÃO EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

BELÉM-PARÁ

2019

MARIANA ROCHA BOHNE
YASMIN DE FARIAS KHAYAT

**IMPACTO CLÍNICO E PROGNÓSTICO DAS MODIFICAÇÕES NO SISTEMA TNM
DO *AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER* OITAVA EDIÇÃO EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Centro Universitário do Estado do Pará,
como requisito parcial para conclusão do curso
de graduação em Medicina.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Cynthia Mara Brito Lins
Pereira

Co-orientador: Prof. Dr. André Salim Khayat.

BELÉM-PARÁ

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do Cesupa, Belém – PA

Bohne, Mariana Rocha.

Impacto clínico e prognóstico das modificações no sistema TNM do *American Joint Committee for Cancer* oitava edição em pacientes com câncer de mama / Mariana Rocha Bohne, Yasmin de Farias Khayat; orientadora Cynthia Mara Brito Lins Pereira, coorientador André Salim Khayat. – 2019.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2019.

1. Mamas – Doenças. 2. Mamas – Câncer - Diagnóstico. I. Khayat, Yasmin de Farias. II. Pereira, Cynthia Mara Brito Lins, orient. III. Khayat, André Salim, coorient. IV. Título.

CDD 23ª ed. 616.99449

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por me permitir estar realizando um sonho, através da minha fé eu pude me agarrar no plano por Ele traçado em minha vida e, espero poder ser instrumento de sua vontade e de seu amor.

Aos meus amados pais, Carlos e Kátia, que sempre estiveram ao meu lado me apoiando, consolando em momentos difíceis, me ajudando a persistir e levantar a cada barreira enfrentada e, principalmente, sonhando junto comigo. Vocês são a minha maior inspiração, exemplo de trabalho, honestidade e humildade. Obrigada por todos os ensinamentos e por acreditarem em mim. À vocês todo o meu amor e gratidão.

Ao meu irmão, Carlos, meu companheiro e grande amigo. Obrigada por estar ao meu lado em toda a minha jornada. Por me apoiar em todos os meus planos, por vibrar as minhas vitórias e, estar presente em todas. Mano que a nossa fraternidade e amizade se torne cada vez mais sólida a cada dia que passe.

Agradeço também a minha melhor amiga e dupla de TCC. Amiga, com você compartilhei dos momentos mais felizes até os mais difíceis, sempre juntas, uma amizade que com certeza levarei para o resto da vida. Desde o colégio, cursinho e faculdade, compartilhamos o nosso sonho, lutamos juntas e conseguimos. Muito obrigada por alegrar meus dias.

Ao meu namorado, Heitor, por ser tão solícito e disposto a facilitar meus dias, muito obrigada por estar sempre ao meu lado, torcendo por minhas conquistas e, participando ativamente delas. Obrigada por ser ombro amigo nos momentos de consolo e ser o sorriso mais contagiante nos momentos que preciso.

Agradeço à nossa orientadora, Dra. Cynthia Lins e ao nosso co-orientador Dr. André khayat, por todos os conselhos e tempo despendido em prol deste trabalho. Vocês são exemplos de profissionais dedicados e que amam o que fazem. Obrigada por tudo.

À todos os meus amigos e colegas de curso, por fazerem dos meus dias mais alegres, por trilharem comigo este caminho. Sempre com muito bom humor, um conseguiu levantar o outro. Tenho certeza que todos vão ser grandes profissionais.

Aos meus familiares, muito obrigada por estarem, mesmo que de longe torcendo por mim. Vocês estão presentes em todos os momentos da minha vida em meu coração.

A todos os professores e funcionários CESUPA, por serem tão solícitos e transmitir alegria e amor por suas profissões.

Mariana Rocha Bohne

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me permitido viver esse sonho, e por ter me dado força e determinação para que eu chegasse até aqui. Sem Ele, nada seria possível.

Aos meus pais, Ely e Alessandra (RAINHA, minha inspiração), que não mediram esforços para me proporcionar sempre o melhor durante toda a minha vida, e em especial durante todo o curso, principalmente esse ano, meu último ano de curso e o ano em que enfrentamos juntos nossa maior batalha. Obrigada pela colaboração, preocupação e por SEMPRE me apoiarem e acreditarem em mim. Vocês são meu maior exemplo, amo muito vocês! Não tenho palavras para demonstrar o quanto sou grata por tê-los como pais.

Aos meus irmãos Ely e Naomy, que sempre estiveram ao meu lado, em todos os momentos. Ao meu irmão, meu muito obrigada por toda ajuda durante todos esses anos.

Dedico este momento em especial a minha irmã, minha melhor amiga que este ano travou a maior batalha de sua vida, e a agradeço por me mostrar que não existem obstáculos grandes o suficiente que não podemos superar. Fez esse projeto ter um significado ainda mais especial, esse momento é nosso!

Agradeço também aos meus avós. A minha vó Olga que infelizmente não está mais aqui fisicamente, mas que sempre vai estar comigo. A minha avó Gilda e ao meu avô Edison (Edão), por toda o apoio e por serem meus fiadores, agradeço imensamente por se disponibilizarem todo semestre a ir ao banco comigo, esperar horas e assinar mil papéis, e sempre me levar para almoçar depois da missão. Muito obrigada!

A toda a minha família, que mesmo de longe sempre torceram por mim. Em especial, ao meu tio André, nosso co-orientador e incentivador, muito obrigada por todo o conhecimento compartilhado e ensinamentos durante todos esses anos. Obrigada por acreditar em mim, e por me ajudar sempre. E que mesmo sendo muito requisitado, sempre arranjou um tempo para orientar.

A nossa orientadora Dra. Cynthia Lins, agradeço por toda paciência, ensinamentos, orientação e dedicação, não só a este projeto como a todos nós durante o curso, como nossa querida professora.

A todos os meus amigos e colegas de curso, em especial as minhas amigas e confidentes, Amanda, Thamiris, Lorena, Lara, Letícia, Mariana por toda a ajuda durante o curso, e por terem compartilhado comigo muitos momentos especiais. Amo vocês! Nossa amizade é para toda a vida.

Ao meu namorado, Gabriel, meu companheiro e melhor amigo. Obrigada por todo apoio, compreensão, ajuda e em especial por ter o dom de amenizar minhas angústias e me confortar como ninguém. Obrigada por sempre se esforçar em estar presente (mesmo com o pouco tempo livre) e por ser meu parceiro também nos estudos, um dos meus maiores incentivadores, te amo!

Por fim, agradeço imensamente à minha dupla-irmã, Mariana, que está comigo desde o colégio. Juntas estudamos para o vestibular, juntas passamos em medicina, e juntas nos aturamos por todos esses anos! Foram muitas missões, muitas noites viradas estudando, que só foram possíveis porque sempre estivemos juntas. Hoje fechamos um ciclo muito especial, e só tenho a te agradecer por toda a amizade, te amo amiga!

Com amor, Yasmin Khayat.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama está em quinto lugar como causa de morte por câncer na população mundial. No Brasil, esta neoplasia é a primeira em prevalência no público feminino, sem considerar o câncer de pele não melanoma. Entretanto, com os avanços nos tratamentos e maior conhecimento acerca das características biológicas do câncer de mama, houve grande redução nas taxas de mortalidade e maior sobrevida nos pacientes com doença metastática. O American Joint Committee for Cancer (AJCC) sistema de estadiamento do câncer é uma ferramenta de prognóstico da doença. O AJCC instituiu sua forma de estadiar baseada em informações anatômicas do tumor primário (“T”), linfonodos regionais (“N”) e metástases (“M”). Os fatores biológicos, como grau tumoral, positividade do receptor de estrogênio (ER), HER2 e receptor de progesterona (PR), foram incluídos na Oitava edição do manual, implementada em 2018. **Objetivo:** Este trabalho visou analisar o impacto gerado pela atualização do sistema de estadiamento TNM/AJCC (oitava edição) e elucidar a importância na inclusão dos fatores biológicos e demais modificações do novo sistema para melhor abordagem médica. **Método:** Foi realizado um estudo retrospectivo, analítico, transversal e documental de abordagem qualitativa, no qual foram avaliados pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Ophir Loyola no ano de 2018, tendo sido submetidos previamente ao estadiamento de câncer TNM da American Joint Committee on Câncer (AJCC) sétima edição, para que fosse possível reclassificá-los de acordo com o estadiamento prognóstico da oitava edição deste manual. Foram analisados dados sociodemográficos, histórico hormonal e reprodutivo, fatores de risco relacionados ao câncer, características anatomopatológicas, fatores biológicos e subtipo molecular dos tumores. **Conclusão:** Foi encontrado mudanças no estágio dos pacientes com câncer de mama avaliados após a reclassificação com a oitava edição do sistema TNM/AJCC, de forma que, houve um impacto positivo deste sistema no direcionamento prognóstico, gerando uma melhor seleção terapêutica.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama, Estadiamento de Neoplasias, Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is in fifth place as the cause of cancer death in the world population. In Brazil, this neoplasm is a first in the female public, without considering non-melanoma skin cancer. However, with the objective of conducting early research on the biological causes of breast cancer, there was a great reduction in mortality rates and greater survival in patients with metastatic disease. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) is a state cancer system that enables disease progression. The AJCC instituted its history form based on anatomical information of the primary tumor ("T"), regional lymph nodes ("N") and metastases ("M"). Biological factors, tumor grade, estrogen receptor (ER) positivity, HER2 and progesterone receptor (PR), were included in the eighth edition of the manual, implemented in 2018.

Aim: This work aimed to analyze the impact generated by the update of the TNM / AJCC staging system (eighth edition) and to elucidate the importance of including the biological factors and other modifications of the new system for a better medical approach.

Method: A retrospective, analytical, cross-sectional, and documentary study of a qualitative approach in which patients with breast cancer were submitted to Ophir Loyola Hospital in 2018, having undergone the cancer staging of the TNM of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) seventh edition, so that it could be reclassified according to the prognostic status of the eighth edition of this manual. Socio-demographic data, hormonal and reproductive histories, risk factors related to cancer, anatomopathological characteristics, biological factors and molecular subtype of the tumors were considered.

Conclusion: Changes in the stage of the breast cancer patients evaluated after the reclassification with the eighth edition of the TNM / AJCC system were found, so that there was a positive impact of this system on the prognostic targeting, generating a better therapeutic selection.

Keywords: Breast Neoplasms, Neoplasm Staging Prognosis.

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 METODOLOGIA.....	16
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	16
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	16
3.3 AMBIENTE DA COLETA.....	16
3.4 PROCEDIMENTO E INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	16
3.5 AMOSTRA	17
3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO	17
3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	17
3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	18
3.9 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS	18
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO.....	29
6 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	36
ANEXO A Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa- CESUPA.....	40
ANEXO B - Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa- Hospital Ophir Loyola	43

1 INTRODUÇÃO

Segundo o GLOBOCAN, o câncer de mama é a 5ª causa de morte por câncer na população em geral mundialmente (552.000 mortes). Esta doença é a maior causa de morte por câncer no sexo feminino em regiões mais desenvolvidas e a segunda maior em localidades desenvolvidas¹.

No Brasil, o câncer de mama é o primeiro entre as neoplasias malignas mais prevalentes em mulheres, sem considerar o câncer de pele não melanoma. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para cada ano do biênio 2018-2019, são de 59.700 novos casos de câncer de mama. Além disso, levando em conta o número de indivíduos acometidos pelo câncer, fica atrás somente do câncer de próstata².

No entanto, a despeito do elevado número de mortes causadas pelo câncer de mama, nas últimas décadas houve uma grande redução nas taxas de mortalidade e maior sobrevida de pacientes com doença metastática. Tais melhorias são relacionadas aos avanços no tratamento e maior conhecimento sobre a biologia do câncer de mama, com identificação de marcadores biológicos, os quais geram mudanças na terapêutica e prognóstico dos pacientes³.

Os fatores de risco definidos são: idade do diagnóstico (há maior prevalência em mulheres com idade acima de 45 anos, com crescimento da incidência entre 40 e 59 anos), sexo feminino, raça, história familiar de câncer de mama (aumenta 2 a 3 vezes o risco), menarca precoce (menores que 12 anos), idade da primeira gestação bem-sucedida, amamentação, uso de terapia hormonal e hábitos dietéticos (maior ingestão de gordura associada a obesidade)^{4,5,6}.

O Sistema TNM para a classificação dos tumores malignos foi desenvolvido por Pierre Denoix na França, entre os anos de 1943 e 1952. Em 1958, o Comitê de Estadiamento Clínico e Estatística Aplicada criado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), objetivando alcançar o consenso numa classificação da extensão anatômica da doença, publicou as primeiras recomendações para a classificação em estádios clínicos dos cânceres da mama e laringe⁷.

Com o passar dos anos, o comitê publicou diversas edições. Porém, variações nas regras de classificação de certas localizações anatômicas foram introduzidas por

alguns usuários. Portanto, para que houvesse uma padronização, em 1982, foi formulado um único sistema de TNM. Para a estabilidade desse sistema, deve haver acúmulo de dados por tempo razoável e proximidade entre comitês nacionais e internacionais. Dessa forma, os oncologistas estão aptos a usar uma 'linguagem comum' na comparação de seu material clínico e na avaliação dos resultados do tratamento⁷.

O *American Joint Committee for Cancer* (AJCC) sistema de estadiamento do câncer é uma das ferramentas importantes para os médicos, e ajuda a prever a progressão da doença e tomar decisões terapêuticas⁸. Por meio do estadiamento, possibilita-se um planejamento terapêutico e prognóstico dos pacientes, além de facilitar o intercâmbio de informações entre diferentes centros de tratamento, auxiliando em pesquisas relacionadas aos cânceres⁹.

Desde a publicação da primeira edição do Manual de estadiamento de câncer em 1977, o AJCC insistiu em ver informações anatômicas⁸. A letra “T” da sigla está relacionada ao tumor primário, “N” aos linfonodos regionais e “M” à metástase, classificando-se a partir do nível de acometimento à estas regiões anatômicas. Entretanto, limitações quanto a este método de estadiamento foram evidenciadas devido este se basear apenas na anatomia e não levar em consideração os fatores biológicos, os quais podem auxiliar na determinação do plano de tratamento e fornecer informações acerca do prognóstico dos pacientes¹⁰. Os exames incluem principalmente exame clínico das mamas e das cadeias ganglionares e, exames de imagens, como: tomografias, cintilografia óssea, ressonância magnética e Pet scan¹¹.

O tamanho tumoral é considerado fator prognóstico importante, já que as chances de recorrência da doença aumentam com o aumento do tamanho tumoral e, além disso, a sobrevida é maior em pacientes com tumores de menor tamanho. Com relação ao tempo para o desenvolvimento de metástases à distância, é menor quanto maior o tamanho tumoral. A avaliação do *status* axilar é realizado na rotina oncológica da mama, pois quanto maior o número de linfonodos comprometidos, maior a chance de surgimento de metástases¹¹.

A presença de metástases para os linfonodos axilares é indicador prognóstico de pacientes com câncer mamário invasivo e os mesmos são estratificados em três grupos: com linfonodos negativos, com um a três linfonodos positivos e com quatro

ou mais linfonodos positivos. O estudo do linfonodo sentinela é um método sensível e específico na predição de algumas neoplasias malignas, e biópsia do mesmo é um método seguro na identificação nos casos de tumores mamários precoces e sem comprometimento axilar clínico¹¹.

A subclassificação do tumor de mama, utilizando técnicas de imunohistoquímica, é dividida nos seguintes subtipos: (1) luminal tipo A (tipicamente baixo grau, baixa fração proliferativa, fortemente ER / PR positivo e HER2 negativo); (2) luminal tipo B (grau superior, fração de proliferação alta e positivo de ER, mas com graus variáveis de expressão de ER/PR); (3) tumores HER2-positivos, e (4) tumores triplos negativos. Esta classificação é consenso do *St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel* de 2017^{12,13}.

Através de estudo imunohistoquímico, o câncer de mama é subdividido em diferentes subtipos moleculares. Essa divisão é importante tanto para o prognóstico como para a predição de resposta as terapias alvo, como os anti-Her e a hormonioterapia. Para isso, vários biomarcadores clínicos são usados para direcionar o uso de terapias alvos para o câncer de mama como o aumento da expressão de HER-2, a expressão de receptores de estrogênio e de progesterona. Diferentes terapias foram desenvolvidas para tumores mamários que apresentam aumento da expressão dessas proteínas. Entretanto, esses biomarcadores não podem prever respostas a terapias para todos os subtipos de tumores mamários, como para os tumores triplo negativos¹¹.

A presente edição (8ª) do sistema de estadiamento do câncer do American Joint Committee for Cancer (AJCC) foi promulgada em outubro de 2016 e implementado em 2018⁵. A nova edição inclui os fatores biológicos ao sistema que anteriormente avaliava apenas fatores anatômicos, e entre eles, o grau tumoral, a positividade do receptor estrogênio (ER), HER2 e receptor de progesterona (PR). Esta importante mudança auxilia no reconhecimento dos desfechos dos pacientes dentro de cada estágio do TNM, evidenciando ampla variação em relação a sobrevida com base nas características biológicas do tumor e visando fornecer uma ferramenta mais precisa para a classificação prognóstica¹⁴.

Este sistema tornou-se o sistema de estadiamento de câncer mais amplamente utilizado e autorizado após várias revisões e testado durante décadas na

prática clínica. Nos últimos anos, os médicos dão cada vez mais importância ao impacto dos fatores biológicos na previsão do prognóstico e para abordagem terapêutica⁸.

O objetivo desta modificação é diminuir a limitação encontrada nas edições anteriores, as quais consideravam apenas o fator anatômico. Desta forma, permite-se maior especificidade e prognóstico variado em subgrupos de estadiamento, devido ao valor dos fatores biológicos envolvidos, em grupos antes classificados igualmente¹⁵. Estudos anteriores, como o estudo de Zhou et al. (2017), o estágio prognóstico foi diferente do estágio anatômico em 68,8% dos pacientes, e elucida a importância da relação do estudo molecular com o estadiamento do câncer para uma decisão mais racional de tratamento⁸.

Acredita-se que ao considerar as modificações da nova edição do sistema TNM/AJCC com relação aos fatores prognósticos e preditivos do câncer, possa haver a reclassificação de pacientes, de forma que os mesmos sejam abordados de acordo com o estágio de classificação mais fidedigno à sua real condição de doença, o qual influencia na sobrevida. Espera-se que o presente estudo elucide como a classificação de acordo com a oitava edição do sistema TNM/AJCC, influencia na abordagem terapêutica dos pacientes com câncer de mama e conseqüentemente no seu prognóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o impacto gerado pela atualização do sistema de estadiamento TNM/AJCC (oitava edição), na classificação dos pacientes com câncer de mama assistidos no Hospital Ophir Loyola, no ano de 2018.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever dados sociodemográficos dos pacientes por meio da consulta de informações nos prontuários e analisar as características tumorais considerando o subtipo molecular.
- Identificar as possíveis mudanças na reclassificação dos pacientes estadiados pela sétima edição do sistema TNM/AJCC, de acordo com a oitava edição deste manual.
- Comparar o estágio em que os pacientes com câncer de mama foram classificados pela sétima edição com o estágio obtido a partir da oitava edição do sistema TNM/AJCC.
- Verificar o impacto das modificações do sistema TNM/AJCC na abordagem terapêutica dos pacientes.
- Verificar o impacto das modificações do sistema TNM/AJCC no prognóstico dos pacientes.

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CESUPA no dia 30/10/2018, parecer número 2.991.840 (Apêndice A). Além deste, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ophir Loyola no dia 24/01/2019, parecer número 3.121.299, CAAE 01730918.1.0000.5169 (Apêndice B). Foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Res. CNS 466/12).

3.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo, analítico, transversal e documental de abordagem qualitativa, no qual serão avaliados pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Ophir Loyola no ano de 2018, tendo sido submetidos previamente ao estadiamento de câncer TNM da American Joint Committee on Câncer (AJCC) sétima edição, para reclassificá-los de acordo com a oitava edição deste manual.

3.3 AMBIENTE DA COLETA

O estudo foi realizado nas dependências do Hospital Ophir Loyola, localizado na Avenida Governador Magalhães Barata, número 992, bairro São Brás. No setor de mastologia.

3.4 PROCEDIMENTO E INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Os prontuários dos pacientes cadastrados no setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola foram avaliados após a autorização da diretoria de ensino e pesquisa do

serviço e docentes responsáveis, para coleta e análise de dados dos pacientes de acordo com as variáveis necessárias para a realização do estudo.

3.5 AMOSTRA

Foram verificados 313 prontuários de pacientes com câncer de mama que iniciaram o acompanhamento no setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola no ano de 2018, dos quais, foram selecionados por conveniência na pesquisa aqueles que preenchiam os critérios de inclusão, totalizando 176 pacientes.

3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Foram analisados os seguintes dados:

- Sociodemográficos: idade ao diagnóstico, cor da pele, procedência.
- Histórico hormonal e reprodutivo: idade da menarca, número de gestações, *status* menopausal.
- Fatores de risco: histórico familiar de câncer de mama ou outros tipos de neoplasias e índice de massa corpórea (IMC).
- Características anatomopatológicas do tumor: grau histológico, tamanho do tumor, número de linfonodos comprometidos e presença ou não metástase à distância.
- Fatores biológicos: expressão proteica dos receptores hormonais, HER2, e Ki-67.
- Classificação molecular: luminais A e B, HER-2, Triplo negativo e Triplo positivo.

3.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os prontuários de pacientes que estavam em seguimento no setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, com câncer de mama no ano de 2018.

Definiu-se como critérios de inclusão os pacientes com diagnóstico de câncer que continham em seus prontuários o resultado de exame diagnóstico (biópsia do tumor), previamente estadiados segundo a 7ª Edição do Sistema AJCC (TNM), e ainda contendo o resultado do exame de Imunohistoquímica definitivo, essencial para o estadiamento prognóstico de acordo com a 8ª Edição do Sistema AJCC (TNM).

3.8 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os prontuários dos pacientes que, apesar do diagnóstico de câncer de mama em seguimento no Hospital Ophir Loyola no ano de 2018, não possuíam os dados das variáveis de interesse para o estudo previamente descritas. Além destes, não farão parte da pesquisa os prontuários de pacientes em seguimento em anos anteriores e posteriores a 2018.

3.9 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados dos prontuários do Hospital Ophir Loyola, foram arquivados e organizados em planilhas e gráficos desenvolvidos em Microsoft Excel. As variáveis de interesse foram: dados sociodemográficos, histórico hormonal e reprodutivo, fatores de risco, características anatomopatológicas do tumor, fatores biológicos e subtipo molecular, já previamente descritos.

Após a coleta, os dados foram analisados e com a utilização do aplicativo licenciado pela AJCC, o *TNM8 Breast Cancer Calculator*, os estadiamentos previamente baseados pela sétima edição do manual AJCC foram reclassificados para a oitava edição deste manual. Este aplicativo, consiste em uma ferramenta atualizada, completa e fácil de usar para Estadiamento de Câncer de Mama com base no *TNM 8th Edition - Manual de estadiamento de câncer AJCC*.

Após a tabulação dos resultados obtidos, os dados foram interpretados estatisticamente. Sendo expressos sob a forma de frequência absoluta e relativa e expostos em tabela e figura.

Para testar a hipótese de que a distribuição geral dos casos não mudou em função das mudanças na classificação TNM, foi realizado o teste de homogeneidade marginal Bhapkar test, seguido do pós-teste de McNemar (com correção de Bonferroni) para identificar as mudanças significativas.

O teste foi realizado com o auxílio do software RStudio e resultados com $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

Foram analisados e coletados cerca de 312 prontuários. Participaram do estudo dados obtidos de um total de 176 pacientes, com diagnóstico de câncer de mama do ano de 2018, de acordo com os critérios de inclusão definidos. Destes, 175 são do sexo feminino, e apenas 01 caso do sexo masculino, com idade média de 53 anos (variação entre 27 a 88 anos).

Os demais 136 casos foram excluídos do estudo, devido informações incompletas em prontuário. Em sua maioria, cerca de 95% (130/136) a informação relacionada a imunohistoquímica (biomarcadores) não constava em prontuário. Os outros 6 prontuários excluídos, não continham o estadiamento anatômico inicial baseado na 7ª Edição do Sistema AJCC (TNM), imprescindível para a presente pesquisa.

Dentre os dados dos prontuários utilizados, 61,93% apresentam faixa etária entre 40 e 60 anos. A minoria das pacientes é de etnia branca, sendo 74,43% pertencente a outras etnias. Além disso, 46,2% das pacientes assistidas no Hospital são provenientes da região metropolitana de Belém (Ananindeua, Belém, Benevides, Castanhal, Marituba, Santa Bárbara do Pará e Santa Izabel do Pará). Na análise do Índice de Massa Corpórea (IMC), 80% apresentaram IMC menor que 31 quilos por metro quadrado, configurando a maioria dos dados obtidos em prontuário.

Com relação as participantes do sexo feminino, dentre as que apresentavam informações relacionadas a situação menopausal e menarca, 76% estavam na menopausa e 90% relataram menarca maior ou igual a doze anos. Quanto ao número de gestações, foi observado maior prevalência de pacientes com história de três ou mais, resultando em 48,29%.

A tabela 1 apresenta o perfil epidemiológico e características tumorais dos participantes.

Tabela 1. Perfil epidemiológico e clínico dos participantes do estudo. Belém, 2019.

Características	n (%)
Idade (anos) (n=176)	
< 40	18 (10,2)
40 – 60	109 (61,9)
> 60	49 (27,9)
Etnia (n=176)	
Branca	40 (22,7)
Outras	131 (74,5)
Desconhecido	05 (2,8)
Status Menopausal	
Menacme	32 (18,3)
Menopausa	101 (57,7)
Desconhecido	42 (24,0)
Menarca (anos)	
< 12	07 (4,0)
≥ 12	63 (36,0)
Desconhecido	105 (60,0)
Número de Gestações	
0	19 (10,8)
1 – 2	71 (40,6)
≥ 3	85 (48,6)
História Familiar	
Câncer de mama	39 (22,2)
Outro tipo de câncer	29 (16,5)
Nega	81 (46,0)
Desconhecido	27 (15,3)
IMC (kg/m²)	
< 31	60 (34,1)
≥ 31	15 (8,5)
Desconhecido	101 (57,4)

Fonte: Pesquisa Atual / Registro de prontuários do setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, 2019.

Tabela 2. Características tumorais dos participantes. Belém, 2019.

Características Tumorais	n (%)
Tamanho tumoral	
Tis	03 (1,7)
T0	01 (0,6)
T1	28 (15,9)
T2	66 (37,5)
T3	47 (26,7)
T4	31 (17,6)
Linfonodo	
N0	71 (40,3)
N1	56 (31,8)
N2	42 (23,9)
N3	07 (4,0)
Metástase	
M0	169 (96,0)
M1	07 (4,0)
Grau	
1	09 (5,1)
2	102 (58,0)
3	65 (36,9)
Receptor de Estrógeno	
Positivo	127 (72,2)
Negativo	49 (27,8)
Receptor de Progesterona	
Positivo	110 (62,5)
Negativo	66 (37,5)
HER 2	
Positivo	27 (15,3)
Negativo	149 (84,7)
Subtipos Moleculares	
Luminal A	52 (29,5)
Luminal B	57 (32,4)
HER2 positivos	26 (14,8)
Triplo negativo	41 (23,3)

Fonte: Pesquisa Atual / Registro de prontuários do setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, 2019.

Em relação as características tumorais, 37,5% dos tumores estavam estadiados em T2. Não havia comprometimento de linfonodos em 40,34% dos casos

e 96,02% não apresentavam metástase diagnosticada. O tipo luminal foi o com maior prevalência, com 61,93% dos casos e, 57,95% com grau histológico 2. Tais características tumorais estão exibidas na tabela 2.

Os 176 casos utilizados na pesquisa foram classificados quanto ao estadiamento anatômico (TNM 7ª Edição) previamente, e reclassificados de acordo com o TNM prognóstico definido na 8ª Edição do Manual AJCC, baseado na anatomia e biomarcadores. Testes genômicos como o Oncotype Dx, Mammaprint, Prosiga (uso facultativo), não são disponíveis em serviço público e por isso não foram incluídos.

Foram comparados os estadiamentos anatômico e prognóstico de acordo com a tabela 3, a qual também demonstra quantitativamente a distribuição dos casos de acordo com os estadiamentos. Define-se como “upstaged” quando o estadiamento prognóstico resultado do caso, é maior que o anatômico (mudança para categoria superior). Em contrapartida, os casos que apresentam um estadiamento prognóstico menor que o anatômico, são referidos como “down-staged” (mudança para categoria inferior).

Baseado no estadiamento anatômico, 23 pacientes (13%) se encontram no estágio I (22 deles no IA e apenas 01 no IB), 66 casos (37,5%) no estágio II (36 no estágio IIA e 30 casos no estágio IIB), e a maioria deles no estágio III (77 casos, cerca de 43,8%), distribuídos em IIIA (48 casos), IIIB (22 casos) e IIIC (22 casos). Além destes, 03 casos (1,7%) apresentam-se no estágio 0, devido serem do tipo carcinoma in situ, não obtendo mudança entre os estadiamentos anatômico e prognóstico, assim como, os 07 casos (4%) classificados como estágio IV, os quais já apresentam metástase.

Tabela 3. Distribuição dos casos de câncer de mama segundo o estadiamento clínico e o instrumento de classificação. Belém, 2019.

Estadiamento	TNM Anatômico 7a	TNM Prognóstico 8a	p-valor*
	Ed. n; %	Ed. n; %	
0	03; 1,7%	03; 1,7%	
IA	22; 12,5%	20; 11,4%	
IB^a	01; 0,5%	23; 13,1%	
IIA	36; 20,5%	50; 28,4%	
IIB^b	30; 17,0%	10; 5,6%	<0,0001 [†]
IIIA^b	48; 27,3%	15; 8,5%	
IIIB	22; 12,5%	29; 16,5%	
IIIC	07; 4,0%	19; 10,8%	
IV	07; 4,0%	07; 4,0%	

*Bhapkar test. [†]Estatisticamente significativo. ^aCategoria que apresentou aumento na frequência de casos após reclassificação. ^bCategoria que apresentou redução na frequência de casos após reclassificação. Fonte: Pesquisa Atual / Registro de prontuários do setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, 2019.

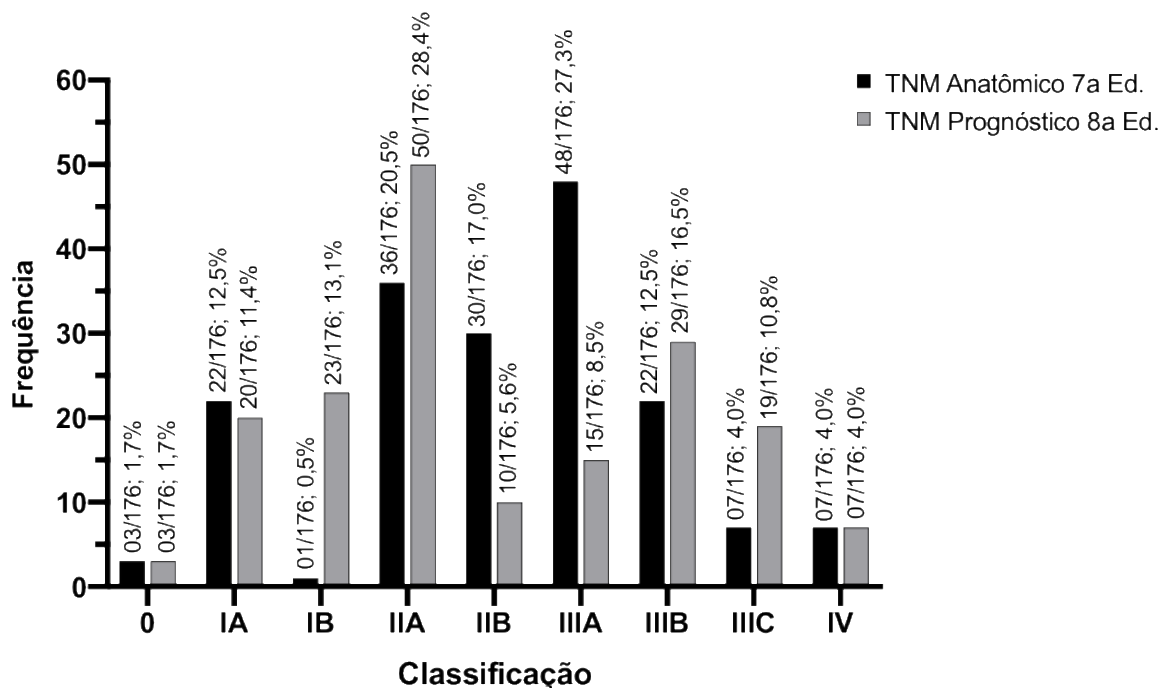
Houve mudança no estadiamento da doença para 60,8% (107/176; IC95% 53,4 – 67,7) dos casos, sendo que em 36,5% (39/107; IC95% 28,0 – 45,9) desses casos houve mudança para uma categoria superior (upstaged) e nos demais (63,5%, 68/107; IC95% 54,1 – 72,1) a mudança foi para uma categoria prognóstica inferior (down-staged). Foi observado aumento significativo na proporção de casos estadiados em 2018 como IB e redução significativa de casos estadiados pelo critério mais recente como IIB e IIIA (p<0,0001).

Dos casos anteriormente classificados como IIB, 10% (03/30) permaneceram com a mesma classificação, 56,7% (17/30) foram reclassificados em níveis inferiores (02/17 para IB e 15/17 para IIA) e os demais (33,3%, 10/30) para níveis superiores (03/10 para IIIA e 07/10 para IIIB).

Em relação aos casos classificados anatomicamente como IIIA, 18,8% (09/48) permaneceram como IIIA, 50,0% (24/48) foram reclassificados em níveis inferiores

(23/24 para IIA e 01/24 para IIB) e 31,2% (15/48) foram reclassificados para níveis acima da classificação original (03/15 para IIIB e 12/15 para o nível IIIC).

Gráfico 1. Distribuição dos casos de câncer de mama segundo o estadiamento clínico e o instrumento de classificação. Belém, 2019.



$p < 0,0001^{\dagger}$ (Teste de Bahpkar; † Estatisticamente significativo).

Fonte: Pesquisa Atual / Registro de prontuários do setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, 2019.

Tabela 4. Diferenças de estágios quando alterados de grupos anatômicos para prognósticos.

Estadiamento Anatômico		Estadiamento Prognóstico					
Estádio	n	Sem alteração		Upstaged		Down-staged	
		Estádio	n	Estádio	N	Estádio	N
0	03	0	3	-	-	-	-
IA	22	IA	20	IB	02	-	-
IB	01	IB	01	-	-	-	-
IIA	36	IIA	12	IIB	05	IB	19
IIB	30	IIB	03	IIIA	03	IB	02
				IIIB	07	IIA	15
IIIA	48	IIIA	09	IIIB	07	IIA	23
				IIIC	12	IIB	01
IIIB	22	IIIB	13	IIIC	06	IIIA	03
IIIC	07	IIIC	01	-	-	IIIB	06
IV	07	IV	07	-	-	-	-

Fonte: Pesquisa Atual / Registro de prontuários do setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, 2019.

Foram 22 casos classificados anatomicamente como IA, 20/22 (90,9%) permaneceram como IA, e 2/20 (9,1%) sofreu reclassificação “up-staged” para IB. Apenas um caso descrito foi estadiado como IB, e o mesmo não foi alterado com o estadiamento prognóstico. Já os 36 classificados como IIA, 33,3% (12/36) permaneceram no mesmo estágio, 66,6% (24/36) foram reclassificados, sendo 19 deles para nível inferior (IB) e os 5 restantes para nível superior ao original (IIB).

Aproximadamente 60% (13/22) dos casos classificados como IIIB no estadiamento anatômico, permaneceram como IIIB. Os outros 40% (9/22) foram reclassificados, 13,6% (3/22) sofreu “down-staged” para IIIA e 27,3% (6/22) foram realocados para IIIC (nível superior). Com relação aos casos IIIC, 14,3% (1/7) não sofreu alteração, e 85,7% (6/7) sofreram reclassificação para nível inferior, IIIB.

Tabela 4. Diferenças de estágios quando alterados de acordo com os tipos molecular.

Tipo Molecular	Estadiamento Prognóstico			
		Sem alteração	Upstaged	Down-staged
	N	N (%)	N (%)	N (%)
Luminal A	52	22 (42,3%)	01 (1,9%)	29 (55,8%)
Luminal B	57	30 (52,6%)	02 (3,5%)	25 (43,9%)
HER-2 Positivo	26	13 (50%)	0 (0%)	13 (50%)
Triplo Negativo	41	05 (12,2%)	35 (85,4%)	1 (2,4%)
TOTAL	176	70 (39,8%)	38 (21,6%)	68 (38,6%)

Fonte: Pesquisa Atual / Registro de prontuários do setor de mastologia do Hospital Ophir Loyola, 2019.

O tipo molecular mais predominante foi o Luminal B, representando 32,4% (57/176) do total, seguido do Luminal A com cerca de 29,5% (52/176). Foram

encontrados 41 casos do tipo Triplo Negativo (23,3%), e o menos frequente foi o tipo HER-2 positivo, com achados de apenas 26 casos (14,7% do total).

Ao comparar os subtipos moleculares com as diferentes mudanças dos estágios anatômicos aos prognósticos, foi observado que o Luminal B foi o que menos sofreu alteração, 52,6% (30/57) dos casos permaneceram no mesmo estágio após a reclassificação. O Luminal A apresentou alteração *down-staged* em 55,8% dos casos, e apenas uma alteração do tipo *upstaged*. Já o subtipo HER-2 positivo, foi observado a mesma proporção de casos inalterados e alterados para nível inferior.

O subtipo Triplo negativo, apresentou um padrão diferente dos demais, destacando que 85,4% (35/41) dos casos analisados sofreram alteração para um nível superior (*upstaged*) e apenas um caso obteve um nível inferior no estadiamento prognóstico.

5 DISCUSSÃO

Há grandes desafios no que se refere ao tratamento do câncer de mama. O ritmo acelerado das descobertas científicas e o grande volume da literatura médica acerca do assunto, demonstram a grande dinamicidade na evolução dos conhecimentos desta neoplasia. O enfoque na terapia biológica direcionada foi implementada no câncer de mama antes de se tornar premissa no tratamento dos demais tipos de câncer^{16,17}.

Nos últimos anos, estudos têm proposto novas formas de se realizar o estadiamento do câncer de mama com incorporação de fatores biológicos, de modo a complementar o estadiamento anatômico, devido este não refletir a biologia do tumor e por isso ser limitado em termos de previsão da resposta do prognóstico à terapia para diferentes subtipos moleculares¹⁸. Em 2018, atendendo ao avanço dos conhecimentos relacionados a importância dos fatores biológicos, e dos métodos diagnósticos e terapêutica, foi publicada a Oitava Edição do Sistema de Estadiamento TNM AJCC, incorporando às categorias T, N e M, o grau histológico tumoral, receptores de estrógeno, progesterona e HER2 no denominado estadiamento prognóstico^{19,20}.

Segundo Engmann et al. (2017), a proporção de risco atribuível à população (PARP), representa os casos de doença em uma população que não teria ocorrido na ausência de um fator de risco. Desse modo, fatores de risco quando modificáveis, são úteis na prevenção do câncer de mama, a partir de mudanças no estilo de vida, embora não seja possível estabelecer a causa do câncer de mama em um indivíduo, auxilia na redução dos riscos.

Em relação a idade de diagnóstico, há maior prevalência em mulheres maiores de 45 anos, com crescimento da incidência entre 40 e 59 anos, semelhante ao encontrado em nossa população de estudo, em que 61,9% foi diagnosticada nesta faixa etária. O sexo feminino apresenta maior incidência, sendo esta esporádica em homens, com menos 1% dos casos diagnosticados, compactuando com os resultados encontrados nos pacientes que iniciaram acompanhamento no Hospital Ophir Loyola no ano de 2018⁴.

A presença de história familiar de câncer de mama está associada a um risco de duas a três vezes maior na presença de parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha), que desenvolveu a doença antes dos 50 anos. Está associado também à presença de síndromes familiares como a Síndrome Ovário Mama, que está relacionada à mutação BRCA1 ou BRCA2, a qual estima-se que 10% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentam. Em nosso estudo, não obtivemos acesso aos resultados de testes genéticos, entretanto, dos dados obtidos em prontuário, 26,17% dos pacientes apresentavam histórico familiar de câncer de mama^{4,5}.

No que se refere aos hábitos alimentares como fator de risco, a literatura afirma que existe relação da maior ingestão de gordura, sobrepeso e a obesidade, principalmente se associado ao período pós-menopausal. De acordo com Engmann et al. (2017), 22,8% dos casos poderiam ser evitados se mulheres na pós-menopausa com sobrepeso ou obesidade, atingissem um IMC menor que 25. Os maiores níveis circulantes de estrogênio devido a obesidade, é um dos fatores que corroboram para isto. Estudos sugerem que o risco de desenvolvimento de câncer mamário é 30% maior em mulheres na pós-menopausa, e que apresentam o IMC > 31 kg/m². Entretanto, apenas 20% dos pacientes em que o IMC era conhecido, apresentaram IMC > 31 kg/m², em desacordo com as demais populações pesquisadas^{4,5,6}.

A menarca precoce é definida como a que ocorre em menores de 12 anos e está associada a maior exposição a atividade estrogênica, com aumento do risco em 10% a cada dois anos de atraso da menarca. Outros estudos, sugerem aumento do risco de câncer de mama em 50% naquelas que apresentaram menarca com 15 anos ou mais. Entretanto, neste estudo foi encontrada prevalência de apenas 10% dos casos contra 90% das pacientes com menarca maior ou igual a 12 anos, porém o histórico de menarca estava ausente em 60% dos prontuários, prejudicando a análise^{5,22}.

A quimioterapia é um tratamento que expõe os pacientes a altas doses de toxicidade. Devido a isso, é importante identificar os pacientes que serão ou não suscetíveis a determinada terapia para o câncer. Para predição da eficácia dos agentes moléculas-alvo, assim como as taxas de resposta, progressão e sobrevida global, é imprescindível, o conhecimento dos biomarcadores^{11,23}.

A utilização dos biomarcadores, é importante no direcionamento da terapia do paciente. As terapias alvo para o câncer de mama são baseadas na presença de expressão proteica de marcadores como o *HER-2*, receptores de estrogênio e progesterona. Alguns tumores, como os do tipo triplo negativo, por não apresentarem receptores hormonais e expressão de *HER-2*, não respondem a certas terapias, como por exemplo: inibidores de quinases, tratamentos com anticorpos monoclonais e terapias hormonais^{11,24}.

A subclassificação do tumor de mama, utilizando técnicas de imunohistoquímica em: 1) luminal tipo A; (2) luminal tipo B; (3) tumores *HER2*-positivos; e (4) tumores triplos negativos, realizada de acordo com o *St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel* de 2017, que consiste em um encontro de especialistas, na qual estudos relacionados ao câncer de mama são discutidos. A caracterização do grau e da fração proliferativa pela imunomarcagem do Ki-67 é importante, por ser um marcador nuclear e seu aumento estar relacionado a tumores de pior sobrevida. O intervalo de corte para o alto nível de Ki-67 utilizado neste projeto foi de 14%^{12,13}.

Identificar os pacientes suscetíveis a determinado tratamento possui valor clínico, já que as “terapias alvo” são específicas e têm eficácia em uma minoria dos pacientes. Isto se deve, a heterogeneidade biológica dos cânceres de mama¹¹.

Alguns estudos afirmam que a não utilização do grau histológico para a decisão terapêutica clínica, pode acarretar um uso excessivo de terapias adjuvantes^{8,19}. Zhou et al. (2017), avaliou o subtipo *HER2* enriquecido, e obteve mudança no estágio prognóstico em 68,8% dos casos. Diferentemente do resultado obtido no presente estudo, no qual os pacientes *HER2* positivos não apresentaram alteração para nível superior, no estudo de ZHOU 2017, 68% dos casos que alteraram sofreram upstaged. O estudo demonstra também, a importância da terapia anti-*HER2* para o tratamento, como o uso do Trastuzumab (que demonstrou melhora no prognóstico), para os pacientes que apresentam este marcador.

A presença de receptor *HER-2* está associada a maior agressividade, alto grau histológico, maior tamanho tumoral, aumento da atividade mitótica, alta proliferação celular determinando pior prognóstico aos pacientes, interferindo na recorrência local, com diminuição da sobrevida global. Para os tumores com positividade deste gene,

foi observada resposta ao tratamento quimioterápico com: ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil (CMF) e contendo antracíclicos¹¹.

A terapia dirigida aos tumores com expressão de HER-2, incluem anticorpos monoclonais como o Transtuzumab (Herceptin®), que se liga no domínio extracelular deste gene. Outros anticorpos monoclonais foram posteriormente desenvolvidos, entres eles, o Pertuzumab (Perjeta®) e Adotrastuzumab emtansine (Kadcyla®). Estas drogas possuem certo grau de especificidade devido sua ação ser dirigida apenas as células que expressam o gene *HER-2*^{11,25}.

Para decisão terapêutica deve-se considerar: o estadiamento do tumor de acordo com o TNM, o resultado da imunohistoquímica, laudo histopatológico, quadro clínico do paciente e, tratamento local se porventura já realizado. A partir destes dados, determina-se a melhor opção terapêutica para o paciente. Dentre as opções, estão a cirurgia do tumor primário, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia.^{26,27}

Esta última, demonstra a importância do conhecimento acerca da positividade dos receptores hormonais, já que a mesma consiste em utilizar antagonistas ou supressores hormonais, impedindo que os estrogênios se liguem aos seus respectivos receptores, evitando que funcionem como fatores de crescimento das células neoplásicas.²⁸

Os receptores hormonais estão presentes em aproximadamente 70% dos tumores mamários e representam um forte fator prognóstico, principalmente, quando associados a linfonodos axilares negativos. O uso de hormonioterapia é benéfico quando estes receptores se encontram positivos, então a terapia endócrina é considerada tratamento complementar a cirurgia na maioria dos pacientes, apresentando benefícios clínicos e auxiliando na remissão tumoral. Esta terapia consiste em supressão ovariana, uso de moduladores seletivos de RE, inibidores de aromatasas ou a combinação de drogas^{11,29}.

Em concordância a outros estudos que compararam o estadiamento anatômico, e o prognóstico segundo a Oitava Edição do Manual AJCC, houve alteração em mais de 50% dos casos. A maior parte deles, a mudança foi de apenas 1 degrau (ou para nível superior ou para nível inferior), como no presente estudo representado por 60%. Os outros 40% a alteração foi de 2 degraus. Assim, como no

estudo de Weiss 2017, que observou mudança de 1 degrau em mais de 70% dos casos estudados¹⁰.

O subtipo molecular de câncer de mama que não expressa os receptores hormonais (ER e PR) e nem o HER2 é chamado de Triplo Negativo, que corresponde a 10-15% das neoplasias mamárias diagnosticadas. Estes pacientes não são tratados com terapia endócrina ou terapia alvo para HER2³⁰. Neste estudo, os pacientes com este subtipo, 85,4% foram reclassificados a um nível superior (*upstaged*). Acredita-se que a ausência da expressão dos biomarcadores, principalmente, dos receptores hormonais, os quais conferem um melhor prognóstico, seja responsável por este achado. Este resultado foi similar ao obtido pelo estudo de Liu, Yu e Liu (2019), que abordou pacientes com esta característica molecular.

Este estudo apresentou algumas limitações. Uma delas, está relacionada a falta de dados importantes nos prontuários dos pacientes analisados. A mais predominantemente observada, foi a falta do exame de imunohistoquímica, não realizado por muitos pacientes ou não anexado em seus prontuários, comprometendo a utilização de dados dos mesmos na pesquisa. Como já abordado, este exame é de suma importância para uma previsão prognóstica mais precisa e decisão terapêutica, comprometendo a utilização dos dados destes pacientes na pesquisa. Além disso, a discordância de informações encontradas em um mesmo prontuário e a falta de padronização das anotações dos dados, como a ausência de registro de fatores de risco em alguns prontuários.

Outra limitação encontrada foi a não submissão aos testes genômicos (como o Oncotype Dx®) nos pacientes do serviço público, sendo inviável a utilização do mesmo para a realização dos estadiamentos prognósticos, preconizados pela Oitava Edição do Manual AJCC. Apesar disso, o uso deste teste é facultativo, e não comprometeu os resultados do projeto. Outros estudos também apresentaram limitação semelhante, como o de Weiss et al. (2018) e Jang et al. (2018).

6 CONCLUSÃO

A população analisada é procedente de diversos municípios do estado do Pará e outros estados próximos. A maioria dos pacientes assistidos no Hospital Ophir Loyola que foram analisados nesta pesquisa, não reside na região metropolitana de Belém, demonstrando a grande abrangência da assistência deste Hospital na região norte.

Em concordância a maior prevalência mundial desta neoplasia apresentar-se em mulheres, nesta pesquisa menos de 1% dos casos analisados foi do sexo masculino. O histórico familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, que configura um risco aumentado de novos casos na família, foi observado em 26,17% dos participantes em que esta informação estava documentada.

Outro fator de risco analisado foi o IMC, o qual mostrou-se maior que 31kg/m² em apenas 20% dos pacientes. Dessa forma, não revelou ser um fator preponderante na população estudada, assim como, a idade da menarca apresentada pela maioria, a qual foi maior que 12 anos, não configurando como precoce

Com base nos resultados gerados conclui-se que, houve mudança significativa no estágio de doença após a reclassificação do estadiamento anatômico segundo o Sistema de Estadiamento AJCC 7^a Edição para o estadiamento prognóstico segundo a nova edição deste manual (8^a Edição). Além disso, as mudanças adotadas pela nova edição do sistema de estadiamento mostraram-se mais eficazes na avaliação das características do tumor mamário, e dessa forma, permitem um conhecimento mais fidedigno da doença ao paciente e a equipe médica.

Foi observado que o estágio mais frequente encontrado nos pacientes do Hospital Ophir Loyola foi inicialmente o IIIA (estadiamento anatômico). Posteriormente à mudança para o estadiamento prognóstico, foi encontrado como estágio mais predominante o IIA. Assim, ao alterar o estadiamento para categoria inferior, uma melhora geral nos estágios após a adoção da nova edição, foi evidenciada.

O subtipo molecular mais encontrado nos pacientes desta pesquisa foi o Luminal B, seguido do Luminal A, Triplo Negativo e HER2 positivo. Destes, o Triplo Negativo apresentou piora no estadiamento na maioria dos casos, após a realização do estadiamento prognóstico. Foi evidenciado que 85% dos triplos negativos,

sofreram alteração para níveis superiores. Desse modo, concluímos que os tumores com este perfil molecular conferem ao tumor estimativas de um pior prognóstico em relação aos demais.

Em geral, evidenciou-se que os subtipos moleculares luminal A (55,8% dos casos) e luminal B (43,9% dos casos), foram os que mais impactaram na melhora geral do estadiamento para down-stage.

Foi observado que as mudanças adotadas pelo Sistema de Estadiamento TNM/AJCC 8ª Edição, mostraram-se mais eficazes na avaliação das características do tumor mamário. A heterogeneidade do câncer de mama, o status molecular e o estadiamento prognóstico resultante, permite um melhor direcionamento terapêutico, gerando um impacto clínico e melhor conhecimento acerca do prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization [Internet]. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, and mortality and prevalence worldwide in 2012: cancer fact sheets. Lyon: IARC; 2013 [cited 2018 Ago 05]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [citado 2018 Ago 12]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
- 3- CHAVEZ-MACGREGOR, Mariana et al. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *The Oncologist*, v. 22, n. 11, p.1292-1300, 7 jun. 2017. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0116>.
- 4- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.
- 5- KAMIŃSKA, Marzena et al. Breast cancer risk factors. **Menopausal Review**, Lublin, v. 3, n. 14, p.196-202, 2015. Termedia Sp. z.o.o.
- 6- ENGMANN, Natalie J. et al. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. **Jama Oncology**, v. 3, n. 9, p.1228-1236, 1 set. 2017. American Medical Association (AMA).
- 7- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos 6 ed; 2004. 254 p. tab. - Rio de Janeiro: INCA, 2004. [citado 2018 Ago 15]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>
- 8- ZHOU, Bin et al. The Prognostic Value of the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System in HER2- Enriched Subtype Breast Cancer, a Retrospective Analysis. **Anticancer Research**, [s.l.], v. 37, n. 8, p.4615-4621, 20 jul. 2017. International Institute of Anticancer Research.
- 9- CSERNI, Gábor et al. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*, [s.l.], v. 472, n. 5, p.697-703, 27 jan. 2018. Springer Nature.

- 10-WEISS, Anna et al. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. **Jama Oncology**, Houston, v. 4, n. 2, p.203-210, 1 fev. 2018. American Medical Association (AMA).
- 11-PEREIRA, Cynthia Mara Brito Lins. **AVALIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E MOLECULARES NA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO**. 2011. 160 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Pará, Rio de Janeiro, 2016.
- 12-HORTOBAGYI, Gabriel N. et al. Breast. **Ajcc Cancer Staging Manual**, p.589-636, 26 out. 2016. Springer International Publishing.
- 13- KHALED, Hussein et al. The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017: Egyptian view. **Breast Cancer Research And Treatment**, Cairo, v. 172, n. 3, p.545-550, 14 set. 2018.
- 14-MITTENDORF, Elizabeth A. et al. Bioscore: A Staging System for Breast Cancer Patients that Reflects the Prognostic Significance of Underlying Tumor Biology. **Annals Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 24, n. 12, p.3502-3509, 19 jul. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6009-x>.
- 15-GIULIANO, Armando E. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 67, n. 4, p.290-303, 14 mar. 2017. American Cancer Society. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21393>.
- 16- TYAGI, N. Kumar; DHESY-THIND, S. Clinical practice guidelines in breast cancer. **Current Oncology**, Hamilton, v. 25, n. 1, p.151-160, 14 jun. 2018. MultiMed Inc.
- 17- SLEDGE, George W. et al. Past, Present, and Future Challenges in Breast Cancer Treatment. **Journal Of Clinical Oncology**, Toronto, v. 32, n. 19, p.1979-1986, jul. 2014. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
- 18- JANG, Nuri et al. Validation of the pathological prognostic staging system proposed in the revised eighth edition of the AJCC staging manual in different molecular subtypes of breast cancer. **Virchows Archiv**, Daegu, v. 474, n. 2, p.193-200, 24 nov. 2018. Springer Nature.

- 19- YI, Min et al. Novel Staging System for Predicting Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Surgery As the First Intervention: Time to Modify the Current American Joint Committee on Cancer Staging System. **Journal Of Clinical Oncology**, Houston, v. 29, n. 35, p.4654-4661, 10 dez. 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
- 20- SERRA, Katia Piton et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 12, p.575-580, dez. 2014.
- 21- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.
- 22- Jung, W.; Kieling, E. F.; Kunzler, I. M.; Lazzari, D. D.; Nascimento, E. R. P.; Alves, D. L. F. Fatores de risco para câncer de mama no setor calçadista. *Revista Baiana de Enfermagem*. Vol. 28. Num. 2. 2014. p.145155.
- 23- SAIJO, N. Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. **Cancer Treat. Rev.**, v.38, n. 1, p. 63-7, Feb. 2012.
- 24- HORIUCHI, D. et al. MYC pathway activation in triple-negative breast cancer is synthetic lethal with CDK inhibition. **J. Exp. Med.**, v. 209, n. 4, p. 679-696. 2012.
- 25- RECONDO, G. et al. Therapeutic options for HER-2 positive breast cancer: Perspectives and future directions. **World J Clin Oncol.**, v. 5, n. 3, p. 440-54. Aug. 2014.
- 26- Zhang Y, Song L, Cai L, Wei R, Hu H, Jin W. Effects of baicalein on apoptosis, cell cycle arrest, migration and invasion of osteosarcoma cells. *Food Chem Toxicol*. 2013; 53:325–333. doi: 10.1016/j.fct.2012.12.019.
- 27- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. 2014.
- 28- Gabriel GH, Nepomuceno LL, Pimenta VSC, Araújo EG. Quimioterapia, hormonioterapia e novas alternativas de tratamento do carcinoma mamário. *Enciclopédia Biosfera*, Goiânia, v. 14, n. 26, p.583-608, 5 dez. 2017.
- 29- LUMACHI, F.; SANTEUFEMIA, D. A.; BASSO, S. M. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. **World J Biol Chem.**, v. 6, n. 3, p. 231-9, Aug. 2015.
- 30- LIU, Ying-ying; YU, Tian-jian; LIU, Guang-yu. The predictive value of the prognostic staging system in the 8th edition of the American Joint Committee

on Cancer for triple-negative breast cancer: a SEER population-based analysis.
Future Oncology, Shanghai, v. 15, n. 4, p.391-400, fev. 2019. Future Medicine
Ltd.

ANEXO A Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa- CESUPA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO CLÍNICO E PROGNÓSTICO DAS MODIFICAÇÕES NO SISTEMA TNM DO AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER OITAVA EDIÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Cynthia Mara Brito Lins Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01730918.1.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.991.840

Apresentação do Projeto:

OK

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

Analisar o impacto gerado pela atualizacao do sistema de estadiamento TNM/AJCC (oitava edicao), na classificacao dos pacientes com cancer de mama assistidos no Hospital Ophir Loyola, no ano de 2017. **Objetivo Secundario:**

• Realizar levantamento dos dados sociodemograficos dos pacientes por meio da analise dos prontuarios. • Verificar em quais estagios foram classificados os pacientes, cujos dados foram coletados, segundo a setima edicao do sistema TNM/AJCC. • Reclassificar os pacientes estadiados pela setima edicao do sistema TNM/AJCC, de acordo com a oitava edicao deste manual. • Comparar o estagio em que os pacientes com cancer de mama foram classificados pela setima edicao com o estagio obtido a partir da oitava edicao do sistema TNM/AJCC. • Verificar o impacto das modificacoes do sistema TNM/AJCC na abordagem terapeutica dos pacientes. • Verificar o impacto das modificacoes do sistema TNM/AJCC no prognostico dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Av. Nazaré, 630
Bairro: Nazaré **CEP:** 66.035-170
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2100 **Fax:** (91)3212-9544 **E-mail:** cep@cesupa.br

Continuação do Parecer: 2.991.840

O risco que esta pesquisa oferecera para os participantes sera a identificacao de seu nome, mas este sera contornado utilizando-se um sistema numerico para identificacao dos participantes pelos pesquisadores, que assumem compromisso em lidar com todos os dados com o maior sigilo e nao incluir o nome ou qualquer outra identificacao do sujeito. Os dados serao utilizados apenas para fins cientificos e os pesquisadores se comprometerao em salvaguarda-los por cinco anos e posteriormente serao incinerados.

Benefícios:

Os beneficios da pesquisa consistem em avaliar e demonstrar a importancia das modificacoes includas no novo sistema de estadiamento, possibilitando uma melhor abordagem dos pacientes pelos profissionais, gerando uma terapia mais individualizada e definicao mais fidedigna do prognostico. A publicacao destes achados da pesquisa havera um acrescimo do acervo cientifico que servira para balizamento de novos estudos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa factível e de ininteressante desfecho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1210372.pdf	19/10/2018 23:40:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCMarianaeYasmin.pdf	19/10/2018 23:35:33	Yasmin de Farias Khayat	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	19/10/2018 22:11:46	Yasmin de Farias Khayat	Aceito

Endereço: Av. Nazaré, 630
Bairro: Nazaré **CEP:** 66.035-170
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2100 **Fax:** (91)3212-9544 **E-mail:** cep@cesupa.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA



Continuação do Parecer: 2.991.840

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensadecep.pdf	19/10/2018 22:06:54	Yasmin de Farias Khayat	Aceito
Folha de Rosto	folhderostotcc.pdf	19/10/2018 22:00:34	Yasmin de Farias Khayat	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 30 de Outubro de 2018

Assinado por:

PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Nazaré, 630
Bairro: Nazaré CEP: 66.035-170
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)4009-2100 Fax: (91)3212-9544 E-mail: cep@cesupa.br

ANEXO B - Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa- Hospital Ophir Loyola



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: IMPACTO CLÍNICO E PROGNÓSTICO DAS MODIFICAÇÕES NO SISTEMA TNM DO AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER OITAVA EDIÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Cynthia Mara Brito Lins Pereira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01730918.1.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.121.299

Apresentação do Projeto:

Segundo o GLOBOCAN, o câncer de mama está em quinto como causa de morte por câncer na população em geral mundialmente (552.000 mortes). Esta doença é a maior causa de morte por câncer no sexo feminino em regiões menos desenvolvidas e a segunda maior em localidades desenvolvidas. No Brasil, o câncer de mama é o primeiro entre as neoplasias malignas mais prevalentes em mulheres, sem considerar o câncer de pele não melanoma. As estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para cada ano do biênio 2018-2019, a oitava edição do estadiamento TNM/AJCC para o câncer de mama ao incorporar os fatores prognósticos e preditivos, os quais comprovadamente influenciam no prognóstico e condutas terapêuticas relacionadas ao tumor, diminuiu a limitação para avaliação do comportamento biológico tumoral presente na sétima edição, já que estas consideravam apenas a extensão anatômica para definir o estágio. Assim a pesquisa o IMPACTO CLÍNICO E PROGNÓSTICO DAS MODIFICAÇÕES NO SISTEMA TNM DO AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER OITAVA EDIÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA" vai a partir de informações obtidas por meio de prontuários de pacientes com câncer de mama cadastrados no Hospital Ophir Loyola, reclassificá-los de acordo com a oitava edição. A partir disso, busca-se avaliar o impacto que esta nova edição implementada trouxe para a sobrevida dos pacientes, e tomada de decisões quanto a terapêutica adotada de acordo com as características inerentes ao tumor.

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS **CEP:** 66.063-240

UF: PA **Município:** BELEM

Telefone: (91)3265-8845

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.121.299

Serão estudados os prontuários de 300 pacientes que estavam em seguimento no setor de oncologia clínica do Hospital Ophir Loyola, com câncer de mama no ano de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o impacto gerado pela atualização do sistema de estadiamento TNM/AJCC (oitava edição), na classificação dos pacientes com câncer de mama assistidos no Hospital Ophir Loyola, no ano de 2017.

Objetivo Secundário:

- Realizar levantamento dos dados sociodemográficos dos pacientes por meio da análise dos prontuários.
- Verificar em quais estágios foram classificados os pacientes, cujos dados foram coletados, segundo a sétima edição do sistema TNM/AJCC.
- Reclassificar os pacientes estadiados pela sétima edição do sistema TNM/AJCC, de acordo com a oitava edição deste manual.
- Comparar o estágio em que os pacientes com câncer de mama foram classificados pela sétima edição com o estágio obtido a partir da oitava edição do sistema TNM/AJCC.
- Verificar o impacto das modificações do sistema TNM/AJCC na abordagem terapêutica dos pacientes.
- Verificar o impacto das modificações do sistema TNM/AJCC no prognóstico dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCO O risco que esta pesquisa oferecerá para os participantes será a identificação de seu nome, mas este será contornado utilizando-se um sistema numérico para identificação dos participantes pelos pesquisadores, que assumem compromisso em lidar com todos os dados com o maior sigilo e não incluir o nome ou qualquer outra identificação do sujeito. Os dados serão utilizados apenas para fins científicos e os pesquisadores se comprometerão em salvaguardá-los por cinco anos e posteriormente serão incinerados.

BENEFÍCIOS ; Os benefícios da pesquisa consistem em avaliar e demonstrar a importância das modificações incluídas no novo sistema de estadiamento, possibilitando uma melhor abordagem dos pacientes pelos profissionais, gerando uma terapia mais individualizada e definição mais fidedigna do prognóstico. A publicação destes achados da pesquisa haverá um acréscimo do acervo científico que servirá para balizamento de novos estudos.

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepohirloyola.pa@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.121.299

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O American Joint Committee for Cancer (AJCC) sistema de estadiamento do câncer é uma das ferramentas importantes para os médicos, e ajuda a prever a progressão da doença e tomar decisões terapêuticas. A letra "T" da sigla está relacionada ao tumor primário, "N" aos linfonodos regionais e "M" à metástase, classificando-se a partir do nível de acometimento à estas regiões anatômicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Espera-se que haja mudanças no estágio dos pacientes com câncer de mama avaliados após a reclassificação com a oitava edição do sistema TNM/AJCC. Além disso, espera-se avaliar positivamente o impacto deste sistema no direcionamento prognóstico afim de gerar uma melhor seleção terapêutica.

Recomendações:

Anexar o cronograma, já realizado pelo pesquisador.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo será realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (Res. CNS 466/12), e terá início após a submissão e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ophir Loyola. O AMBIENTE DA COLETA dos prontuários será realizado nas dependências do Hospital Ophir Loyola, localizado na Avenida Governador Magalhães Barata, número 992, bairro São Brás. No setor de oncologia clínica. O TCU encontra-se anexado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Res. CNS 466/12, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais da pesquisa. Nesse sentido, ressaltamos as seguintes atribuições do pesquisador:

- Em se tratando de projetos a serem desenvolvidos no Hospital Ophir Loyola - HOL, os pesquisadores devem apresentar o parecer de aprovação emitido pelo CEP, junto a Divisão de Pesquisa do HOL, antes de iniciar a pesquisa;
- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Elaborar e apresentar os relatórios parcial (is) e final;
- Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075
Bairro: SAO BRAS CEP: 68.063-240
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3265-8645 E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

HOSPITAL OPHIR LOYOLA -
HOL



Continuação do Parecer: 3.121.299

- Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda responsabilidade, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto e
- Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1278614_E1.pdf	04/01/2019 13:13:39		Aceito
Outros	tcud.pdf	04/01/2019 02:16:45	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	aceiteorientador.pdf	04/01/2019 02:16:10	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aceiteinstituicaoophir.pdf	04/01/2019 02:15:37	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Outros	naoiniciacaoapesquisa.pdf	03/01/2019 23:55:01	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Outros	onusfinanceiro.pdf	03/01/2019 23:52:08	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	03/01/2019 23:51:11	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	03/01/2019 23:50:39	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCMarianaeYasminK.pdf	03/01/2019 23:49:56	Cynthia Mara Brito Lins Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	19/10/2018 22:11:46	Yasmin de Farias Khayat	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensadecep.pdf	19/10/2018 22:06:54	Yasmin de Farias Khayat	Aceito
Folha de Rosto	folhderostotcc.pdf	19/10/2018 22:00:34	Yasmin de Farias Khayat	Aceito

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075
 Bairro: SAO BRAS CEP: 66.063-240
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)3265-6645 E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

HOSPITAL OPHIR LOYOLA -
HOL



Continuação do Parecer: 3.121.299

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 24 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Cláudio Tobias Acatauassú Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS **CEP:** 66.063-240

UF: PA **Município:** BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepohirloyola.pa@gmail.com