

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**Cíntia Raquel Heldt de Carvalho**

**Análise da sobrevida livre de doença após  
quimioterapia neoadjuvante em mulheres  
com câncer de mama**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2019**

**Cíntia Raquel Heldt de Carvalho**

**Análise da sobrevida livre de doença após  
quimioterapia neoadjuvante em mulheres  
com câncer de mama**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Epidemiologia e Métodos Diagnósticos, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA, RS), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Galleano Zettler  
Co-Orientador: Prof. Dr. José Luiz Pedrini

**Porto Alegre  
2019**

#### Catálogo na Publicação

Heldt de Carvalho, Cíntia Raquel  
Análise da sobrevida livre de doença após  
quimioterapia neoadjuvante em mulheres com câncer de mama  
/ Cíntia Raquel Heldt de Carvalho. -- 2019.  
58 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Orientador(a): Claudio Galleano Zettler ;  
coorientador(a): José Luiz Pedrini.

1. Câncer de Mama. 2. Terapia Neoadjuvante. 3.  
Quimioterapia. 4. Análise de Sobrevida. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

**DEDICATÓRIA**  
*Dedico este trabalho à minha mãe Rosa.*

## **AGRADECIMENTOS**

*À minha mãe Rosa, por ter sido a minha base, por me ensinar a ser uma pessoa digna e batalhadora, por todo o cuidado e amor comigo, por me incentivar em busca dos meus sonhos. Ao meu padrasto Antônio, pela torcida de sempre.*

*À minha avó Alicinda, por me colocar sempre em suas orações para que eu pudesse vencer as batalhas e obter grandes conquistas.*

*Aos meus irmãos Catiúcia e João Vitor, pelo carinho e apoio sempre.*

*Ao meu amor Daniel, pelo carinho, compreensão, apoio, conselhos, pelos abraços confortantes, enfim, por estar sempre ao meu lado.*

*Às minhas amigas Gabriele, Juliana, Fabiana e Daiane, por todo o incentivo, motivação, carinho e apoio.*

*Aos meus orientadores, Dr. Claudio Zettler e Dr. José Luiz Pedrini, por me proporcionarem a oportunidade de realizar esse trabalho/sonho, pela confiança.*

*Às minhas colegas de ambulatório, Adriana, Carla e Sandra, pois a realização desse trabalho só foi possível com o auxílio e compreensão de vocês.*

*À querida Dra Luciana Silveira, por me ajudar a enfrentar os desafios, a não desistir diante dos obstáculos, a seguir em frente.*

*À Deus, acima de tudo, por iluminar o meu caminho.*

## SUMÁRIO

1. RESUMO .....	6
2. ABSTRACT .....	7
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	9
Epidemiologia e Fatores de risco para o Câncer de Mama .....	9
Tratamento Quimioterápico Neoadjuvante .....	12
3.1. Fatores Prognósticos .....	13
3.1.1. Tamanho do tumor .....	14
3.1.2. Status Linfonodal .....	14
3.1.3. Grau Histológico .....	15
3.2. Fatores Preditivos no Câncer de Mama .....	15
3.2.1. Receptores de Estrogênio (RE) .....	16
3.2.2. Receptores de Progesterona (RP) .....	16
3.2.3. Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2 (HER 2) .....	17
3.2.4. Proteína Nuclear Ki67 .....	17
3.3. Classificação Molecular .....	18
4. REFERÊNCIAS .....	20
5. OBJETIVOS .....	23
Objetivo geral .....	23
Objetivos específicos .....	23
6. ARTIGO ORIGINAL .....	24
Resumo .....	25
Introdução .....	27
Métodos .....	28
Resultados .....	30
Discussão .....	34
Referências .....	39
7. CONCLUSÃO .....	43
8. ANEXOS .....	44
Anexo 1. Termo de Aceite CEP Grupo Hospitalar Conceição .....	44
Anexo 2. Normas de Publicação da Revista de Saúde Pública .....	44

## 1. RESUMO

O câncer de mama é o tumor maligno de maior incidência entre as mulheres no Brasil. Apresenta características clínicas e morfológicas diversas que se traduzem em alta heterogeneidade tumoral dificultando, muitas vezes, o tratamento e a cura. A quimioterapia neoadjuvante é aplicada antes da cirurgia para reduzir o tumor ou para permitir cirurgias conservadoras e possibilita a realização de estudos clínicos sobre a eficácia dos agentes antineoplásicos, avaliação de biomarcadores preditivos e prognósticos de resposta tumoral. Após a quimioterapia neoadjuvante, a cirurgia oncológica mamária é realizada como principal forma curativa no tratamento locorregional ou avançado. Nesta, é possível fazer a avaliação da resposta patológica do tumor. Quando essa resposta é completa, ou seja, com a ausência de tumor residual na mama e nos linfonodos axilares, está associada ao menor risco de recidivas ou metástases à distância e, conseqüentemente, a uma maior sobrevida livre de doença. Sendo assim, esse estudo tem por objetivo analisar a sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Os dados foram obtidos por meio da revisão de prontuários de 120 pacientes que realizaram o tratamento entre os meses de janeiro de 2013 e janeiro de 2017. A taxa de sobrevida foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e pelo teste Log-rank. Qui-Quadrado foi utilizado para avaliar a influência dos fatores preditivos e prognósticos na resposta patológica completa (pCR) e na sobrevida livre de doença (SLD). A média de idade das pacientes foi de 50 anos. A pCR, encontrada em 35 pacientes (29,2%) da amostra, foi significativa para pacientes com câncer de mama subtipo Her2+ (70%) onde a superexpressão da proteína apresentou duas vezes mais chances de se obter pCR. Em relação à SLD, tumores T4 apresentaram significativamente menor taxa do que tamanhos 2 e 3. Receptores hormonais e índice Ki67 não apresentaram influência na pCR e SLD. Os resultados sugerem que mulheres com até 50 anos e que tumores avançados ao diagnóstico apresentam maiores chances de recidivas e metástases impactando negativamente na sobrevida livre de doença. O esvaziamento axilar durante a cirurgia possibilitou aumento da sobrevida livre de doença, bem como a adição de trastuzumabe no tratamento neoadjuvante do subtipo molecular Her2+.

**Descritores:** Câncer de mama; Terapia neoadjuvante; Quimioterapia; Análise de sobrevida.

## 2. ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignant tumor among women in Brazil. It presents diverse clinical and morphological characteristics that translate into high tumor heterogeneity, often making treatment and cure difficult. Neoadjuvant chemotherapy is applied before surgery to reduce the tumor or to allow conservative surgeries and enables clinical studies on the efficacy of antineoplastic agents, evaluation of predictive biomarkers, and prognosis of tumor response. After neoadjuvant chemotherapy, breast cancer surgery is performed as the main curative treatment in locoregional or advanced treatment. Here, it is possible to evaluate the pathological response of the tumor. When this response is complete, that is, with the absence of residual tumor in the breast and axillary lymph nodes, it is associated with a lower risk of relapses or distant metastases and, consequently, a greater disease-free survival. Thus, this study aims to analyze disease-free survival in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Data were obtained by reviewing medical records of 120 patients who underwent treatment between January 2013 and January 2017. The survival rate was analyzed using the Kaplan-Meier method and the Log-rank test. Chi-Square was used to evaluate the influence of predictive and prognostic factors on complete pathological response (pCR) and disease-free survival (SLD). The mean age of the patients was 50 years. The pCR, found in 35 patients (29.2%) of the sample, was significant for patients with breast cancer subtype Her2 + (70%) where protein overexpression was twice as likely to obtain pCR. Regarding SLD, T4 tumors had significantly lower rates than sizes 2 and 3. Hormonal receptors and Ki67 index had no influence on pCR and SLD. The results suggest that women up to 50 years of age and that tumors advanced at diagnosis present a greater chance of relapses and metastases negatively impacting disease-free survival. Axillary emptying during surgery allowed an increase in disease-free survival, as well as the addition of trastuzumab in the neoadjuvant treatment of the Her2 + molecular subtype.

**Keywords:** Breast cancer; Neoadjuvant therapy; Chemotherapy; Survival analysis.

**Lista de abreviaturas e siglas**

INCA	Instituto Nacional do Câncer
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
pCR	Resposta Patológica Completa
DNA	Deoxyribonucleic Acid (em português: ácido desoxirribonucléico)
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
Ki67	Índice Proliferação Celular
NAC	Neoadjuvant Chemotherapy (em português: quimioterapia neoadjuvante)
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### **Epidemiologia e Fatores de risco para o Câncer de Mama**

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum no Brasil entre as mulheres, representando cerca de 30% dos casos novos de câncer a cada ano, com estimativa de 59.700 novos casos para o biênio 2018-2019 (INCA, 2017).

A tendência da incidência tem aumentado na maioria das regiões do mundo. Entretanto, nos países altamente desenvolvidos, a incidência atingiu uma estabilidade seguida de queda na última década, refletindo uma combinação de melhoria na detecção precoce, por meio de rastreamento populacional, e intervenções terapêuticas mais eficazes (ROCHA-BRISCHILIARI et al., 2017).

Nos países da América Latina, a mortalidade por câncer é, em geral, aproximadamente duas vezes maior do que nos países mais desenvolvidos e a incidência e a mortalidade tende a aumentar continuamente nas próximas décadas devido a sistemas de saúde não preparados para atender a esta queixa (ROCHA-BRISCHILIARI et al., 2017). Em 2015, somente no Brasil, ocorreram 15.403 óbitos por câncer de mama. Já para o biênio 2018-2019 no Estado do Rio Grande do Sul, estima-se que surgirão cerca de cinco mil novos casos de câncer de mama (INCA, 2017).

A taxa de mortalidade é um dos indicadores mais importantes para monitorar a saúde de pacientes com câncer de mama. Desta forma, observa-se que o crescimento ou diminuição da mortalidade por câncer tem implicações diretas na avaliação de saúde e pode influenciar a revisão de estratégias de prevenção e controle da doença (ROCHA-BRISCHILIARI et al., 2017).

Há diversos fatores que aumentam o risco de se apresentar câncer de mama, mas estes não o causam isoladamente. Grande parte das mulheres que desenvolvem câncer de mama, não possui histórico familiar nem se identificam com outros fatores de alto risco. Entre os fatores fisiológicos de risco que não podem ser alterados estão idade, o histórico familiar, a menarca precoce, a idade da primeira gestação, a nuliparidade, os fatores hormonais e a menopausa tardia (COELHO et al., 2018). A idade é um dos fatores mais relacionados, pois com o aumento da mesma, há um aumento rápido da incidência do câncer (GARICOCHEA et al., 2009).

Sabe-se que 5% a 10% de todos os tipos de câncer estão associados a fatores hereditários, transmitidos por meio de alterações cromossômicas e o restante ocorre

esporadicamente associado a fatores genéticos e ambientais (RESENDE, 2018). O gene BRCA1, localizado no braço longo do cromossomo 17, quando inativado ou mutado pode aumentar a predisposição ao câncer de mama e de ovário em mulheres na pré-menopausa, principalmente. Já o gene BRCA2, localizado no cromossomo 13q parece estar relacionado ao câncer de mama em mulheres jovens e câncer de mama em homens, e também em câncer de ovário quando comparado com BRCA1 (COELHO et al., 2018).

Dentre os fatores que aumentam o risco de desenvolver o câncer de mama e que poderiam ser controlados no decorrer da vida, estão hábito etilista e tabagista, exposição a radiações ionizantes em idades inferiores a 35 anos, tabagismo, etilismo, obesidade e exposição a poluentes, pesticidas e organoclorados (COELHO et al., 2018).

A associação do uso de contraceptivos orais com o aumento do risco de câncer de mama ainda é controversa. Entretanto, os fatores associados à vida reprodutiva da mulher e a exposição prolongada aos estrogênios endógenos, tais como menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, terapia de reposição hormonal por mais de cinco anos e idade tardia no primeiro parto, estão entre os fatores de risco mais importantes para o câncer de mama (SANT'ANA et al., 2016).

O diagnóstico precoce como estratégia de saúde pública possibilita a redução do estágio de apresentação do câncer. Nessa fase, destaca-se a importância da educação da mulher e dos profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas do câncer de mama, bem como do acesso rápido e facilitado aos exames diagnósticos e serviços de saúde (ALMEIDA, 2016a).

Como estratégia para o diagnóstico precoce, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam a mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade, visando à redução da mortalidade. A medida difere das recomendações atuais do Ministério da Saúde, que preconiza o rastreamento bianual, para as mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos, excluindo dos programas de rastreamento uma faixa importante da população (mulheres entre 40-49 anos), responsável por cerca de 15 a 20% dos casos de câncer de mama.

Em um estudo realizado em Minas Gerais (BASTOS et al., 2017) concluiu-se que, apesar do rastreamento do câncer de mama ocorrer na faixa etária entre 50 e 69 anos, há um aumento expressivo do número de lesões malignas na faixa etária de 40 e 49 anos, conforme estudo anatomopatológico nas categorias de BI-RADS 4 e 5. Com relação à idade, no Brasil,

houve uma tendência de aumento da mortalidade por câncer de mama em mulheres de 20 a 49 anos (ROCHA-BRISCHILIARI et al., 2017).

De acordo com o Ministério da Saúde, este exame, quando feito na ausência de sintomas suspeitos ou histórico familiar de câncer de mama, é recomendado para mulheres de 50 a 69 anos, a cada dois anos porque é nesta faixa etária e periodicidade que se tem o melhor equilíbrio entre o benefício de descobrir a doença cedo e os possíveis riscos associados, tais como os resultados falso-positivos e falso-negativos, que geram excesso de exames ou falsa segurança, e também o diagnóstico e tratamento de cânceres que não ameaçariam a vida.

Uma revisão sistemática (GØTZSCHE; JØRGENSEN; NIELSEN, 2013) publicada em 2013 reuniu estudos com mais de 600 mil mulheres, de 39 a 74 anos, e mostrou que o rastreamento por mamografia reduz a mortalidade em 15% em 13 anos de acompanhamento. Porém, ao mesmo tempo, ele faz com que algumas mulheres recebam diagnóstico de que têm um tumor, apesar de o tumor poder não a levar à morte ou doença grave, e por isso passam por ansiedade, sofrimento e podem ter essas lesões removidas por cirurgia dispensável. Para cada duas mil mulheres submetidas ao exame de mamografia de rotina ao longo de 10 anos, uma morte por câncer da mama será evitada e 10 mulheres saudáveis, que não teriam recebido nenhum diagnóstico se não tivessem feito a mamografia de rotina, serão tratadas desnecessariamente. Isso quer dizer que, ao ter um nódulo identificado pela mamografia, é preciso realizar mais exames para identificar melhor qual é o tipo de lesão, e se exige tratamento.

Em vigor desde 2012, a Lei nº 12.732 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013) estabelece que o primeiro tratamento oncológico no SUS deva iniciar no prazo máximo de 60 dias a partir da assinatura do laudo patológico ou em prazo menor, conforme necessidade terapêutica do caso registrada no prontuário do paciente.

Entretanto, em um estudo realizado com 110 mulheres no Rio Grande do Sul (CARDOSO et al., 2017) sobre as principais dificuldades vivenciadas pelas mulheres com câncer de mama em tratamento oncológico durante o percurso do diagnóstico foi mencionada a demora para a realização dos exames diagnósticos e a consulta com o especialista mastologista, sendo que o tempo médio de espera entre os sintomas e início do tratamento foi de 151 dias (5 meses).

## Tratamento Quimioterápico Neoadjuvante

O tratamento quimioterápico é amplamente utilizado para a redução de recidivas, visando à sobrevida e qualidade de vida das mulheres com câncer de mama. Pode ser classificado em adjuvante, neoadjuvante e paliativo. A quimioterapia adjuvante é realizada após a cirurgia para eliminar micro metástases. É usual para casos iniciais e reduz a recorrência e a mortalidade.

A quimioterapia neoadjuvante foi desenvolvida na década de 1970 com a finalidade de melhorar os resultados do tratamento em pacientes com câncer de mama localmente avançado (ROLIM, 2013). É aplicada antes da cirurgia para reduzir o tumor ou para permitir cirurgias conservadoras, sendo também bastante apropriada para aquelas que possam ter uma boa resposta locorregional, independentemente do tamanho do tumor ao diagnóstico, e tumores localmente avançados (RESENDE, 2018).

A partir de novos estudos, a quimioterapia neoadjuvante adquiriu relevância para outras finalidades como: realização de estudos clínicos sobre a eficácia dos agentes antineoplásicos; avaliação de biomarcadores preditivos e prognósticos de resposta tumoral; e possibilidade de se obter uma resposta patológica completa após o tratamento cirúrgico (RESENDE, 2018). Esta sugere a ausência de doença residual, invasiva ou *in situ*, e está correlacionada com maiores intervalos sem manifestação da doença e sobrevida global aumentada (PACHNICKI et al., 2012).

Protocolos de quimioterapia neoadjuvante, similares aos esquemas adjuvantes, são escolhidos mediante as características biológicas e moleculares do tumor associadas às comorbidades clínicas apresentadas pelas pacientes (RESENDE, 2018).

Os principais esquemas quimioterápicos neoadjuvantes utilizados são baseados na associação de antraciclinas (doxorrubicina e epirrubicina), alquilantes (ciclofosfamidás), bloqueadores do fuso mitótico (docetaxel e paclitaxel), ligantes do DNA (platinas) e antimetabólitos (5-fluorouracil, capecitabina e gencitabina). Os regimes com antraciclicas/taxanos são o padrão-ouro no tratamento quimioterápico neoadjuvante (SCHORR; PEDRINI; REGINATTO, 2015).

A superexpressão do gene Her2 é observada em aproximadamente 20% dos casos de neoplasia mamária e está associada a um pior prognóstico. Entretanto, o trastuzumabe, terapia alvo direcionada ao Her2, quando associado à quimioterapia neoadjuvante, mostra-se uma promissora atividade antitumoral, com aumento da resposta patológica completa (SCHORR;

PEDRINI; REGINATTO, 2015). Ainda, altos índices de resposta patológica completa foram observados entre pacientes triplo-negativos, ou seja, com ausência de receptores hormonais e Her2 que somente podem responder à quimioterapia convencional (SCHORR; PEDRINI; REGINATTO, 2015).

Marcadores histológicos e tumorais devem ser obtidos antes da quimioterapia neoadjuvante, pois podem influenciar tanto no prognóstico quanto na tomada de decisão em relação ao tratamento sistêmico adjuvante (CHOI; LEE, 2009).

Uma meta-análise publicada em 2005 (MAURI; PAVLIDIS; IOANNIDIS, 2005), realizada com 14 estudos incluindo um total de 5.500 mulheres, comparou a quimioterapia neoadjuvante com adjuvante. Constatou-se que não houve diferença dos tratamentos quanto à sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD).

Após a quimioterapia neoadjuvante, a cirurgia oncológica mamária é realizada como principal forma curativa no tratamento locorregional ou avançado. Consiste na ressecção completa do tumor mais a abordagem cirúrgica linfonodal (RESENDE, 2018). Dessa forma, permite fazer a avaliação da resposta patológica do tumor. Quando completa, é definida como a ausência de carcinoma invasor ao exame anatomopatológico do tecido da mama e linfonodos axilares e está associada a uma maior sobrevida livre de doença (KAUFMANN et al., 2007).

### **3.1. Fatores Prognósticos**

O fator prognóstico é caracterizado por ser um indicador de como será o curso clínico da paciente, envolvendo o risco de recidiva da doença ou de morte ao tumor, representando assim, um marcador associado à sobrevida global.

Os principais fatores prognósticos relacionados ao tumor são: tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho tumoral e invasão linfonodal, conforme demonstrado na Tabela 01. E, em relação ao hospedeiro, características da paciente, como idade ao diagnóstico, histórico familiar, obesidade e outras características genéticas que não estão bem estabelecidas (RESENDE, 2018).

**Tabela 01.** Fatores prognósticos e preditivos

<b>Tipos</b>	<b>Subtipos</b>
Clínicos	Idade, ciclo menstrual, raça, obesidade
Morfológicos	Status linfonodal, tamanho tumoral, tipo patológico, grau histológico, invasão angiolinfática
Genéticos	Her2, genes supressores, TP53, BRCA 1-2
Hormonais	Receptor de estrogênio e progesterona
Enzimáticos	Inibidor de plaminogênio e catepsina D
Indicativos de Proliferação	KI67, fração de células em fase S
Circulatórios	Marcadores de angiogênese, células tumorais no sangue e na medula

**Fonte:** Adaptado de Barros & Buzaid, 2007.

### 3.1.1. *Tamanho do tumor*

Historicamente, o volume tumoral é um dos principais fatores relacionados à progressão da doença. Quanto maior o tamanho tumoral, maior o risco de recidiva local após o tratamento e, a probabilidade de metástases axilares e o risco de doença sistêmica também são maiores (BURTET, 2014).

Pacientes com carcinomas de até 1 cm tem bom prognóstico, com aproximadamente 96% de sobrevida sem recidiva da doença em cinco anos. Entretanto, pacientes com tumores maiores de 2 cm apresentam um risco mais elevado de recorrência da doença e de metástases (DAGNONI et al., 2016).

### 3.1.2. *Status Linfonodal*

Por muitos anos, a dissecação de linfonodos axilares foi o tratamento padrão para verificar a presença de doença axilar metastática. Com o uso do linfonodo sentinela, primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática proveniente do câncer de mama, muitos estudos demonstraram a eficácia do linfonodo sentinela em predizer o comprometimento axilar e evitar o esvaziamento axilar nos pacientes sem comprometimento metastático (URBAN et al., 2000)

Atualmente, o estado dos linfonodos axilares é o mais importante fator prognóstico do câncer de mama como parâmetro isolado, e quanto maior o número de linfonodos acometidos, maior a chance de metastatização (FREITAS, 2016).

### 3.1.3. Grau Histológico

O estadiamento histológico envolve as características histológicas do tumor (grau histológico), do núcleo (grau nuclear) e da proliferação celular (grau mitótico) (Tabela 02). A sobrevida está relacionada com a graduação histológica: Grau I (carcinoma bem diferenciado); grau II (moderadamente diferenciado); grau III (pouco diferenciado). Quanto mais indiferenciado o tumor, pior será o prognóstico (STAFIN et al., 2012).

**Tabela 02.** Grau Histológico de Nottingham.

<b>GRAU HISTOLÓGICO DE NOTTINGHAN</b>		
<b>Formação Tubular</b>	<b>Grau</b>	
	1	Mais de 75% - Maioria do tumor
	2	Entre 10 -75% - grau moderado
	3	Menos de 10% - pouca ou nenhuma
<b>Pleomorfismo Nuclear</b>	1	Tamanho do núcleo equivalente a 1 – 1,5x o diâmetro da hemácia, cromatina difusa, núcleo ausente
	2	Tamanho do núcleo equivalente a 1,5 – 2x o diâmetro da hemácia, cromatina grosseira, poucos núcleos
	3	Tamanho do núcleo equivalente a 2 – 2,5x o diâmetro da hemácia, cromatina vesicular, um ou mais núcleos
<b>Índice Mitótico</b>	1	0 a 11
	2	12 a 22
	3	Acima de 23
<b>Resultados (soma)</b>	<b>Grau</b>	<b>Diferenciação</b>
3 a 5	1	Bem diferenciado
6 a 7	2	Moderadamente diferenciado
8 a 9	3	Pouco diferenciado

**Fonte:** Paiva, 2016.

## 3.2. Fatores Preditivos no Câncer de Mama

Fatores preditivos são marcadores capazes de prever um desfecho clínico ou uma resposta ao tratamento. Permite personalizar recomendações como a seleção específica de pacientes para uma terapia particular, ou poupando outros pacientes de terapias

potencialmente ineficazes (RESENDE, 2018). O status dos receptores de estrogênio, receptores de progesterona e Ki67 são avaliados pela técnica de Imuno-Histoquímica.

### 3.2.1. *Receptores de Estrogênio (RE)*

Os receptores hormonais são proteínas expressas no epitélio e no estroma da mama os quais se ligam a hormônios circulantes, mediando efeitos de proliferação celulares. Os receptores hormonais são considerados positivos com uma expressão de RE ou RP maior ou igual a 1% de coloração nuclear (PAIVA, 2016).

Os estrogênios são reconhecidos como agentes que estimulam a proliferação celular mamária. Conseqüentemente, terapias que possuem como alvo os hormônios e suas vias sinalizadoras, como os moduladores seletivos dos receptores do estrogênio tamoxifeno e inibidores da aromatase, têm sido utilizadas para tratamento e para prevenção do câncer de mama.

A presença de RE é um fator preditivo para terapia hormonal e um marcador de bom prognóstico. Indica tumores menos agressivos, com melhor sobrevida global e livre de doença em 5 anos comparados aos tumores RE negativos (DE NARDI, 2017).

### 3.2.2. *Receptores de Progesterona (RP)*

O papel do receptor de progesterona nos tumores de mama é menos definido que o do receptor de estrogênio. A progesterona ao se ligar ao seu receptor exerce função paradoxal, com efeitos proliferativos e de diferenciação. Estudo realizado em 2015 demonstrou que a progesterona e o RP afetam a ativação do RE-alfa, agindo como um freio na proliferação dos tumores RE positivos. Essa seria uma explicação para o comportamento mais agressivo de tumores com baixa ou nenhuma expressão de RP (MOHAMMED et al., 2015).

Sendo assim, tanto a negatividade quanto a fraca positividade para RP (1- 19%) associam-se a características de pior prognóstico, como comprometimento linfonodal, grau, tamanho tumoral e índice de proliferação (DE NARDI, 2017).

### 3.2.3. Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2 (HER 2)

O receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2 pertence à família dos receptores de crescimento de membrana. O gene HER-2 é um oncogene localizado no cromossomo 17 é amplificado em 25% a 30% dos carcinomas de mama. Codifica uma proteína de membrana das células tumorais fazendo com que estas se desenvolvam mais rápidas e aumentem a sua duplicação, tornando os tumores mais agressivos (tabela 03) (PAIVA, 2016).

**Tabela 03.** Escala referente à imunorreatividade do biomarcador HER-2.

ESCORE	CARACTERÍSTICAS
0	Nenhuma célula positiva
1+	Imunorreatividade de membrana, fraca e irregular em pelo menos 10% das células
2+	Imunorreatividade de membrana, de intensidade fraca a moderada, porém regular em mais de 20% das células
3+	Imunorreatividade de membrana, com forte intensidade, em pelo menos 30% das células

**Fonte:** Paiva, 2016.

Atualmente, a expressão da proteína é considerada importante biomarcador de prognóstico nos tumores que apresentam boas respostas a terapia alvo, como o anticorpo monoclonal trastuzumabe.

### 3.2.4. Proteína Nuclear Ki67

O antígeno nuclear Ki67 é comumente utilizado para estimar o índice de proliferação celular dos tumores mamários, sendo considerado elemento importante na progressão da doença. Trata-se de uma proteína nuclear que não é expressa nas células em repouso (G0), mas pode ser detectada na fase G1, S, G2, apresenta um pico durante a fase de mitose do ciclo celular (PAIVA, 2016).

Vários estudos evidenciaram uma correlação positiva entre a expressão do Ki67 e a resposta à quimioterapia. No manejo do câncer de mama, o Ki-67 é usado principalmente na diferenciação entre os subtipos moleculares Luminal A e Luminal B com um valor de corte de 14% (TAO et al., 2017). Sua utilização como marcador de proliferação celular demonstrou

que o percentual de células positivas da proteína pode ser utilizado para estratificar pacientes em bom e mau prognóstico. Para isso, foi considerado como baixo índice proliferativo quando apresentar ( $\leq 14\%$ ) e alto índice proliferativo quando existe mais que 14% de coloração dos núcleos, neste caso indicando maior agressividade tumoral (PAIVA, 2016).

Estudos mostraram que os índices de Ki67 durante o tratamento foram identificados como um potencial biomarcador prognóstico e preditivo, pois há associação entre os altos níveis de expressão do Ki-67 após duas semanas de hormonioterapia neoadjuvante e pior sobrevida livre de doença (GONÇALVES, 2017; SCHORR; PEDRINI; REGINATTO, 2015).

### 3.3. Classificação Molecular

A avaliação molecular através da expressão gênica tumoral é o teste padrão ouro para classificação dos cânceres de mama, fornecendo importantes informações prognósticas e preditivas. Através da realização da imuno-histoquímica de RE, RP, Her2 e Ki67 pode-se prever a classificação molecular (Tabela 04).

Estudos com micro arranjos de DNA, que utiliza biologia molecular, baseado nos valores de RE, RP, Her2 e Ki67, permitiram a classificação genética do câncer de mama em cinco subtipos: os luminais A e luminais B, que expressam receptores hormonais; o basal, que não expressa receptores hormonais nem o oncogene Her2 – conhecido como tumor triplo negativo; o superexpressor de Her2; e o epitelial normal (SCHORR; PEDRINI; REGINATTO, 2015).

**Tabela 04.** Classificação molecular.

Subtipo Molecular	Perfil Imuno-Histoquímica
Luminal A	RE + e/ou RP+, Her2-, KI67 <14%
Luminal B	RE + e/ou RP+, Her2-, KI67 $\geq 14\%$
Luminal Híbrido	RE + e/ou RP+, Her2-, qualquer índice de KI67
Her2 Superexpresso	RE - e/ou RP-, Her2 +
Triplo Negativo	RE - e/ou RP-, Her2 -
Basal-like	RE e/ou RP – e Her2-, CK5/6+ e/ou EGFR+

**Fonte:** Oliveira Carmo, 2015.

Esses subgrupos tumorais apresentam semelhanças e diferenças nas expressões de genes, no ritmo de crescimento, nas vias de sinalização, em sua composição celular, prognóstico, bem como na sensibilidade as terapias (BARROS; LEITE, 2015).

O subtipo luminal A, caracteriza-se pela presença de RE e RP em grande número de células epiteliais diferenciadas dos lúmens ducto-lobulares e ausência de Her2. Apresenta também baixo índice de proliferação celular ( $Ki67 < 14\%$ ). Já o subtipo luminal B, também originário de células epiteliais luminais ricas em RE, apresenta diferenças da quantidade de RP em suas células. Her2 pode estar presente e a avaliação de Ki67 evidencia elevada taxa de proliferação ( $Ki67 > 14\%$ ) (BARROS; LEITE, 2015). Dessa forma, os tumores luminais apresentam resposta à hormonioterapia, baseada no bloqueio da ação hormonal estrogênica. Foi verificado que são tumores de bom prognóstico. Já a evolução é bem mais reservada no subtipo basal e no superexpressor de Her2 (FREITAS, 2016).

Os tumores Her2 enriquecidos têm superexpressão do receptor de Her2 e negatividade para os receptores hormonais. Representam em torno de 15% dos casos sendo tumores maiores e que apresentam mais metástases linfonodais (DE NARDI, 2017).

Já os tumores triplo-negativos (ausência de expressão de receptores hormonais e Her2) surgem em idades mais precoces, possui um comportamento mais agressivo, com pouca diferenciação, alta taxa de proliferação e mais frequentes metástases viscerais (DE NARDI, 2017).

A maior finalidade em se obter um melhor conhecimento acerca do perfil de pacientes com câncer de mama é disponibilizar aos serviços de saúde propostas de tratamentos a partir de um contexto sólido e sensato sobre quais seriam as decisões mais acertadas, que poderiam ser tomadas com segurança, sem aumento de morbimortalidade para seus pacientes.

#### 4. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. I. DE M. **Conhecimento, atitude e prática acerca da detecção precoce do câncer de mama no âmbito da Estratégia de Saúde da Família.** [dissertação] Universidade Federal do Ceará, 2016a.
- ALMEIDA, R. F. **Metástase axilar em linfonodo sentinela nos carcinomas ductal e lobular infiltrantes de mama e correlação com axila positiva.** [dissertação] Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. 2016b.
- BARROS, A. C. S. D. DE; LEITE, K. R. M. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 25, n. 4, p. 146–155, 2015.
- BASTOS, C. B. et al. The importance of early screening for breast cancer in younger women. **Unimontes científica**, 2017.
- BRASIL. **Portaria no 876, de 16 de maio de 2011. Dispõe sobre a aplicação da Lei no 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).**
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- BURTET, J. **Fatores preditores de positividade do linfonodo sentinela em pacientes com neoplasia maligna da mama .** [dissertação] Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2014.
- CARDOSO, A. L. et al. Acesso a medidas de detecção precoce do câncer de mama por mulheres em tratamento oncológico. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 7, n. 2, p. 276, 2017.
- CARMO, P. O. **Sobrevida de mulheres com câncer de mama subtipo luminal assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.** [dissertação]. Universidade Federal de Juiz de Fora. 2015.
- CHOI, U. J.; LEE, K. M. The changes of the histologic and biologic markers induced by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. **Journal of Breast Cancer**, v. 12, n. 1, p. 41–46, 2009.
- COELHO, A. S. et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 1, p. 17–21, 2018.
- DAGNONI, C. et al. Perfil clínico e tumoral de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante de câncer de mama no Hospital Erasto Gaertner. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 26, n. 4, p. 158–163, 2016.
- DE NARDI, R. P. **Análise da Frequência e Determinação Imuno- histoquímica dos Carcinomas Mamários Receptor de Estrogênio Negativo e Receptor de Progesterona Positivo.** [dissertação] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

DOS, G.; JAQUES, S.; MONTANHA, D. Neoplasia de mama em mulheres jovens em um hospital público na cidade de Santos-SP. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 55, n. 13, p. 67–73, 2018.

FAYER, V. A. et al. Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 4, p. 766–778, 2016.

FREITAS, S. R. **Análise dos principais fatores relacionados à evolução e à resposta terapêutica no câncer de mama correlacionados aos desfechos clínicos em pacientes de um hospital universitário de referência.** [dissertação] Universidade Federal de Santa Maria, 2016.

GARICOCHEA, B. et al. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 311–317, 2009.

GONÇALVES, R. **Desenvolvimento de um método padronizado para avaliação do biomarcador Ki-67 em pacientes com câncer de mama, sua validação clínica e avaliação do impacto econômico de sua adoção no SUS.** [dissertação] Universidade Estadual de Campinas, 2017.

GØTZSCHE, P. C. P. C.; JØRGENSEN, K. J.; NIELSEN, M. Screening for breast cancer with mammography. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 6, p. CD001877, 2013.

HADDAD, N. C.; CARVALHO, A. C. DE A.; NOVAES, C. D. O. Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres submetidas à cirurgia para câncer de mama. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 0, p. 28–35, 2015.

KAUFMANN, M. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 12, p. 1927–1934, 2007.

LI, X. et al. Biomarkers Predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 145, n. 6, p. 871–878, 2016.

MARTINS, L. C. et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 27, n. 1, p. 8–14, 2017.

MAURI, D.; PAVLIDIS, N.; IOANNIDIS, J. P. A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 3, p. 188–194, 2005.

MOHAMMED, H. et al. Progesterone receptor modulates estrogen receptor-  $\alpha$  action in breast cancer. **Nature**, v. 523, n. 7560, p. 313–317, 2015.

MONTEIRO, H. DE A. V. et al. Influência de Variáveis Clinicopatológicas sobre a Eficácia da Quimioterapia Neoadjuvante do Câncer de Mama Influence of Clinicopathological Variables on the Efficacy of Neoadjuvant. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 369–377, 2013.

NAKASHOJI, A. et al. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. **Oncology Letters**, v. 14, n. 4, p. 4135–4141, 2017.

PACHNICKI, J. P. A. et al. Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 39, n. 2, p. 86–92, 2012.

PAIVA, C. B. **Associação da expressão do Ki67 e linfonodos axilares metastáticos com a sobrevida livre de doença no câncer de mama invasivo**. [dissertação] Universidade Federal de Pernambuco, 2016.

RAFFO, C. C. et al. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 62, n. 3, p. 139–145, 2017.

RESENDE, U. **Fatores prognósticos e preditivos da resposta clínica e patológica em mulheres com carcinoma de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante**. [tese] Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, 2018.

ROCHA-BRISCHILIARI, S. C. et al. The rise in mortality from breast cancer in young women: Trend analysis in Brazil. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2017.

ROLIM, C. Análise retrospectiva de resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante em neoplasia de mama e serviço dos SUS. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 9, n. 32, p. 55–60, 2013.

SANT'ANA, R. S. DE et al. Associated factors with mammographic changes in women undergoing breast cancer screening. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 3, p. 324–329, 2016.

SCHORR, M. C.; PEDRINI, J. L.; REGINATTO, A. G. Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 25, n. 1, p. 20–25, 2015.

STAFIN, I. et al. Fatores prognósticos no câncer de mama. **HU Revista**, v. 38, n. 3, p. 193–201, 2012.

STIVAL, R. S. M.; PRESTES, A. L. DE O.; MANSANI, F. P. Câncer de mama em mulheres jovens: uma análise do estadiamento clínico inicial e dos subtipos moleculares dos tumores. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 24, n. 1, p. 17–22, 2014.

TAO, M. et al. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 51, 2017.

URBAN, C. DE A. et al. Artigo De Atualização Linfonodo Sentinela : Um Novo Conceito No Tratamento Cirúrgico Do Câncer De Mama Sentinel Lymph-Node: a New Concept in Surgical Treatment. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 28, p. 216–222, 2000.

ZHANG, W.; TIAN, H.; YANG, S. The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Positive Locally Advanced Breast Cancer and Survival Analysis. **Analytical Cellular Pathology**, v. 2017, n. d, p. 1–5, 2017.

ZHAO, Y. et al. Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. **OncoTargets and Therapy**, v. 8, p. 1511–1521, 2015.

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Analisar a taxa de sobrevida livre de doença e fatores associados em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

### **Objetivos específicos**

1. Descrever o perfil clínico e tumoral da população estudada;
2. Verificar a taxa de sobrevida livre de doença das pacientes em estudo;
3. Analisar a influência dos fatores prognósticos e preditivos na sobrevida das pacientes;
4. Analisar a taxa de sobrevida livre de doença de acordo com a classificação molecular;
5. Verificar a correlação existente entre a resposta patológica após quimioterapia neoadjuvante e os fatores prognósticos e preditivos;
6. Verificar a correlação existente entre a resposta patológica após quimioterapia neoadjuvante e a classificação molecular.

## 6. ARTIGO ORIGINAL

Será submetido ao periódico “Revista de Saúde Pública”.

### **ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA<sup>1</sup>**

### **ANALYSIS OF DISEASE-FREE SURVIVAL AFTER NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH BREAST CANCER**

Cíntia Raquel Heldt de Carvalho<sup>2</sup>

Claudio Galleano Zettler<sup>3</sup>

José Luiz Pedrini<sup>4</sup>

#### **Seção: Artigo Original**

Financiamento Próprio

**Autor(a) correspondente:** Cíntia Raquel Heldt de Carvalho. Roque Calage 180/304, Porto Alegre, 91350-090, RS, Brasil. Telefone 51 3357 2706 e E-mail: cissajui@hotmail.com

---

<sup>1</sup> Extraído da dissertação, intitulada “Análise da sobrevida livre de doença após quimioterapia neoadjuvante em mulheres com câncer de mama”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, no ano de 2018.

<sup>2</sup> Enfermeira. Especialista em Enfermagem Oncológica (SBEO). Mestranda em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Enfermeira Assistencial do Serviço de Oncologia e Hematologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: cissajui@hotmail.com.

<sup>3</sup> Médico. Doutorado em Patologia. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: poafm03b@terra.com.br.

<sup>4</sup> Médico. Doutorado em Patologia. Serviço de Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: jose.pedrini@hotmail.com.

## **Resumo**

O estudo tem como objetivo analisar a sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Os dados foram obtidos por meio da revisão de prontuários de 120 pacientes que realizaram o tratamento entre os meses de janeiro de 2013 e janeiro de 2017. A taxa de sobrevida foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e pelo teste Log-rank. Qui-Quadrado foi utilizado para avaliar a influência dos fatores preditivos e prognósticos na resposta patológica completa (pCR) e na sobrevida livre de doença (SLD). A média de idade das pacientes foi de 50 anos. A pCR, encontrada em 35 pacientes (29,2%) da amostra, foi significativa para pacientes com câncer de mama subtipo Her2+ (70%) onde a superexpressão da proteína apresentou duas vezes mais chances de se obter pCR. Em relação à SLD, tumores T4 apresentaram significativamente menor taxa do que tamanhos 2 e 3. Receptores hormonais e índice Ki67 não apresentaram influência na pCR e SLD. Os resultados sugerem que mulheres com até 50 anos e que tumores avançados ao diagnóstico apresentam maiores chances de recidivas e metástases impactando negativamente na sobrevida livre de doença. O esvaziamento axilar durante a cirurgia possibilitou aumento da sobrevida livre de doença, bem como a adição de trastuzumabe no tratamento neoadjuvante do subtipo molecular Her2+.

**Descritores:** Câncer de mama; Terapia neoadjuvante; Quimioterapia; Análise de sobrevida.

**Abstract**

The aim of the study was to analyze disease free survival in women with breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Data were obtained by reviewing medical records of 120 patients who underwent treatment between January 2013 and January 2017. The survival rate was analyzed using the Kaplan-Meier method and the Log-rank test. Chi-Square was used to evaluate the influence of predictive and prognostic factors on complete pathological response (pCR) and disease-free survival (SLD). The mean age of the patients was 50 years. The pCR, found in 35 patients (29.2%) of the sample, was significant for patients with breast cancer subtype Her2 + (70%) where protein overexpression was twice as likely to obtain pCR. Regarding SLD, T4 tumors had significantly lower rates than sizes 2 and 3. Hormonal receptors and Ki67 index had no influence on pCR and SLD. The results suggest that women up to 50 years of age and that tumors advanced at diagnosis present a greater chance of relapses and metastases negatively impacting disease-free survival. Axillary emptying during surgery allowed an increase in disease-free survival, as well as the addition of trastuzumab in the neoadjuvant treatment of the Her2 + molecular subtype.

**Keywords:** Breast cancer; Neoadjuvant therapy; Chemotherapy; Survival analysis.

## Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada e a principal causa de óbito por câncer no sexo feminino. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer<sup>1</sup> são esperados para o biênio 2018-2019 no Brasil aproximadamente 60 mil casos novos de câncer de mama. Mesmo assim, estudos têm demonstrado que o diagnóstico precoce e o avanço nas terapêuticas têm melhorado de maneira significativa a sobrevida dos pacientes.

Quando diagnosticada a doença, a avaliação molecular deve ser levada em consideração juntamente com a identificação de fatores prognósticos e preditivos para o estadiamento tumoral e planejamento terapêutico. Considera-se um fator prognóstico quando este é capaz de prever a evolução da doença ao diagnóstico. São mais importantes: status linfonodal, tamanho do tumor, grau histológico, invasão vascular linfática e tipo histológico do tumor<sup>2</sup>.

Já os fatores preditivos caracterizam-se pelo potencial de prever resposta a um determinado tratamento oferecido, como por exemplo, a expressão de receptores hormonais e amplificação do receptor Her2<sup>2</sup> o que implicará no uso de terapia hormonal e terapia alvo específico no plano terapêutico.

Trata-se de uma doença com alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Tumores mamários com histologia e clínica semelhantes podem apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas<sup>2</sup>. Enquanto alguns pacientes desfrutam de uma sobrevida livre de doença por muitos anos após o diagnóstico, há pacientes que sofrem com uma doença rapidamente progressiva com desfecho fatal<sup>3</sup>.

A sobrevida livre de doença/progressão (SLD), definida como o tempo desde o diagnóstico histológico até a recidiva, morte ou última avaliação de acompanhamento<sup>4</sup>, pode estar relacionada a fatores que incluem tumores maiores que 2 centímetros, presença de comprometimento em linfonodos axilares e estágios mais avançados da doença<sup>5</sup>.

As modalidades terapêuticas utilizadas atualmente, tem mostrado promissores resultados na sobrevida livre de doença, principalmente pela inclusão de novos medicamentos. O tratamento neoadjuvante do câncer de mama consiste no uso de diferentes modalidades terapêuticas (quimioterapia, hormonioterapia, terapia alvo molecular) prévias a remoção cirúrgica da doença. Tem sido aceito como uma opção de tratamento para pacientes com doença não metastática porque pode converter tumores inoperáveis em operáveis e elevar o índice de cirurgias conservadoras<sup>6</sup>.

Após a quimioterapia neoadjuvante, a cirurgia oncológica mamária é realizada como principal forma curativa no tratamento locorregional ou avançado. Consiste na ressecção completa do tumor mais a abordagem cirúrgica linfonodal<sup>2</sup>. Dessa forma, permite fazer a avaliação da resposta patológica do tumor. Quando completa, é definida como a ausência de carcinoma invasor ao exame anatomopatológico do tecido da mama e linfonodos axilares e está associada a uma maior sobrevida livre de doença<sup>7</sup>.

Sendo assim, os avanços na busca por componentes que possam futuramente auxiliar na melhor seleção de pacientes de alto risco encorajam o desafio de conhecer melhor o perfil das mulheres acometidas pelo câncer de mama, a fim de desenvolver uma abordagem clínica e terapêutica mais efetiva para melhorar a sobrevida dessas pacientes. Dessa forma, o objetivo do estudo é analisar a taxa de sobrevida livre de doença e fatores associados em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal observacional, descritivo de caráter retrospectivo com mulheres com diagnóstico de câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante no Serviço de Oncologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2017.

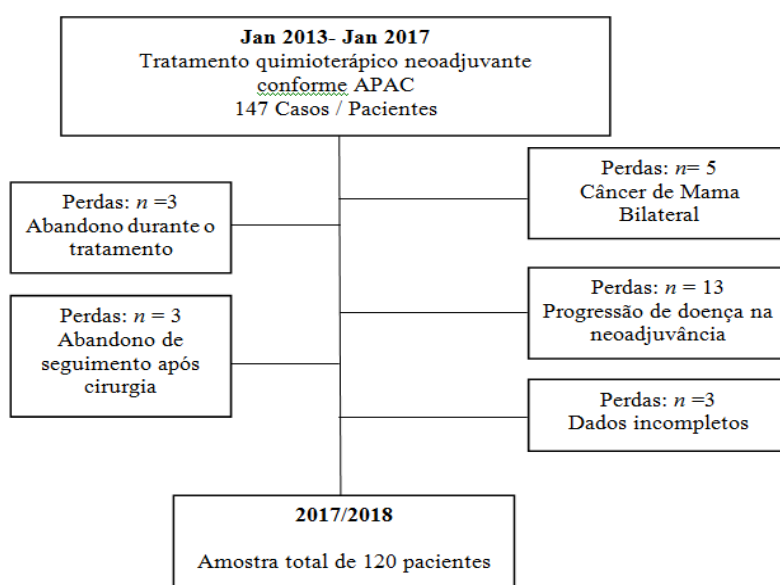
Foram incluídas mulheres com diagnóstico de tumor primário de mama que apresentaram exame Imuno-Histoquímica com escore do marcador Ki 67. Foram excluídas as pacientes em que os prontuários não apresentavam informações necessárias para o estudo; que realizaram hormonioterapia neoadjuvante, que apresentaram metástases à distância no momento do diagnóstico; pacientes com câncer de mama bilateral; pacientes com outro câncer concomitante; pacientes que iniciaram o tratamento no setor e não deram continuidade.

A seleção das pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante no período estudado (figura 1) foi realizada a partir da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC).

As seguintes variáveis foram avaliadas: idade ao diagnóstico, história familiar, menopausa, tipo histológico, grau histológico, estágio T (pré e pós quimioterapia), estágio N (pré e pós quimioterapia), protocolo quimioterápico, classificação molecular, status do receptor hormonal, status de Her2, taxa de Ki67, cirurgia, a resposta patológica, presença de recidiva e o tempo para sua ocorrência, a ocorrência de óbito e o tempo para este desfecho.

Os dados qualitativos foram apresentados em frequência e percentual e, as variáveis quantitativas, em mediana e percentis 25 e 75. Utilizaram-se média, mediana e desvio-padrão (DP) para variáveis contínuas. A normalidade dessas variáveis foi analisada com auxílio do teste Shapiro-Wilk. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para estimar a sobrevida livre da doença (data da cirurgia até a data da metástase/data de encerramento) e a sobrevida global (data da cirurgia até a data do óbito/data de encerramento), em meses. A influência dos fatores prognósticos e preditivos na sobrevida livre da doença foi verificada pelo teste de Log-Rank. A análise múltipla foi através da análise de regressão de Cox, onde foram incluídas as variáveis cujo  $p < 0,25$  na análise bivariada. A medida de associação apresentada foi a Hazard Ratio (HR) com Intervalo de Confiança de 95%. Os fatores preditivos e prognósticos associados à resposta patológica foram verificados através de testes Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ). O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no software SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*, versão 23.

O estudo nº 64516716.8.0000.5530 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição e, sob o nº 64516716.8.3001.5345 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção de amostra.

## Resultados

Neste estudo, foram analisados 120 casos/prontuários de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante no período de Janeiro de 2013 até Janeiro de 2017. As características clínicas e patológicas estão descritas na tabela 1. A idade média ao diagnóstico foi de 50,33 (DP 10,75) variando de 22 a 76 anos sendo a mediana de idade de 50 anos. Em relação ao histórico familiar, apenas 27,5% (n=33) das pacientes afirmaram a presença de câncer de mama na família (parentesco de primeiro grau).

De 120 pacientes, 63,3% (n=76) realizaram esquema de quimioterapia neoadjuvante baseada em 4 ciclos de Doxorrubicina (A) 60 mg/m<sup>2</sup> e Ciclofosfamida (C) 600mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, seguidos de 4 ciclos de Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> também a cada 21 dias ou 12 ciclos semanais de Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>. Em 15,8% (n=19) dos casos em que a proteína HER2 esteve presente possibilitou o uso de anticorpo monoclonal Trastuzumabe associado aos quimioterápicos taxanos, a cada 21 dias, na dose de ataque de 8mg/kg seguida por doses subsequentes de 6mg/kg.

A cirurgia mais empregada foi a Setorectomia (cirurgia conservadora), sendo realizada em 68 pacientes (56,6%). Destas, 13 pacientes (10,8%) necessitaram a ampliação de margem cirúrgica. Em todos os casos foi avaliado o linfonodo sentinela (LS) sendo que, em 56 pacientes (46,7%) o mesmo apresentou-se negativo para coloração e, em 64 pacientes (53,3%) foi necessário o esvaziamento axilar (EA).

A resposta patológica completa (pCR) à quimioterapia neoadjuvante foi observada em 29,2% das pacientes (n=35) conforme descrito na tabela 2. De 85 pacientes em que a resposta patológica foi incompleta, 57 pacientes (67%) apresentaram diminuição do tumor. Destas, somente em 20 pacientes houve melhora do comprometimento axilar.

Após o tratamento cirúrgico, 36 pacientes (30%) apresentaram recidiva locorregional ou mama contralateral (n=16) e metástases à distância em sistema nervoso central (n=8), óssea (n=7) e pulmonar (n=3). Duas pacientes apresentaram metástases na região abdominal (peritônio e cólon). Até o período de Outubro de 2018 (encerramento), 13 pacientes (10,8%) foram a óbito.

Analisando-se as curvas de Kaplan-Meier (figura 2), verifica-se que a estimativa para a sobrevida global (SG) da população estudada foi de 60,6 meses e a estimativa para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 49,9 meses. De acordo com a classificação molecular, verifica-se que pacientes que apresentam neoplasia mamária do tipo Luminal Híbrido é estimado tempo de sobrevida livre de doença de aproximadamente 14 meses a mais que o tipo

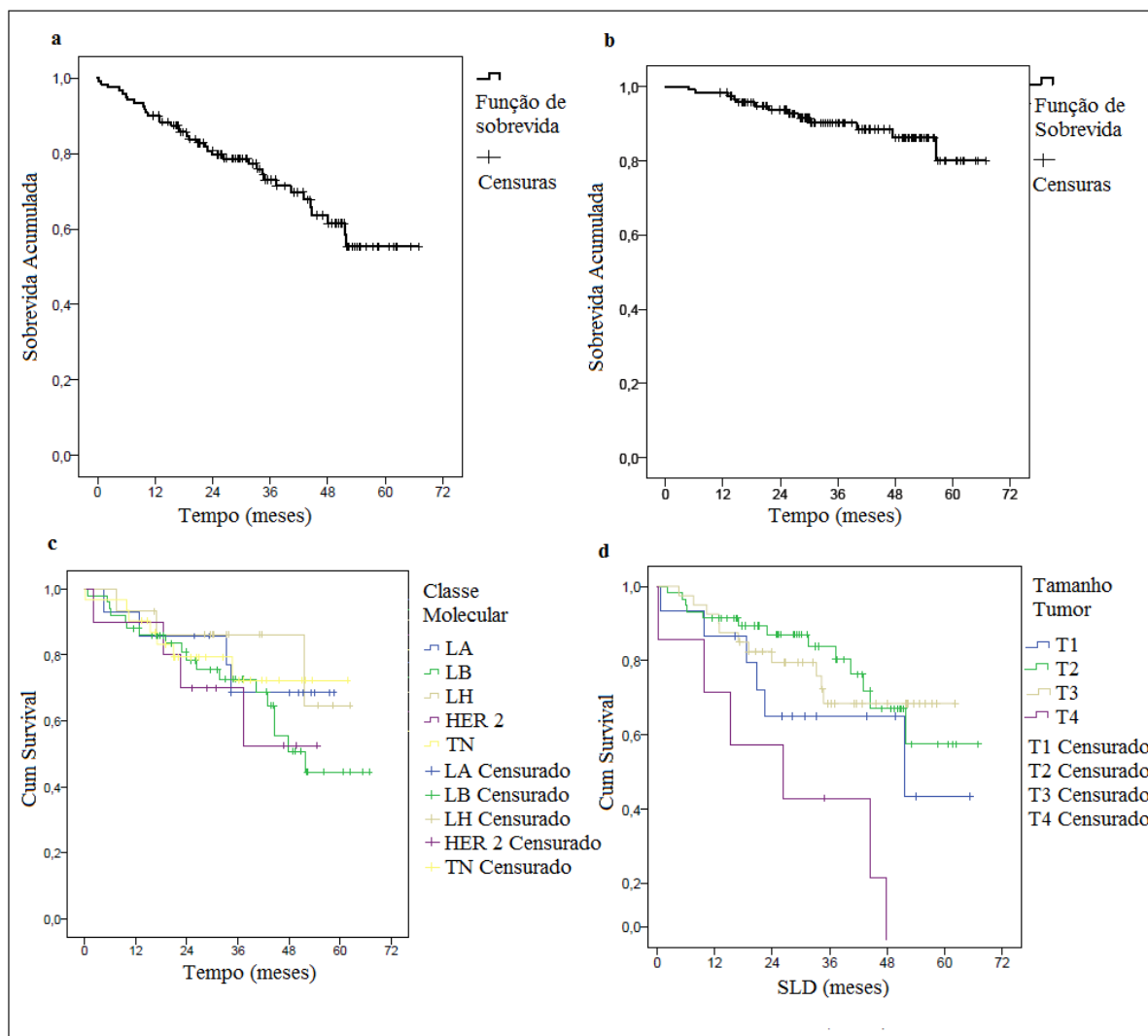
Her2 Superexpresso. Quanto ao tamanho do tumor ao diagnóstico, T4 apresentou significativamente menor sobrevida livre de doença que os demais tumores (T1, T2 e T3).

**Tabela 1.** Características clínicas e patológicas das pacientes (n=120).

Características	N	%
Idade média	50,33 (22 -76)	
<b>Menopausa</b>		
Pré-menopausa	59	49,2
Pós-menopausa	61	50,8
<b>Tipo histológico</b>		
CDI	79	65,8
CLI	8	6,7
Outros	33	27,5
<b>Grau histológico</b>		
G I	5	4,2
G II	59	49,2
G III	56	46,7
<b>Estádio T - tamanho tumoral</b>		
<b>Inicial (clínico)</b>		
T1	15	12,5
T2	58	48,3
T3	40	33,3
T4	7	5,8
<b>Final (patológico)</b>		
T0 (ausência de tumor residual)	37	30,8
T1	48	40
T2	25	20,8
T3	7	5,8
T4	3	2,5
<b>Estádio N - comprometimento axilar</b>		
<b>Inicial (clínico)</b>		
N0	51	42,5
N1	55	45,8
N2	10	8,3
N3	4	3,3
<b>Final (patológico)</b>		
N0	72	60
N1	33	27,5
N2	12	10
N3	3	2,5
<b>Receptor Hormonal</b>		
Positivo	79	65,8
Negativo	41	34,2
<b>Her - 2</b>		
Positivo	25	20,8
Negativo	95	79,2
<b>Ki67</b>		
< 14%	25	20,8
≥ 14%	95	79,2
<b>Classificação Molecular</b>		
Luminal A	14	11,7
Luminal B	49	40,8
Luminal Híbrido	16	13,3
Her-2 Superexpresso	10	8,3
Tripló Negativo	31	25,8

**Tabela 2.** Distribuição de pacientes de acordo com a resposta patológica.

Característica	não - pCR		pCR		Valor <i>p</i>
<b>Idade</b>					0,947
< 50 anos	39	69,6%	17	30,4%	
≥ 50 anos	46	71,9%	13	28,1%	
<b>Grau histológico</b>					0,093
G I / II	50	78,1%	14	21,9%	
G III	35	62,5%	21	37,5%	
<b>Estádio T - tamanho tumoral</b>					0,828
T1	10	66,7%	5	33,3%	
T2	41	77,7%	17	29,3%	
T3	28	70,0%	12	30,0%	
T4	6	85,7%	1	14,3%	
<b>Estádio N - comprometimento axilar</b>					0,672
N0	38	74,5%	13	25,5%	
N1	36	65,5%	19	34,5%	
N2	8	80,0%	2	20,0%	
N3	3	75,0%	1	25,0%	
<b>Receptor Hormonal - Estrogênio</b>					0,054
Positivo	61	77,2%	18	22,8%	
Negativo	24	58,5%	17	41,5%	
<b>Receptor Hormonal - Progesterona</b>					0,019
Positivo	42	77,8%	12	22,2%	
Negativo	43	65,2%	23	34,8%	
<b>Her - 2</b>					0,037
Positivo (2+/3+)	13	52,0	12	48,0	
Negativo	72	75,8	23	24,2	
<b>Ki67</b>					0,918
< 14%	17	68,0%	8	32,0%	
≥ 14%	68	71,6%	27	28,4%	
<b>Classificação Molecular</b>					0,023
Luminal A	10	71,4%	4	28,6%	
Luminal B	41	82,0%	9	18,0%	
Luminal Híbrido	10	66,7%	5	33,3%	
Her2 superexpresso	3	30,0%	7	70,0%	
Triplo Negativo	21	67,7%	10	32,3%	



**Figura 2.** Gráficos de estimativas de sobrevida global - SG (a) da população; sobrevida livre de doença - SLD (b); sobrevida livre de doença de acordo com a classificação molecular (c) e de acordo com o tamanho do tumor ao diagnóstico (d).

A sobrevida livre de doença também foi analisada de acordo com fatores preditivos e prognósticos a fim de verificar a influência destes no tempo livre até recidiva/metástase. Os dados estão descritos na tabela 3.

**Tabela 3.** Relação entre os fatores preditivos e prognósticos com o tempo de sobrevida relacionado à recidiva/metástase.

Variáveis	Estimativa de tempo (meses)	HR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Idade		0,92	0,48-1,78	0,814
< 50 anos	46,96			
≥50 anos	50,33			
Grau histológico		0,95	0,49-1,84	0,889
G I / II	49,58			
G III	49,21			
Estádio T - tamanho tumoral				0,005
T1	44,64	0,38	0,12-1,20	
T2	52,80	0,21	0,08-0,56	
T3	49,21	0,23	0,08-0,63	
T4	27,17	-	-	
Estádio N - comprometimento axilar				0,341
N0	51,49	-	-	
N1	45,67	1,84	0,88-3,85	
N2	41,29	2,00	0,63-6,32	
N3	51,66	0,89	0,11-6,97	
Receptor Hormonal - Estrogênio		1,00	0,49-2,04	0,998
Positivo	49,94			
Negativo	47,59			
Receptor Hormonal - Progesterona		1,28	0,66-2,48	0,451
Positivo	45,99			
Negativo	52,08			
Her - 2		0,882	0,38-2,01	0,766
Positivo (2+/3+)	48,69			
Negativo	49,59			
Ki67		1,44	0,69-2,99	0,325
< 14%	45,15			
≥ 14%	49,98			
Classificação Molecular				0,701
Luminal A	47,17	-	-	
Luminal B	47,03	1,59	0,53-4,71	
Luminal Híbrido	53,05	0,81	0,18-3,63	
Her2 superexpresso	39,53	1,79	0,44-7,18	
Triplo Negativo	49,68	1,14	0,33-3,93	

## Discussão

A média e mediana de idade das pacientes foi de 50 anos, variando de 22 até 76 anos ao momento do diagnóstico. O resultado vai de encontro ao observado em vários estudos e também segue de acordo com as políticas de rastreamento para o câncer de mama preconizado pelo Ministério da Saúde para a realização de mamografia.

Ainda existem controvérsias a respeito da idade no momento do diagnóstico e o prognóstico da sobrevida para mulheres com câncer de mama. As mulheres jovens apresentam características clínicas, patológicas e imuno-histoquímica mais nocivas quando comparadas ao desenvolvimento da doença em mulheres com mais de 50 anos.

Em nosso estudo, mulheres com 50 anos ou mais ao diagnóstico apresentaram aproximadamente 7% menos riscos de metástase quando comparada com as mais jovens. Logo, a idade pode ser considerada como um fator que pressupõe maior risco no desenvolvimento de metástases, sendo que as mulheres jovens são mais acometidas por processos metastáticos quando comparadas às mulheres mais velhas<sup>8</sup>.

Por outro lado, outras pesquisas<sup>9</sup> demonstram que há semelhança na distribuição dos indicadores clínico-patológicos e moleculares entre as faixas etárias, o que sugere que o pior prognóstico do câncer de mama em jovens não está relacionado aos indicadores prognósticos convencionais e que estes independem da idade.

Os fatores prognósticos contribuem para a evolução da doença e orientam a terapia complementar. Atualmente, os mais significativos em relação à gravidade são o número de linfonodos comprometidos e o tamanho tumoral<sup>10</sup>. Em nosso estudo, verificou-se um número baixo de pacientes com tumores pequenos (Grau I e T1) e uma alta incidência de tumores acima de 2 cm (Grau II/III e T2/T3). A taxa de sobrevida livre de doença encontrada em T4 foi significativamente menor que os demais tumores. Em um estudo apresentado em 2016<sup>11</sup>, os tumores T4, que indicam invasão da pele ou parede torácica, foram particularmente frequentes em pacientes que não obtiveram resposta patológica satisfatória. Isso demonstra que, não apenas o tamanho do tumor, mas suas características invasivas podem influenciar na eficácia do tratamento.

Dados da literatura<sup>12,13</sup> indicam a relação inversa entre tamanho do tumor e sobrevida, enquanto a presença de linfonodos comprometidos está associada à recorrência da doença na primeira década após o tratamento.

O estado linfonodal é o fator prognóstico mais importante, além de estar intimamente relacionado com a sobrevida no câncer de mama. Quando há envolvimento ganglionar, a taxa de recidiva é de 70%, enquanto nos pacientes com linfonodo negativo é de 20%<sup>14</sup> e o risco aumentado de óbito por câncer de mama pode chegar a três vezes mais para a presença de comprometimento ganglionar axilar e cerca de duas vezes para tumores maiores que 2,0 cm<sup>12</sup>.

Neste estudo, a taxa de sobrevida livre de doença de pacientes N2 e N3 se assemelha a N0 e N1, respectivamente. O fato pode estar relacionado com o método de esvaziamento axilar realizado em pacientes que apresentaram positividade para o linfonodo sentinela, frequentemente associado aos estádios N2 e N3.

Até o início da década de 80, tanto as mastectomias, quanto as cirurgias conservadoras eram seguidas do esvaziamento axilar completo. Já, a partir da década de 90, estudos foram sendo realizados a fim de comprovar a sensibilidade do linfonodo sentinela em detectar

metástase axilar e sua capacidade de prever a necessidade do esvaziamento axilar radical, uma vez que este está associado a alta morbidade<sup>14</sup>. Porém, nem todos os pacientes se beneficiam do esvaziamento, principalmente aqueles em estágios iniciais do câncer de mama<sup>14</sup>.

O grau histológico tem sido usado de forma eficaz para prever resposta à terapia, o que foi demonstrado no Protocolo 4, da National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), onde resposta favorável a agentes quimioterápicos foi significativa em pacientes com tumores pobremente diferenciados, mas não naqueles com cânceres bem diferenciados<sup>3</sup>. Em nosso estudo, pacientes com grau III apresentaram menor risco de metástases do que as pacientes com grau II e I.

Atualmente, testes que possibilitam a avaliação da biologia do tumor têm sido amplamente utilizados na assistência oncológica, tanto para estimar o comportamento tumoral quanto para orientar a terapêutica que deverá ser utilizada. Por imuno-histoquímica, tumores que apresentam receptores hormonais negativos e/ou Her2+ tendem a evoluir desfavoravelmente, assim como Ki67 elevado<sup>10</sup>.

Em nosso estudo, os receptores hormonais não apresentaram dado significativo para recidiva tumoral. Porém, outro estudo<sup>15</sup> afirma que a sobrevida livre de doença em pacientes com receptores hormonais positivos era ligeiramente melhor que o grupo negativo devido ao uso da terapia endócrina adjuvante. Já em um estudo realizado no Brasil<sup>6</sup>, o uso da terapia hormonal na adjuvância (tanto inibidores de aromatase quanto tamoxifeno) possibilitou uma redução de 63% no risco de recidiva em 5 anos da análise.

Todas as pacientes da nossa população estudada foram tratadas exclusivamente com quimioterapia citotóxica durante a fase de neoadjuvância. Em outra análise<sup>18</sup> o autor sugere que a resposta tumoral da quimioterapia neoadjuvante seja influenciada negativamente pela expressão de receptores de estrogênio. Dessa forma, a avaliação do uso de terapias anti-hormonais em regimes de neoadjuvância para pacientes com tumores do tipo luminal pode ser utilizada como estratégia alternativa a quimioterapia citotóxica, dado os potenciais benefícios tanto em termos de eficácia quanto de redução de toxicidade<sup>18</sup>.

Em estudo realizado pré e pós quimioterapia neoadjuvante<sup>19</sup>, 26,6% das mulheres estudadas cuja biópsia demonstrava ser receptor de estrogênio positivo, apresentavam receptor de estrogênio negativo na peça cirúrgica, e 33,3%, cuja biópsia denotava expressão positiva de receptor de progesterona, apresentavam receptor de progesterona negativo no espécime cirúrgico. Tais mudanças podem ter impacto direto no tratamento e assim o exame

Imuno-Histoquímica se faz necessário antes e depois da quimioterapia neoadjuvante a fim de orientar melhor o manejo adjuvante após a cirurgia.

Quanto à expressão da proteína Her2, em aproximadamente 20% da amostra deste estudo havia amplificação, assim como em estudo realizado no Nordeste brasileiro<sup>20</sup>. O autor ainda destaca que, a presença do Her2 está associada ao maior risco de recidiva tumoral. Entretanto, embora a proteína tenha um teor mais agressivo nos carcinomas mamários, todos os pacientes do nosso estudo receberam terapia alvo específico (trastuzumabe) durante o tratamento neoadjuvante. O trastuzumabe melhora o prognóstico reduz o risco de recorrência da doença e a mortalidade em pacientes com câncer de mama Her2 positivo<sup>3</sup>. Ainda assim, a taxa de sobrevida livre de doença encontrada no subtipo Her2+ do nosso estudo foi a menor estimativa em relação aos demais subtipos moleculares.

Outro fator preditivo importante para o tratamento de neoplasias mamárias é a proteína Ki67, expressa em células em proliferação e ausente em células em repouso<sup>20</sup>. Em nossa amostra, aproximadamente 80% das pacientes apresentaram índice de Ki67 igual ou acima de 14% e, somente 28% atingiram a resposta patológica completa. A diferença na taxa de sobrevida livre de doença não foi significativa para a característica. No entanto, ainda não está claro se outros fatores têm impacto nos desfechos baseados no Ki67.

Em um estudo<sup>20</sup> realizado com 78 pacientes que apresentaram o maior Ki67, aproximadamente 50% dos casos apresentaram história de recidivas ou metástase da doença demonstrando que níveis elevados de Ki67 foram significativamente associados com menores sobrevidas livre de doença em comparação com aqueles com níveis mais baixos de Ki67.

De acordo com a classificação molecular, nosso estudo apresentou índice elevado de câncer de mama do subtipo Luminal B (47%) seguido do subtipo Triplo Negativo (28%). O mesmo foi relatado em outro estudo<sup>20</sup>. Tumores Luminal B são sensíveis a hormonioterapia, porém apresentam quadro prognóstico mais agressivo devido ao índice de proliferação celular (Ki67). Alguns estudos<sup>21,22</sup> mostram que não há correlação entre os diferentes subtipos moleculares e sobrevida livre de doença, sobrevida livre de recidiva local ou sobrevida global na análise univariada após a quimioterapia neoadjuvante.

As chances de alcançar um pCR nos cânceres Her2+ foram 3,6 vezes maiores do que nos cânceres luminais de acordo com uma meta-análise<sup>23</sup> publicada em 2016, onde a taxa de pCR foi significativamente maior nos subtipos Her2+ e triplo negativo em comparação com o subtipo luminal corroborando com as taxas encontradas em nosso estudo (70% e 32,3% respectivamente). Logo, nossos resultados confirmam que a adição do anticorpo monoclonal trastuzumabe à quimioterapia neoadjuvante melhora as taxas de resposta patológica.

Quanto aos tumores negativos para receptores hormonais e Her2 (Triplo Negativo – TN) caracterizam-se pela maior frequência em pacientes com idade inferior a 50 anos, perfil tumoral agressivo e diminuição da sobrevida se comparado aos outros subtipos, evoluem rapidamente; possuem baixa associação entre o tamanho do tumor e o envolvimento de linfonodos axilares, alto risco de recorrência precoce (1 a 3 anos após o diagnóstico)<sup>24</sup>.

Em 2013, um estudo<sup>25</sup> avaliou a taxa de resposta patológica em um hospital referência no tratamento do cancer no Brasil e verificou que o subgrupo triplo-negativo mostrou taxa de pCR de 31,5%, sendo então considerado importante fator preditor de resposta ao tratamento neoadjuvante naquela população.

Nesse aspecto, a quimioterapia neoadjuvante se mostra efetiva na capacidade de prever a resposta aos agentes quimioterápicos, mesmo em tumores altamente agressivos, possibilitando a adaptação das drogas para um benefício máximo para o paciente.

Aproximadamente 82% das pacientes da amostra receberam tratamento radioterápico após a cirurgia e, em 65% dos casos foram indicados hormonioterapia adjuvante. Em estudo<sup>6</sup> realizado em um hospital filantrópico também em Porto Alegre (RS), pacientes jovens que receberam mais tratamento adjuvante apresentaram maior sobrevida livre de doença do que as demais, sugerindo um efeito positivo da quimioterapia e hormonioterapia nessa população.

Nossa pesquisa foi limitada pela amostra pequena de pacientes, tempo de seguimento curto e por se tratar de uma única instituição. O bom resultado dessa população foi dependente da eficácia da cirurgia pós quimioterapia neoadjuvante e da terapia pós cirúrgica.

Destaca-se que, a resposta patológica completa ganhou ampla aceitação nos últimos anos como forte preditor de sobrevida livre de doença. Entretanto, em nosso estudo, todas as pacientes, com resposta patológica completa ou não, realizaram cirurgia e terapia adjuvante enfraquecendo o impacto da pCR na sobrevida.

Em conclusão, nossos resultados corroboram com os achados na literatura científica e ressaltam o benefício da quimioterapia neoadjuvante. Ressalta-se a importância de investigação de marcadores biológicos após a cirurgia a fim de melhorar a terapia adjuvante e proporcionar aumento de sobrevida livre de doença.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2017. 128 p.
2. Resende U. Fatores prognósticos e preditivos da resposta clínica e patológica em mulheres com carcinoma de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante [tese]. [Campinas (SP)]: Universidade Estadual de Campinas; 2018. 125p.
3. Freitas SR. Análise dos principais fatores relacionados à evolução e à resposta terapêutica no câncer de mama correlacionados aos desfechos clínicos em pacientes de um hospital universitário de referência [dissertação]. [Santa Maria (RS)]: Universidade Federal de Santa Maria; 2016. 34p.
4. Souza JCSO, Nunes AS, Silva JL, Gonçalves AC, Costa SCV. Dados do Mundo Real sobre Câncer de Mama não Metastático em Mulheres Jovens: Experiência em uma Única Instituição. *Rev Bras de Cancerol.* 2018; 64(1), 45-53.
5. Diniz RW, Guerra MR, Cintra JRD, Fayer VA, Bustamante-Teixeira MT. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2016, vol.62, n.5, pp.407-413. ISSN 0104-4230. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.407>.
6. Cardoso AL, Girardon-Perlini NMO, Dalmolin A, Timm MS, Stamm B, Couto MDS. Acesso a medidas de detecção precoce do câncer de mama por mulheres em tratamento oncológico. *Rev Enferm da UFSM.* 2017;7(2):276. DOI: <http://dx.doi.org/10.5902/2179769226214>.
5. Schorr MC, Pedrini JL, Reginatto AG. Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante. *Rev Bras Mastol.* 2015;25(1):20-5.

8. Kaufmann M, Von minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, Mcgale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: New perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(12):1927–34.
9. Dos G, Jaques S, Montanha D. Neoplasia de mama em mulheres jovens em um hospital público na cidade de Santos-SP. 2018;55(13):67–73.
10. Stival RSM, Prestes AL de O, Mansani FP. Câncer de mama em mulheres jovens: uma análise do estadiamento clínico inicial e dos subtipos moleculares dos tumores. *Rev Bras Mastol.* 2014;24(1):17–22.
11. Raffo CC, Hubie DP, Zanini GL, Abdul-Hak LP, Botogoski SR. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. *Arq Médicos dos Hosp e da Fac Ciências Médicas da St Casa São Paulo.* 2017;62(3):139–45.
12. Nakashoji A, Matsui A, Nagayama A, Iwata Y, Sasahara M, Murata Y. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(4):4135–41.
13. Fayer VA, Guerra MR, Cintra JRD, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(4):766–78.
14. Carmo PO. Sobrevida de mulheres com câncer de mama subtipo luminal assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais [dissertação]. [Juiz de Fora (MG)]: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2015. 91p.
15. Almeida RF. Metástase axilar em linfonodo sentinela nos carcinomas ductal e lobular infiltrantes de mama e correlação com axila positiva [dissertação]. [Porto Alegre (RS)]: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2016. 53p.

16. Zhang W, Tian H, Yang S. The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Positive Locally Advanced Breast Cancer and Survival Analysis. *Anal Cell Pathol.* Hindawi; 2017;2017(d):1–5.
17. De Nardi RP. Análise da frequência e determinação imuno- histoquímica dos carcinomas mamários receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona positivo [dissertação]. [Porto Alegre (RS)]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017. 102p.
18. Haddad NC, Carvalho AC de A, Novaes CDO. Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres submetidas à cirurgia para câncer de mama. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto.* 2015;14(0):28–35.
19. Monteiro H de AV, Goulart-Citrangulo SMT, Leite MS, Giacomini LC, Vianna-Jorge R. Influência de Variáveis Clinicopatológicas sobre a Eficácia da Quimioterapia Neoadjuvante do Câncer de Mama. *Rev Bras Cancerol.* 2013;59(3):369–77.
20. Pachnicki JPA, Czezko NG, Tuon F, Cavalcanti TS, Malafaia AB, Tuleski AM. Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(2):86–92.
21. Paiva CB. Associação da expressão do Ki67 e linfonodos axilares metastáticos com a sobrevida livre de doença no câncer de mama invasivo [dissertação]. [Pernambuco (CE)]: Universidade Federal de Pernambuco; 2016. 72p.
22. Zhao Y, Dong X, Li R, Ma X, Song J, Li Y, et al. Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. *Oncotargets Ther.* 2015;8:1511–21.
23. Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Med (United States).* 2017;96(51).

24. Li X, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, et al. Biomarkers Predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):871–8.
25. Andrade DAP, Zucca-Matthes G, Vieira RAC, Andrade CTAE, Costa AM, Monteiro AJC, et al. Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva. *einstein (São Paulo)*. 2013; 11(4): 446-450. DOI: 10.1590/S1679-45082013000400007.
26. Martins LC, Rezende RMD, Cordeiro JABL, Paula H da SC de, Bastos DR de, Costa esar ASTV-, et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. *Rev Bras Mastol*. 2017;27(1):8–14.
27. Garicochea B, Morelle A, Andrighetti AE, Cancelli A, Bós Â, Werutsky G. Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. *Rev Saude Publica*. 2009;43(2):311–7.

## 7. CONCLUSÃO

A instituição em estudo possui atendimento exclusivo para pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde do Brasil. Neste caso, deve-se levar em consideração que a população atendida possui variabilidades, principalmente, nos níveis sociais (diferentes classes econômicas) e nível educacional (desde analfabetismo funcional até o ensino superior). Acredita-se que a dificuldade o acesso das pacientes, desde os primeiros sintomas, ao atendimento especializado e a realização de exames também tenha refletido no estágio do tumor ao diagnóstico e, conseqüentemente, na resposta ao tratamento neoadjuvante.

Embora o estudo tenha se limitado a uma amostra pequena de pacientes com câncer de mama que receberam quimioterapia neoadjuvante, os resultados sugerem que mulheres com até 50 anos no diagnóstico apresentam maiores chances de recidivas e metástases impactando negativamente na sobrevida livre de doença. Tumores avançados também apresentam menor taxa de sobrevida tanto nesta população como em outros estudos.

A avaliação criteriosa nos linfonodos axilares com a técnica de linfonodo sentinela durante a cirurgia foi de extrema importância, pois aqueles linfonodos que apresentaram positividade para neoplasia foram ressecados totalmente (esvaziamento axilar) possibilitando o aumento da sobrevida livre de doença.

Outro fator importante foi que, embora o subtipo molecular Her2+ esteja relacionado à pior prognóstico, a adição do trastuzumabe na quimioterapia neoadjuvante possibilitou elevada taxa de resposta patológica em pacientes deste subgrupo.

As informações correspondentes ao perfil das pacientes atendidas em um hospital de referência para o Sistema Único de Saúde são extremamente úteis para a adoção de medidas como a melhora da acessibilidade ao sistema de saúde, principalmente aos exames diagnósticos e consultas especialistas, a fim de garantir um tratamento eficaz e que possibilite qualidade e aumento de sobrevida.

Assim, o estudo servirá de base para reorganização do atendimento institucional na busca por melhoria da qualidade dos serviços prestados bem como para novas análises do perfil das pacientes atendidas.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Termo de Aceite CEP Grupo Hospitalar Conceição



O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em reunião ordinária realizada dia 22 de fevereiro de 2017, avaliou o seguinte projeto de pesquisa:

**Projeto:** 16384

**Versão do Projeto:**

**Versão do TCLE:**

**Pesquisadores:**

JOSÉ LUIZ PEDRINI

CLAUDIO GALLEANO ZETTLER

CINTIA RAQUEL HELDT DE CARVALHO

**Título:** Estudo comparativo da classificação molecular antes e depois da quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama.

Documentação: Aprovada

Aspectos Metodológicos: Adequados

Aspectos Éticos: Adequados

Parecer final: Este projeto de pesquisa, bem como o(s) Termo(s) de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais e complementares do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução 466/12, obteve o parecer de APROVADO(S) neste CEP.

O Pesquisador responsável deve encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de ética em Pesquisa do GHC e o Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa.

Porto Alegre, 23 de fevereiro de 2017.

  
 ROSA MARIA LEVANDOVSKI  
 Coordenadora adjunta do CEP-GHC

### Anexo 2. Normas de Publicação da Revista de Saúde Pública

ISSN 0034-8910 *versão impressa*  
ISSN 1518-8787 *versão on-line*

- [Categorias de artigos](#)
- [Dados de identificação do manuscrito](#)
- [Conflito de Interesses](#)
- [Declaração de Documentos](#)
- [Preparo do Manuscrito](#)
- [Processo Editorial](#)
- [Taxa de Publicação](#)
- [Suplementos](#)

### Categorias de Artigos

São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

O texto de manuscrito de pesquisa original deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão ([Estrutura do Texto](#)). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Outras categorias de manuscritos (revisões, comentários, etc.) seguem os formatos de texto a elas apropriados.

Os estudos devem ser apresentados de forma que qualquer pesquisador interessado possa reproduzir os resultados. Para isso estimulamos o uso das seguintes **recomendações**, de acordo com a categoria do manuscrito submetido:

- [CONSORT](#) checklist e fluxograma para ensaios controlados e randomizados
- [STARD](#) checklist e fluxograma para estudos de acurácia diagnóstica
- [MOOSE](#) checklist e fluxograma para metanálises e revisões sistemáticas de estudos observacionais
- [PRISMA](#) checklist e fluxograma para revisões sistemáticas e metanálises
- [STROBE](#) checklist para estudos observacionais em epidemiologia
- [RATS](#) checklist para estudos qualitativos

Pormenores sobre os itens exigidos para apresentação do manuscrito estão descritos de acordo com a [categoria de artigos](#)

### Categorias de artigos

#### a) Artigos Originais

Incluem estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre avaliação de desempenho de testes diagnósticos para triagem populacional. Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, desenho e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões.

Incluem também ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes) e artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública. Neste caso, o texto deve ser organizado em tópicos para guiar o leitor quanto aos elementos essenciais do argumento desenvolvido.

### **Instrumentos de aferição em pesquisas populacionais**

Manuscritos abordando instrumentos de aferição podem incluir aspectos relativos ao desenvolvimento, a avaliação e à adaptação transcultural para uso em estudos populacionais, excluindo-se aqueles de aplicação clínica, que não se incluem no escopo da RSP.

Aos manuscritos de instrumentos de aferição, recomenda-se que seja apresentada uma apreciação detalhada do construto a ser avaliado, incluindo seu possível gradiente de intensidade e suas eventuais subdimensões. O desenvolvimento de novo instrumento deve estar amparado em revisão de literatura, que identifique explicitamente a insuficiência de propostas prévias e justifique a necessidade de novo instrumental.

Deve ser detalhada a proposição, a seleção e a confecção dos itens, bem como o emprego de estratégias para adequá-los às definições do construto, incluindo o uso de técnicas qualitativas de pesquisa (entrevistas em profundidade, grupos focais etc.), reuniões com painéis de especialistas, entre outras. O trajeto percorrido na definição da forma de mensuração dos itens e a realização de pré-testes com seus conjuntos preliminares necessitam ser descritos no texto. A avaliação das validades de face, conteúdo, critério, construto e/ou dimensional deve ser apresentada em detalhe.

Análises de confiabilidade do instrumento também devem ser apresentadas e discutidas, incluindo-se medidas de consistência interna, confiabilidade teste-reteste e/ou concordância inter-observador. Os autores devem expor o processo de seleção do instrumento final e situá-lo em perspectiva crítica e comparativa com outros instrumentos destinados a avaliar o mesmo construto ou construtos semelhantes.

Para os manuscritos sobre **adaptação transcultural** de instrumentos de aferição, além de atender, de forma geral, às recomendações supracitadas, faz-se necessário explicitar o modelo teórico norteador do processo. Os autores devem, igualmente, justificar a escolha de determinado instrumento para adaptação a um contexto sociocultural específico, com base em minuciosa revisão de literatura. Finalmente, devem

indicar explicitamente quais e como foram seguidas as etapas do modelo teórico de adaptação no trabalho submetido para publicação.

Obs: O instrumento de aferição deve ser incluído como anexo dos artigos submetidos.

No preparo do manuscrito, além das [recomendações](#) citadas, verifique as instruções de formatação a seguir.

#### **Formatação:**

- Devem conter até 3500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número de tabelas/figuras: até 5 no total.
- Número de referências: até 30 no total.
- Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

**b) Comunicações breves** – São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde pública, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior fôlego.

#### **Formatação:**

Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

- Devem conter até 1500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências)
- Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.
- Número de referências: até 5 no total.
- Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

#### **c) Artigos de revisão**

**Revisão sistemática e meta-análise** - Por meio da síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, objetiva responder à pergunta específica e de relevância para a saúde pública. Descreve com pormenores o processo de busca dos estudos originais, os critérios utilizados para seleção daqueles que foram incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados obtidos pelos estudos revisados. Consulte:

[MOOSE](#) checklist e fluxograma para metanálises e revisões sistemáticas de estudos observacionais

[PRISMA](#) checklist e fluxograma para revisões sistemáticas e metanálises

**Revisão narrativa/crítica** - A revisão narrativa ou revisão crítica apresenta caráter descritivo-discursivo, dedicando-se à apresentação compreensiva e à discussão de temas de interesse científico no campo da Saúde Pública. Deve apresentar formulação clara de um objeto científico de interesse, argumentação lógica, crítica teórico-metodológica

dos trabalhos consultados e síntese conclusiva. Deve ser elaborada por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber.

**Formatação:**

- Devem conter até 4000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número de tabelas/figuras: até 5 no total.
- Número de referências: sem limites.
- Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

**d) Comentários**

Visam a estimular a discussão, introduzir o debate e "oxigenar" controvérsias sobre aspectos relevantes da saúde pública. O texto deve ser organizado em tópicos ou subitens destacando na Introdução o assunto e sua importância. As referências citadas devem dar sustentação aos principais aspectos abordados no artigo.

**Formatação:**

- Devem conter até 2000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número de referências: até 30 no total.
- Número de tabelas/figuras: até 5 no total.
- Resumos no formato narrativo com até 150 palavras.

**Publicam-se também Cartas Ao Editor com até 600 palavras e até 5 referências.**

**Dados de Identificação do Manuscrito****Autoria**

O conceito de autoria está baseado na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autores, no que se refere sobretudo à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica. A contribuição de cada um dos autores deve ser explicitada em declaração para esta finalidade. Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima.

**Dados de identificação dos autores (cadastro)**

**Nome e sobrenome:** O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados.

**Correspondência:** Deve constar o nome e endereço do autor

responsável para troca de correspondência.

**Instituição:** Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).

**Coautores:** Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

**Financiamento da pesquisa:** Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

**Apresentação prévia:** Tendo sido apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, local e ano da realização.

## Conflito de Interesses

Quando baseado em tese ou dissertação, indicar o nome do autor, título, ano, nome do programa de pós-graduação e instituição onde foi apresentada.

A confiabilidade pública no processo de revisão por pares e a credibilidade de artigos publicados dependem em parte de como os conflitos de interesses são administrados durante a redação, revisão por pares e tomada de decisões pelos editores.

Conflitos de interesses podem surgir quando autores, revisores ou editores possuem interesses que, aparentes ou não, podem influenciar a elaboração ou avaliação de manuscritos. O conflito de interesses pode ser de natureza pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira.

Quando os autores submetem um manuscrito, eles são responsáveis por reconhecer e revelar conflitos financeiros ou de outra natureza que possam ter influenciado seu trabalho. Os autores devem reconhecer no manuscrito todo o apoio financeiro para o trabalho e outras conexões financeiras ou pessoais com relação à pesquisa. O relator deve revelar aos editores quaisquer conflitos de interesse que poderiam influir em sua opinião sobre o manuscrito, e, quando couber, deve declarar-se não qualificado para revisá-lo.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da Revista.

## Declaração de Documentos

Em conformidade com as diretrizes do **International Committee of Medical Journal Editors**, são solicitados alguns documentos e declarações do (s) autor (es) para a avaliação de seu manuscrito. Observe a relação dos documentos abaixo e, nos casos em que se aplique, anexe o documento ao processo. O momento em que tais documentos serão solicitados é variável:

Documento/declaração	Quem assina	Quando anexar
a. <a href="#">Carta de Apresentação</a>	Todos os autores	Na submissão
b. <a href="#">Declaração de responsabilidade</a>	Todos os autores	Na submissão
c. <a href="#">Responsabilidade pelos Agradecimentos</a>	Autor responsável	Após a aprovação
d. <a href="#">Transferência de Direitos Autorais</a>	Todos os autores	Após a aprovação

### a) **CARTA DE APRESENTAÇÃO**

A carta deve ser assinada por todos os autores e deve conter:

- Informações sobre os achados e conclusões mais importantes do manuscrito, esclarecendo seu significado para a saúde pública.
- Se os autores têm artigos publicados na linha de pesquisa do manuscrito, mencionar até três.
- Declaração de responsabilidade de cada autor: ter contribuído substancialmente para a concepção e planejamento, ou análise e interpretação dos dados; ter contribuído significativamente na elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo; e ter participado da aprovação da versão final do manuscrito. Para maiores informações sobre critérios de autoria, consulte o site da RSP.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses dos autores.
- Atestar a exclusividade da submissão do manuscrito à RSP.

Responder- Qual a novidade do seu estudo? Por que deve ser publicado nesta revista?

### b. **DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE**

Segundo o critério de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors*, autores devem contemplar todas as seguintes condições: (1) Contribuí substancialmente para a concepção e planejamento, ou análise e interpretação dos dados; (2) Contribuí significativamente na elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo; e (3) Participei da aprovação da versão final do manuscrito.

No caso de grupo grande ou multicêntrico ter desenvolvido o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitam a responsabilidade direta pelo manuscrito. Esses indivíduos devem contemplar totalmente os critérios para autoria definidos acima e os editores solicitarão a eles as declarações exigidas na submissão de manuscritos. O autor correspondente deve indicar claramente a forma de citação preferida para o nome do grupo e identificar seus membros. Normalmente serão listados no final do texto do artigo.

Aquisição de financiamento, coleta de dados, ou supervisão geral de grupos de pesquisa, somente, não justificam autoria.

**Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar declaração de responsabilidade.**

Aquisição de financiamento, coleta de dados, ou supervisão geral de grupos de pesquisa, somente, não justificam autoria.

**Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar declaração de responsabilidade.**

**c. AGRADECIMENTOS**

Devem ser mencionados os nomes de pessoas que, embora não preencham os requisitos de autoria, prestaram colaboração ao trabalho. Será preciso explicitar o motivo do agradecimento, por exemplo, consultoria científica, revisão crítica do manuscrito, coleta de dados, etc. Deve haver permissão expressa dos nomeados e o autor responsável deve anexar a Declaração de Responsabilidade pelos Agradecimentos. Também pode constar desta parte apoio logístico de instituições.

**d. TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS**

Todos os autores devem ler, assinar e enviar documento transferindo os direitos autorais. O artigo só será liberado para publicação quando esse documento estiver de posse da RSP.

## **Preparo do Manuscrito**

### **Título no idioma original do manuscrito e em inglês**

O título deve ser conciso e completo, contendo informações relevantes que possibilitem recuperação do artigo nas bases de dados. O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços. Se o manuscrito for submetido em inglês, fornecer também o título em português.

### **Título resumido**

Deve conter até 45 caracteres.

### **Descritores**

Devem ser indicados entre 3 a 10, extraídos do vocabulário "[Descritores em Ciências da Saúde \(DeCS\)](#)", nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no [Medical Subject Headings \(MeSH\)](#). Se não forem encontrados descritores adequados para a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos livres (ou *key words*) mesmo não existentes nos vocabulários citados.

### **Figuras e Tabelas**

Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um, e não como quadros, gráficos, etc.

### **Resumo**

São publicados resumos em português, espanhol e inglês. Para fins de cadastro do manuscrito, deve-se apresentar dois resumos, um na língua original do manuscrito e outro em inglês (ou em português, em caso de manuscrito apresentado em inglês). As especificações quanto ao tipo de resumo estão descritas em cada uma das **categorias de artigos**. Como regra geral, o resumo deve incluir: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em

estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

### **Estrutura do texto**

*Introdução* – Deve ser curta, relatando o contexto e a justificativa do estudo, apoiados em referências pertinentes ao objetivo do manuscrito, que deve estar explícito no final desta parte. Não devem ser mencionados resultados ou conclusões do estudo que está sendo apresentado.

*Métodos* – Os procedimentos adotados devem ser descritos claramente; bem como as variáveis analisadas, com a respectiva definição quando necessária e a hipótese a ser testada. Devem ser descritas a população e a amostra, instrumentos de medida, com a apresentação, se possível, de medidas de validade; e conter informações sobre a coleta e processamento de dados. Deve ser incluída a devida referência para os métodos e técnicas empregados, inclusive os métodos estatísticos; métodos novos ou substancialmente modificados devem ser descritos, justificando as razões para seu uso e mencionando suas limitações. Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética.

*Resultados* – Devem ser apresentados em uma sequência lógica, iniciando-se com a descrição dos dados mais importantes. Tabelas e figuras devem ser restritas àquelas necessárias para argumentação e a descrição dos dados no texto deve ser restrita aos mais importantes. Os gráficos devem ser utilizados para destacar os resultados mais relevantes e resumir relações complexas. Dados em gráficos e tabelas não devem ser duplicados, nem repetidos no texto. Os resultados numéricos devem especificar os métodos estatísticos utilizados na análise. Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

*Discussão* – A partir dos dados obtidos e resultados alcançados, os novos e importantes aspectos observados devem ser interpretados à luz da literatura científica e das teorias existentes no campo. Argumentos e provas baseadas em comunicação de caráter pessoal ou divulgadas em documentos restritos não podem servir de apoio às argumentações do autor. Tanto as limitações do trabalho quanto suas implicações para futuras pesquisas devem ser esclarecidas. Incluir somente hipóteses e generalizações baseadas nos dados do trabalho. As conclusões devem finalizar esta parte, retomando o objetivo do trabalho.

### **Referências**

*Listagem:* As referências devem ser normalizadas de acordo com o **estilo Vancouver - [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication](#)**, ordenadas por ordem de citação. Os títulos de periódicos devem ser

referidos de forma abreviada, de acordo com o PubMed e grafados no formato itálico. No caso de publicações com até seis autores, citam-se todos; acima de seis, citam-se os seis primeiros, seguidos da expressão latina "et al". Referências de um mesmo autor devem ser organizadas em ordem cronológica crescente. Sempre que possível incluir o DOI do documentado citado, de acordo com os exemplos a seguir.

### **Exemplos:**

#### **Artigos de periódicos**

Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Cienc Saude Coletiva*. 2000;5(2):381-92.

DOI:10.1590/S1413-81232000000200011

Zinn-Souza LC, Nagai R, Teixeira LR, Latorre MRDO, Roberts R, Cooper SP, et al. Fatores associados a sintomas depressivos em estudantes do ensino médio de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(1):34-40.

DOI:10.1590/S0034-89102008000100005

#### **Livros**

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. *Patologia do trabalho*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer* Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13] Disponível em:

[http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=10149](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10149)

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas ("Citing Medicine") da National Library of Medicine, disponível em

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>.

Referências a documentos não indexados na literatura científica mundial, em geral de divulgação circunscrita a uma instituição ou a um evento (teses, relatórios de pesquisa, comunicações em eventos, dentre outros) e informações extraídas de documentos eletrônicos, não mantidas permanentemente em sites, se relevantes, devem figurar no rodapé das páginas do texto onde foram citadas.

#### **Citação no texto**

A referência deve ser indicada pelo seu número na listagem, na forma de **expoente** antes da pontuação no texto, sem uso de parênteses, colchetes ou similares. Nos casos em que a citação do nome do autor e ano for relevante, o número da referência deve ser colocado a seguir do nome do autor. Trabalhos com dois autores devem fazer referência aos dois autores ligados por "e". Nos outros casos apresentar apenas o primeiro autor (seguido de "et al." em caso de autoria múltipla).

### **Exemplos:**

A promoção da saúde da população tem como referência o artigo de Evans e Stoddart<sup>9</sup>, que considera a distribuição de

renda, desenvolvimento social e reação individual na determinação dos processos de saúde-doença.

Segundo Lima et al.9 (2006), a prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral.

### **Tabelas**

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve, não se utilizando traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título. Se houver tabela extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou, para sua reprodução.

Para composição de uma tabela legível, o número máximo é de 10 colunas, dependendo da quantidade do conteúdo de cada casela. Notas em tabelas devem ser indicadas por letras e em sobrescrito.

### **Figuras**

As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos, etc.) devem ser citadas como Figuras e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e apresentadas após as tabelas. Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3-D). Se houver figura extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução.

### **Checklist para submissão**

1. Nome e instituição de afiliação de cada autor, incluindo e-mail e telefone.
2. Título do manuscrito, em português e inglês, com até 90 caracteres, incluindo os espaços entre as palavras.
3. Título resumido com 45 caracteres.
4. Texto apresentado em letras arial, corpo 12, em formato Word ou similar (doc, docx e rtf).
5. Resumos estruturados para trabalhos originais de pesquisa em dois idiomas, um deles obrigatoriamente em inglês.
6. Resumos narrativos para manuscritos que não são de pesquisa em dois idiomas, um deles obrigatoriamente em inglês.
7. Carta de Apresentação, constando a responsabilidade de autoria e conflito de interesses, assinada por todos os autores.
8. Nome da agência financiadora e número (s) do (s) processo (s).

9. Referências normalizadas segundo estilo Vancouver, ordenadas por ordem de citação, verificando se todas estão citadas no texto.
10. Tabelas numeradas sequencialmente, com título e notas, com no máximo 10 colunas.
11. Figura no formato vetorial ou em pdf, ou tif, ou jpeg ou bmp, com resolução mínima 300 dpi; em se tratando de gráficos, devem estar sem linhas de grade e sem volume.
12. Tabelas e figuras não devem exceder a cinco, no conjunto.

## **Processo Editorial**

### **a) Revisão da redação científica**

Para ser publicado, o manuscrito aprovado é submetido à revisão da redação científica, gramatical e de estilo. A RSP se reserva o direito de fazer alterações visando a uma perfeita comunicação aos leitores. O autor responsável terá acesso a todas as modificações sugeridas até a última prova enviada. Inclusive a versão em inglês do artigo terá esta etapa de revisão.

### **b) Provas**

Após sua aprovação pelos editores, o manuscrito será revisado por uma equipe que fará a revisão da redação científica (clareza, brevidade, objetividade e solidez), gramatical e de estilo.

O autor responsável pela correspondência receberá uma prova, em arquivo de texto (doc, docx ou rtf), com as observações/alterações feitas pela equipe de leitura técnica. O prazo para a revisão da prova é de dois dias.

Caso ainda haja dúvidas nessa prova, a equipe editorial entrará em contato para revisão, até que se chegue a uma versão final do texto. Em seguida, o texto final passará por uma revisão gramatical. Após essa revisão o autor receberá nova prova, no formato final para publicação. Nessa última revisão podem ser feitas apenas correções de erros, pois não serão admitidos mais ajustes de forma. O prazo para a revisão da prova final é de um dia.

.tigos submetidos em português ou espanhol serão vertidos para o inglês. Aproximadamente uma semana após o autor ter finalizado a prova do artigo, a RSP enviará a versão em inglês do artigo para apreciação do autor. Nesta revisão, o autor deverá atentar para possíveis erros de interpretação, vocabulário da área e principalmente, equivalência de conteúdo com a versão "original aprovada". O prazo de revisão da versão em inglês é de dois dias.

A Revista adota o sistema de publicação continuada (*rolling pass*). Desta forma, a publicação do artigo se torna mais rápida: não depende de outros artigos para fechamento de um fascículo, mas do processo individual de cada artigo. Por isso, solicitamos o cumprimento dos prazos estipulados.

## **Taxa de Publicação**

Embora as revistas recebam subvenções de instituições públicas, estas não são suficientes para sua manutenção. Assim, a cobrança de taxa de publicação passou a ser alternativa para garantir os recursos necessários para produção da RSP.

A USP garante os recursos básicos, mas não são suficientes. Assim, temos que contar com recursos complementares, além das agências de fomento.

A RSP em 2016 completa 50 anos de publicação e somente em 2012 iniciou a cobrança de taxa de artigos, fato este imperioso para garantir sua continuidade, sobretudo permitindo-lhe evoluir com tecnologias mais avançadas, mas que exigem também maior qualidade e recursos tecnológicos.

O valor cobrado é avaliado regularmente. Assim, para os artigos submetidos a partir de **janeiro de 2017**, o valor da taxa será de 2.200,00 para artigo original, revisão e comentário, e de 1.500,00 para comunicação breve.

A RSP fornecerá aos autores os documentos necessários para comprovar o pagamento da taxa, perante instituições empregadoras, programas de pós-graduação ou órgãos de fomento à pesquisa.

## **Suplementos**

### **a) CARTA DE APRESENTAÇÃO**

Cidade, \_[dia]\_\_ de Mês de Ano.

Prezado Sr. Editor, *Revista de Saúde Pública*

Submetemos à sua apreciação o trabalho “\_\_\_\_\_ [título]\_\_\_\_\_”, o qual se encaixa nas áreas de interesse da RSP. A revista foi escolhida [colocar justificativa da escolha da revista para a publicação do manuscrito].

O autor 1 participou da concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho; e, o autor 2 participou na interpretação e redação do

trabalho. Ambos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

O trabalho está sendo submetido exclusivamente à RSP. Os autores não possuem conflitos de interesse ao presente trabalho. (Se houver conflito, especificar).

\_\_\_\_\_  
nome completo do autor 1 + assinatura

\_\_\_\_\_  
nome completo do autor 2 + assinatura

### **b) DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE**

Eu, (nome por extenso), certifico que participei da autoria do manuscrito intitulado (título) nos seguintes termos:

“Certifico que participei suficientemente do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo. ”

“Certifico que o manuscrito representa um trabalho original e que nem este manuscrito, em parte ou na íntegra, nem outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, foi publicado ou está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou no eletrônico, exceto o descrito em anexo. ”

“Atesto que, se solicitado, fornecerei ou cooperarei totalmente na obtenção e fornecimento de dados sobre os quais o manuscrito está baseado, para exame dos editores. ”

Contribuição:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Local, data

Assinatura

### **c) DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE PELOS AGRADECIMENTOS**

Eu, (nome por extenso do autor responsável pela submissão), autor do manuscrito intitulado (título completo do artigo):

- Certifico que todas as pessoas que tenham contribuído substancialmente à realização deste manuscrito, mas não preencheram os critérios de autoria, estão nomeados com suas contribuições específicas em Agradecimentos no manuscrito.
- Certifico que todas as pessoas mencionadas nos Agradecimentos forneceram a respectiva permissão por escrito.

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DATA  
ASSINATURA

NOME COMPLETO E

**d) DECLARAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS**

Concordo que os direitos autorais referentes ao manuscrito [TÍTULO], aprovado para publicação na Revista de Saúde Pública, serão propriedade exclusiva da Faculdade de Saúde Pública, sendo possível sua reprodução, total ou parcial, em qualquer outro meio de divulgação, impresso ou eletrônico, desde que citada a fonte, conferindo os devidos créditos à Revista de Saúde Pública.

Autores:

\_\_\_\_\_  
Local, data\_\_\_\_\_  
NOME COMPLETO + Assinatura\_\_\_\_\_  
Local, data\_\_\_\_\_  
NOME COMPLETO + Assinatura

[[Home](#)] [[Sobre a revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



***Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons***

**Avenida Dr. Arnaldo, 715  
01246-904 São Paulo SP Brasil  
Tel./Fax: +55 11 3061-7985.**



[revsp@usp.br](mailto:revsp@usp.br)