



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

EMÍLIO DANIEL PACHECO DE SOUSA

**MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE
MACAPÁ - AMAPÁ: aspectos epidemiológicos e clínicos**

**MACAPÁ
2020**

EMÍLIO DANIEL PACHECO DE SOUSA

**MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE
MACAPÁ - AMAPÁ: aspectos epidemiológicos e clínicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza

MACAPÁ
2020

S 725m SOUSA, Emílio Daniel Pacheco de
Mulheres com câncer de mama atendidas em hospital público de Macapá-Amapá: aspectos epidemiológicos e clínicos. / Emílio Daniel Pacheco de Sousa. --Macapá, 2020.
V, 61f.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Women with breast cancer treated at a public hospital in Macapá-Amapá: epidemiological and clinical aspects.

1. Câncer; 2. Mama; 3. Aspectos Epidemiológicos; 4. Características Clínicas; 5. Neoplasia Maligna da Mama.

CDD 616.99449

EMÍLIO DANIEL PACHECO DE SOUSA

**MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE
MACAPÁ-AMAPÁ: aspectos epidemiológicos e clínicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

DATA DE APROVAÇÃO: 27 / 08 / 2020

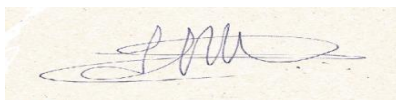
BANCA EXAMINADORA



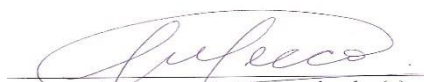
Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza
Universidade Federal do Pará - UFPA



Examinadora: Profa. Dra. Nely Dayse Santos da Mata
Universidade Federal do Amapá - UNIFAP



Examinadora: Profa. Dra. Marlucilena Pinheiro da Silva
Universidade Federal do Amapá - UNIFAP



Examinador: Prof. Dr. José Mauro Secco
Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

À minha AVÓ e IRMÃOS.

A minha mãe EMÍLIA DE NAZARÉ PACHECO DE SOUSA e ao meu pai DANIEL JOSÉ DE SOUSA, que de alguma maneira, me passaram lições de vida.

A minha esposa DANIELLE REGINA TAVARES SILVA, pelo amor, carinho, compreensão, paciência e por caminhar, junto comigo, em mais esta dura jornada. Com quem sonhei um dia triunfar e ter uma bela família, cheia de filhos. Dessa união, nasceram LEONARDO e ALICE SILVA PACHECO, crianças muito educadas, amadas e para quem, eu certamente, servirei de exemplo a ser seguido.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. GIVAGO DA SILVA SOUZA, que me “acolheu” como seu orientando e fez crescer essa vontade em concluir a Pós-Graduação.

Ao Dr. ACHILES EDUARDO PONTES CAMPOS, que foi meu grande incentivador.

As equipes de Enfermagem do Ambulatório de Mastologia na Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL), em Macapá-AP.

À Sra. DA LUZ, funcionária do Ambulatório de Mastologia da UNACON/HCAL, por me fornecer informações valiosíssimas e convocar pacientes.

À paciente SUZANA MACHADO SOUTO, por me fornecer informações valiosíssimas.

À Sra. JACIRA MOKDCI DA SILVA, pela formatação da dissertação.

As pacientes que participaram deste trabalho, permitindo que o mesmo pudesse acontecer.

Às funcionárias do arquivo da UNACON, ANNALICE DE ASSUNÇÃO TEIXEIRA e MARICÉLIA BRITO DE OLIVEIRA, por separarem os prontuários para que eu pudesse coletar os dados necessários.

Aos ALUNOS DO CURSO DE MEDICINA participantes da Liga Acadêmica de Oncologia da UNIFAP, por sua colaboração nas convocações de pacientes.

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

O câncer de mama é uma doença de epidemiologia preocupante em todo o mundo, sendo considerado um grave problema de saúde pública. Apesar de estar bem estabelecido que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado interferem nas taxas de mortalidade e na prevalência da neoplasia, poucos são os dados disponíveis quanto à epidemiologia descritiva do câncer de mama no Brasil e no Estado do Amapá não é diferente. O objetivo geral foi estudar os aspectos epidemiológicos e clínicos das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL), no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 na cidade de Macapá, Amapá. Foram revistos casos de câncer de mama, com análise de 194 prontuários, sendo estudadas as seguintes variáveis: frequência anual do tumor de mama, idade, grau de instrução, procedência, localização da lesão na mama, tipo histológico da neoplasia, idade no primeiro parto, menarca e menopausa, tempo de amamentação, ingestão de álcool, tabagismo, história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, estadiamento clínico da doença, painel imunoistoquímico, tipo de tratamento cirúrgico, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e terapia “Alvo”. Notou-se que o ano de 2017 apresentou a maior quantidade de casos diagnosticados, a faixa etária entre 41-50 anos foi a mais acometida, mulheres com reduzido grau de instrução (Nível fundamental) e procedentes da capital do Amapá. Nessas mulheres, as características mais frequentes foram: idade no primeiro parto entre 13-20 anos, menarca entre 10-13 anos, menopausa dos 41-50 anos com número significativo de pacientes na menacme (fora da menopausa), tempo de amamentação entre 02-22 e 23-42 meses, ambos intervalos com o mesmo número de registros; a maioria não fazia ingestão de bebida alcoólica, não era fumante e não possuía antecedente familiar, em parentes de primeiro grau, de câncer mamário. Nos casos estudados, a localização mais comum da lesão na mama foi o Quadrante Superior Lateral, tipo histológico mais diagnosticado foi o Carcinoma Ductal Invasor, com estadiamento clínico IIA, subtipo molecular Luminal A, o tratamento cirúrgico mais instituído foi mastectomia com linfadenectomia axilar, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia foram realizadas na maioria das vezes, porém a terapia Alvo não foi prevalente.

Descritores: Câncer. Mama. Aspectos Epidemiológicos. Características Clínicas. Neoplasia Maligna da Mama.

ABSTRACT

Breast cancer is a disease of widespread epidemiology worldwide and is considered a serious public health problem. Although it is well established that early diagnosis and appropriate treatment interfere with mortality rates and cancer prevalence, few data are available on the descriptive epidemiology of breast cancer in Brazil and in the state of Amapá. The general objective of this dissertation work was to study the epidemiological and clinical aspects of breast cancer patients treated at the Dr. Alberto Lima Clinical Hospital (HCAL), from January 2012 to December 2017 in the city of Macapá, Amapá. Breast cancer cases were reviewed, with analysis of 194 medical records, and the following variables were studied: Annual frequency of breast tumor, age, education level, origin, location of breast lesion, histological type of cancer, age at first childbirth, Menarche and Menopause, breastfeeding time, alcohol intake, smoking, family history of breast cancer in first-degree relatives, clinical staging of the disease, immunohistochemical panel, type of surgical treatment, Chemotherapy, Radiotherapy, Hormone Therapy and Target Therapy " It was noted that the year 2017 had the highest number of diagnosed cases, the age group between 41-50 years was the most affected, women with low education (Elementary Level) and coming from the capital of Amapá. In these women, the most frequent characteristics were: Age at first birth between 13-20 years, Menarche between 10-13 years, Menopause 41-50 years with significant number of patients in menacme (out of menopause), Breastfeeding time between 02-22 and 23-42 months, both intervals with the same number of records; Most of them did not drink alcohol, were not smokers, and had no family history of first-degree relatives of breast cancer. In the studied cases, the most common localization of the breast lesion was the Lateral Upper Quadrant, the most diagnosed histological type was Invasive Ductal Carcinoma, with clinical stage IIA, Luminal A molecular subtype, Radiotherapy and Hormomyotherapy were performed most of the time, but Target Therapy was not prevalent.

Descriptors : Cancer. Breast. Epidemiological aspects. Clinical features. Malignant Breast Neoplasia.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	Ano do diagnóstico do câncer de mama em mulheres atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	26
GRÁFICO 2 -	Faixa etária das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	26
GRÁFICO 3 -	Grau de instrução das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	27
GRÁFICO 4 -	Procedência das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	27
GRÁFICO 5 -	Localização da lesão nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	28
GRÁFICO 6 -	Tipo histológico da neoplasia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	28
GRÁFICO 7 -	Idade no primeiro parto das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	29
GRÁFICO 8 -	Idade da menarca das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	29
GRÁFICO 9 -	Idade da menopausa das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	30
GRÁFICO 10 -	Tempo (meses) de amamentação das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	31
GRÁFICO 11 -	Ingestão de álcool pelas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	31
GRÁFICO 12 -	Tabagismo nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	32

GRÁFICO 13	História familiar de CA em parentes de primeiro grau das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	32
-		
GRÁFICO 14	Estadiamento clínico das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	33
-		
GRÁFICO 15	Imunoistoquímica das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	33
-		
GRÁFICO 16	Tratamento cirúrgico das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	34
-		
GRÁFICO 17	Quimioterapia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	34
-		
GRÁFICO 18	Radioterapia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	35
-		
GRÁFICO 19	Hormonioterapia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	35
-		
GRÁFICO 20	Terapia alvo nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP	36
-		

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11-12
1.1	HISTÓRICO DO CÂNCER DE MAMA	12-13
1.2	CARCINOGENESE MAMÁRIA	14-15
1.3	FATORES DE RISCO	15-17
1.4	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA	17-18
1.5	PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	18-23
1.6	OBJETIVOS	23
1.6.1	Objetivo Geral	23
1.6.2	Objetivos Específicos	23
2	MATERIAL E MÉTODOS	24-25
2.1	ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS	25
3	RESULTADOS	26-36
4	DISCUSSÃO	37-42
5	CONCLUSÃO	43-44
	REFERÊNCIAS	45-49
	APÊNDICES	50-51
	ANEXOS	52-58

1 INTRODUÇÃO

Importantes mudanças no padrão de mortalidade ocorreram nas últimas décadas, com o aumento mundial do número de óbitos por doenças cardiovasculares, câncer e causas externas. As neoplasias vêm assumindo papel importante, ocupando atualmente o segundo lugar entre as causas de morte (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

A etiologia do câncer de mama ainda é desconhecida, mas sabe-se que, assim como outros tipos de cânceres, é multifatorial. A implementação de uma política de controle de câncer de mama no sistema único de saúde deve ser capaz de ampliar e qualificar o rastreamento, garantindo o atendimento dos casos e reduzindo a mortalidade. É preconizado que o rastreio deve começar aos 40 anos, incluindo mamografia anual e exame clínico, o autoexame é opcional, sendo importante também (RIBEIRO, 2018).

O tratamento conservador associado a novas técnicas, medicamentos revolucionários, exames mais precisos e acessíveis, médicos mais bem treinados e pacientes mais conscientes farão com que o câncer de mama seja melhor controlado e menos letal. As pacientes podem ser submetidas à cirurgia conservadora como primeira opção, caso seja indicada a mastectomia, deve sempre ser oferecida a reconstrução imediata, dentro das possibilidades de cada serviço médico (RIBEIRO, 2018).

A identificação dos fatores de risco e das características das mulheres com neoplasia mamária, inclusive epidemiologia, pode facilitar o rastreamento de lesões subclínicas, além de ajudar na formação de propostas viáveis para diminuir a incidência de câncer de mama na população.

Apesar de estar bem estabelecido que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado interferem nas taxas de mortalidade e na prevalência da neoplasia, poucos são os dados disponíveis quanto à epidemiologia descritiva do câncer de mama no Brasil (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2014; URBAN, 2012; PIMENTEL *et al.*; CHAGAS, 1994) e principalmente, no Amapá.

A ausência dessas informações dificulta a avaliação dos programas destinados para as neoplasias mamárias e, também impossibilita que os recursos financeiros e humanos sejam alocados de acordo com as necessidades peculiares para a região Norte e Amazônia brasileira.

É um desafio muito grande realizar o diagnóstico precoce nessas pacientes. E para isso é necessário conhecer melhor o perfil das mulheres acometidas pelo câncer de mama a fim de somar na abordagem clínica das mesmas, dessa forma antecipar o diagnóstico e melhorar o tratamento, aumentando a sobrevida delas. Mesmo existindo escassez de dados epidemiológicos e clínicos para o câncer de mama no Amapá. Neste contexto, surge a importância de se estudar os aspectos epidemiológicos e clínicos das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL), em Macapá-Amapá, de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

1.1 HISTÓRICO DO CÂNCER DE MAMA

O primeiro relato histórico sobre câncer de mama coube ao papiro de Edwin Smith, datado de 1700 A.C. de acordo com essa publicação, a doença para a qual não havia cura, era tratada mediante cauterização, técnica descrita como a “prática do incêndio”. Desde a antiguidade, o câncer é conhecido e temido pelo sofrimento de suas vítimas, desconhecia-se por completo a forma de tratamento. Após a descoberta da anestesia e introdução da técnica por William Morton em 1846 nos Estados Unidos, além da antissepsia em 1867, por Joseph Lister na Inglaterra, a cirurgia mamária passou a ser uma possibilidade (PEREIRA, 2016).

O tratamento local do câncer de mama sofreu enorme modificação nos últimos cento e dez anos, reflexo de um melhor entendimento da biologia tumoral e incremento nas modalidades diagnóstica e terapêutica. Leônidas, médico grego do primeiro século D.C, recebe o crédito do primeiro tratamento cirúrgico do câncer de mama que consistia em uma incisão inicial na parte não afetada da mama seguida por aplicações do cautério para parar o sangramento e o tratamento subsequente consistia em cataplasmas e uma dieta evitando bebidas frias e com restrição de alimento de difícil digestão. Galeno, médico grego, descreveu câncer mamário como uma tumefação com veias distendidas assemelhando-se às patas do caranguejo e a paciente deveria ser purgada e sangrada (PEREIRA, 2016).

Em 1863, James Paget acreditava que não havia recuperação para paciente com câncer de mama e sua extirpação não passava de uma tentativa inútil, essa ideia perdurou até 1867, quando Charles H. Moore defendeu não apenas a retirada da

mama, mas também de todos os tecidos adjacentes, invadidos pelo tumor (PEREIRA, 2016).

William Stewart Halsted (1852-1952) estabelecia um marco no tratamento da neoplasia mamária, em 1894 ele recomendava que os tecidos suspeitos devessem ser removidos em uma só peça para evitar que a ferida fosse infectada pela divisão do tecido invadido pela doença ou pela divisão dos vasos linfáticos contendo células neoplásicas e porque pedaços do tecido neoplásicos poderiam passar despercebidos, desta forma, a mastectomia total era definida com a retirada completa da mama com os músculos pequeno e grande peitoral e esvaziamento axilar completo, técnica conhecida como mastectomia radical de Halsted (RIBEIRO, 2018).

A partir de então essa técnica ganhou o mundo, sendo cientificamente abraçada pelo Hospital Johns Hopkins, em Baltimore (Maryland-EUA), tornando-se referência até a metade do século XX. Em 1912, a radioterapia foi utilizada para profilaxia da recorrência pós-operatória, associada à cirurgia, melhorando o índice de recidiva e sobrevida global livre de doença (PEREIRA, 2016).

Cirurgias menos radicais foram incorporadas ao tratamento cirúrgico das mamas com resultados semelhantes aos procedimentos radicais. Introduziu-se o primeiro conceito de cirurgia radical modificada, por Patey e Dison, com preservação do músculo peitoral maior, em 1940 e posteriormente Madden aprimorou a técnica, com a preservação dos dois músculos peitorais (RIBEIRO, 2018).

Com as publicações de Fisher e Veronese (1981 apud PEREIRA, 2016), quebrava-se um paradigma, nos anos 70, o câncer foi descrito como uma doença sistêmica, onde o diagnóstico teria como parâmetro a capacidade do tumor desenvolver metástase por disseminação hematogênica, a partir de então surgiu o desenvolvimento da cirurgia com preservação do tecido mamário, que serviria de base para o desenvolvimento da cirurgia conservadora que apresentou resultados equivalentes aos da mastectomia, protocolo adotado até os dias de hoje.

No Amapá, existem informações não oficiais de que a mastectomia radical modificada (Madden) para tratar tumor maligno de mama, foi realizada pela primeira vez por médico mastologista no ano de 1996 em Macapá-AP, porém antes disso a mastectomia simples era feita por médico cirurgião geral.

1.2 CARCINOGENESE MAMÁRIA

O câncer ou neoplasia é denominado como a multiplicação desordenada e rápida de células anômalas que infiltram tecidos e órgãos, comprometendo severamente suas funções e formando tumores malignos de crescimento agressivo, sua gênese está em alterações no DNA celular (RIBEIRO, 2018). O processo de carcinogênese mamária é resultado de um mecanismo sequencial. Essas fases apresentam evolução contínua e se admite que após algumas décadas da ativação do processo é que o tumor se expressa clinicamente, são divididas em iniciação, promoção e progressão (PEREIRA, 2016).

A fase de iniciação depende da atuação de fatores carcinogênicos ou indutores sobre uma única célula, lesando seu DNA nuclear, promovendo alteração na regulação do seu ciclo celular e gerando um clone modificado. São conhecidos como agentes carcinogênicos: erros de duplicação gênica, agentes químicos, vírus e radiações. No momento que foram submetidas às alterações genéticas iniciadoras, as células passam a se reproduzir, sendo influenciadas por fatores estimulantes ou inibidores. As alterações genéticas dependem dos estímulos promotores para causar um tumor, sendo um processo gradual. No momento do diagnóstico clínico de um tumor de 1 cm, é provável que já tenham decorrido pelo menos 10 anos (PEREIRA, 2016).

As causas de seu surgimento são multivariadas, desde a base genética até o estilo de vida de cada indivíduo têm relação com o surgimento da doença, assim, fatores como hereditariedade, exposição a agentes nocivos, como radiações ionizantes, entre outros, figuram como os principais motores da gênese do câncer, cuja mutação em nível de DNA celular incorre da agressão provocada em algum momento por esses agentes, a qual é resistente aos meios de defesa do organismo (RIBEIRO, 2018). Entre os fatores promotores mais conhecidos estão os hormônios esteroides, pois a sua ação sobre a mama parece estar na dependência do amadurecimento e na diferenciação da unidade ductolobular mamária (RIBEIRO, 2018).

Existem dois períodos críticos para promoção de câncer de mama, chamados de janelas de risco. No momento do desenvolvimento mamário (existe um estímulo proliferativo que corresponde ao menacme até a primeira gestação a termo), ocorre a primeira janela. A segunda janela seria na involução mamária na perimenopausa, em que ocorre fisiologicamente a involução do tecido epitelial mamário. Acredita-se que

um efeito hormonal desequilibrado possa comprometer o órgão estimulando atividade proliferativa e promovendo o crescimento tumoral (PEREIRA, 2016).

Além dos hormônios esteroides, são reconhecidos como fatores promotores as inflamações e os fatores de crescimento. Entre os fatores de crescimento merecem ser citados o EGF (Epidermal Growth Factor) e o TGF-alfa (Transforming Growth Factor). Na fase da progressão ocorre a capacidade de invasão e de metastatização. A invasão é a capacidade de um carcinoma *in situ* de se transformar em invasor, as células têm que atravessar a membrana basal e atingir os vasos linfáticos e sanguíneos (PEREIRA, 2016).

1.3 FATORES DE RISCO

O câncer de mama tem origem desconhecida, porém reconhecidamente multifatorial, transitando por fatores biológicos gerais, endócrinos, genéticos, histórico familiar/hereditariedade, comportamental e estilo de vida (hábitos alimentares, sedentarismo, sobrepeso, etilismo), exposições a fatores diretamente carcinogênicos, como o tabagismo e radiações ionizantes, idade da mulher (até a quinta década de vida há maior incidência), e a vida reprodutiva da mulher (nuliparidade e primiparidade após os 30 anos de idade). A composição do tecido mamário é fator contribuinte, onde a alta densidade das mamas, descrita pela proporção de tecidos glandular e adiposo também influencia nas chances de desenvolver a doença (BARBOZA *et al.*, 2017).

Dentre os principais fatores de risco relacionados com essa patologia estão presentes: idade avançada, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, não amamentação, primiparidade tardia, terapia de reposição hormonal e história familiar de câncer (FREITAS JUNIOR, 2012; PIMENTEL *et al.*, 2002; LIMA *et al.*, 1992).

Em torno de 5% a 10% dos tumores de mama são atribuídos a mutações em genes que podem ser transmitidos geneticamente. As mulheres com mutação têm risco elevado de desenvolver câncer de mama. A mutação dos genes BRCA 1 (Breast Cancer 1) e BRCA 2 (Breast Cancer 2) tem risco elevado em desenvolver câncer de mama. A mutação desses genes está associada ao câncer de mama, ovário e cólon (FRASSON *et al.*, 2013).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019), existem fatores de risco muito bem estabelecidos que estão relacionados à vida reprodutiva da mulher, como menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30

anos, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal, sem mencionar aquelas que não apresentavam nenhum desses fatores. Por isso alterações genéticas também estão relacionadas ao desenvolvimento de câncer de mama, a exemplo das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, responsáveis pelo reparo dos materiais genéticos das células e pela prevenção do surgimento de neoplasias.

A diminuição do risco nas últimas décadas deve-se ao aumento da expectativa de vida, assim como o aumento da incidência do câncer de mama deve-se à mudança do padrão reprodutivo, terapia hormonal na menopausa, aumento da incidência da obesidade e aumento do *screening* mamográfico (INCA, 2019). Desta forma, a incidência do carcinoma *in situ* representou um aumento do rastreamento mamográfico, onde o tumor pode ser diagnosticado quando ainda não tem repercussão clínica (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; COLLINS, 2013).

Dados clínicos, epidemiológicos e experimentais têm demonstrado que o risco de desenvolvimento de câncer de mama esporádico está fortemente relacionado à produção de hormônios sexuais. Condições endócrinas moduladas pela função ovariana, como a menarca precoce, menopausa e gestação tardia, assim como a utilização de estrógenos exógenos, são componentes relevantes do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Em sinergismo com os fatores hormonais, estudos observacionais indicam que o comportamento humano relacionado ao estilo de vida, o que inclui modificações na dieta e na atividade física, podem contribuir para o aumento da incidência do câncer de mama em todo o mundo (BARBOZA *et al.*, 2017).

A gordura corporal é considerada como um fator de risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa e que nas mulheres na pré-menopausa seria fator de proteção. O excesso de peso leva o aumento do nível de estrógenos circulante, já que o tecido adiposo é o principal local de síntese de estrógenos nas mulheres na pós-menopausa e que promove o aumento da insulina e fator de crescimento (IGF-1) associado a outros fatores como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina e proteína C reativa que os adipócitos produzem, causam a morte celular aumentando desta maneira o risco de desenvolvimento do câncer, e ainda promovem a superexpressão de oncogenes (SOUZA *et al.*, 2017).

A ingestão de álcool representa um fator de risco para mulheres independentes do status menopausal (ANDERS *et al.*, 2008). O etanol pode agir como carcinogênico aumentando a permeabilidade da membrana celular a carcinógenos, inibindo a

detoxificação do fígado, prejudicando o metabolismo de nutrientes e induzindo ao estresse oxidativo. Pode ainda atuar como mutagênico por meio do acetaldeído, aumentando os níveis séricos de estrógenos e atividade de transcrição do receptor do estrógeno, elevando a resposta da célula à ação deste hormônio.

A amamentação é um fator protetor, entretanto, não existe consenso em relação ao tempo da amamentação para esta proteção. O efeito protetor parece ser devido à diferenciação completa das células mamárias e ao menor tempo de exposição dos hormônios sexuais, que estão diminuídos durante esta fase, associada a isso, existe uma intensa esfoliação do tecido mamário e apoptose maciça de células epiteliais que reduzem o risco através da eliminação de células que tenham dano no Ácido Desoxirribonucleico – DNA (FARINA *et al.*, 2017).

A prática de exercícios físicos provoca queda significativa de níveis séricos de fatores pró-inflamatórios e podem promover o atraso da menarca, uma maior quantidade de ciclos anovulatórios e irregulares, a redução do estrógeno sérico, aumento das globulinas que se ligam a hormônios sexuais, a melhora da função imune, além de auxiliar no controle do peso e melhorar a sensibilidade à ação da insulina (FARINA *et al.*, 2017).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença de epidemiologia preocupante em todo o mundo, sendo considerado um grave problema de saúde pública. Segundo a estimativa da *American Cancer Society*, espera-se para os Estados Unidos em 2018, 266.120 novos casos de tumores invasivos de mama feminina. Para os tumores *in situ*, calculam-se em torno de 63.960 novos casos e serão em torno de 40.920 mortes por carcinoma de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2014; CHAGAS, 1994).

O câncer de mama é o mais frequente nas mulheres no mundo e no Brasil, depois dos tumores de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 29,5% dos casos novos para o biênio 2018-2019 (INCA, 2019). Para o ano de 2019 foram estimados 59.700 casos novos, que equivalem à taxa de incidência de 56,33 casos por 100 mil mulheres. Segundo estimativas do INCA em 2019, na região Norte deverão ser diagnosticados 1730 casos (19,21%). O Amapá apresentará 60 casos de câncer de mama por 100 mil habitantes em mulheres, e destes 50 casos, são previstos

para a capital do Estado. O ambulatório do serviço de mastologia da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL) é considerado de grande importância na assistência à mulher, devido à alta prevalência, morbidade e mortalidade do Câncer de mama.

Na Região Norte, a neoplasia mamária perde apenas para o câncer de colo uterino (URBAN, 2012). A alta taxa de mortalidade nas nações menos desenvolvidas pode ser explicada principalmente, pela falta de programas de detecção precoce, resultando numa grande proporção de casos diagnosticados em estágio tardio e que não poderiam ser curados nem mesmo nos países ricos e também devido ao pouco conhecimento da população sobre o câncer de mama, barreiras culturais, dificuldade de acesso ao serviço de saúde e tratamento adequado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

1.5 PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O diagnóstico do câncer de mama é estabelecido através do exame clínico das mamas e suas áreas adjacentes, este meio é largamente incentivado entre as mulheres, que em geral procuram atendimento após notarem alguma alteração durante o autoexame, visando pela inspeção e palpação, procurar anormalidades na textura e estrutura das mamas, dores ou sinestésias, além da presença de nódulos palpáveis e ingurgitamento de linfonodos locais; a mesma avaliação, com maior suporte científico, deve ser realizada periodicamente por profissionais da saúde em consultas agendadas (RIBEIRO, 2018).

Os meios diagnósticos por imagem são muito importantes para complementar o exame físico, especialmente a mamografia, capaz de detectar alterações sugestivas de presença da doença no tecido mamário, e destinada principalmente a mulheres a partir dos 40 anos de idade como rastreamento de tumores. A ultrassonografia aplicada à mulheres mais jovens, devido à presença de mamas mais densas, ou de modo complementar à mamografia; a ressonância magnética é a opção para casos de alto risco, como forte histórico familiar, fatores genéticos estabelecidos ou sobreviventes de um câncer. Uma vez identificada a presença de nódulo palpável ou linfonodo alterado, a biópsia destes, pode concluir a existência e o tipo de câncer de mama instalado (RIBEIRO, 2018).

As manifestações clínicas mais comuns associadas à neoplasia de mama são: presença de nódulo ou massa palpável nas mamas; edema, abaulamento, ingurgitamento de parte ou totalidade da mama, com ou sem a presença de um nódulo; alteração na textura e aspecto da pele, tais como, eritema, edema, ulceração, nódulos, espessamento, aspecto de “casca de laranja”; alterações nos mamilos, como a inversão mamilar; sensação de peso e dor nas mamas; percepção de aumento de gânglios mamários, axilares ou mesmo cervicais, com edema e dor no braço; presença de secreção serosa ou sanguinolenta pelos mamilos; mal estar, alterações no peso corpóreo, entre outros. Ressalta-se que tais sinais e sintomas podem ocorrer parcialmente ou em sua totalidade e em graus variados, conforme tipo e avanço da doença (PEREIRA, 2016).

Com relação ao estadiamento clínico, o mesmo é definido a partir do sistema TNM elaborado pela União Internacional Contra o Câncer. Este sistema estabelece que T se refere ao tamanho do tumor, N ao número de linfonodos comprometidos e M a presença ou não de metástases, após estas categorias serem definidas, elas podem ser agrupadas em estádios. Estádio 0 é categorizado como carcinoma in situ, os estádios I e II, de forma geral, se referem aos tumores localizados no órgão de origem. Os tumores com disseminação local extensa para linfonodos regionais são classificados no estágio III, já os tumores com presença de metástases a distância são classificados em estágio IV (BARBOZA *et al.*, 2017).

O tratamento é multivariado e condizente com as características da doença previamente diagnosticada, onde a detecção tardia influencia em sobremaneira no potencial curativo das terapêuticas adotadas. Assim, tipo e localização do tumor, estágio, situação clínica e fisiológica, comorbidades da paciente são pontos determinantes para tomada de decisão. As opções entre cirurgia, hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia ou a associação dessas, ocorre conforme a orientação diagnóstica, e determinação de cura ou palição (RIBEIRO, 2018).

A cirurgia é um tratamento convencional dentro da oncologia, é consiste em geral na ressecção do tumor e tecidos adjacentes afetados e também uma margem de segurança de tecidos saudáveis. A remoção pode ser total ou parcial, pois podem restar pequenos resquícios tumorais, sobretudo devido infiltração local. Assim, tem-se a mastectomia radical, que é a retirada total da mama, podendo ser inclusive bilateral; e também a setorectomia ou quadrantectomia mamária – correspondem a

exérese da área (ou quadrante) afetada pelo câncer ou do setor do órgão que foi acometido (PEREIRA, 2016).

Assim como o tumor e tecidos próximos a ele, pode haver a remoção da rede de linfonodos axilares ipsilateral à mama afetada, podendo ser para fins de estudo histopatológico/biópsia ou tratamento curativo. A remoção de linfonodos pode afetar o membro superior envolvido e impor limitações e risco para a dinâmica dos líquidos corporais no local, o linfedema. A avaliação do comprometimento linfático, também pode ser feita por meio da técnica que utiliza o linfonodo sentinela (LS). A aplicação desta técnica, identificando o não comprometimento do primeiro linfonodo por células cancerígenas da rede linfática proximal do tumor primário, está associada a uma melhor preservação do funcionamento do braço, menor morbidade e uma melhor qualidade de sobrevida. Contrariamente, quando existe comprometimento do LS, pode haver necessidade da dissecação axilar completa (RIBEIRO, 2018).

A hormonioterapia é uma forma de tratamento sistêmico, alcançando a mama e também outros sítios, podendo ser neoadjuvante (primeira etapa para se tratar a doença) ou complementar as outras modalidades (adjuvante), inclusive a cirurgia, tratando e colaborando para minimizar o risco de recidivas. Em geral, as terapias hormonais abrandam a atividade de estrogênio e progesterona como propulsores para o crescimento e disseminação dos tumores da mama, seja reduzindo sua produção e níveis séricos, ou impedindo a atividade destes nos receptores das células cancerígenas mamárias (RIBEIRO, 2018).

A radioterapia consiste na emissão e aplicação controlada de radiações ionizantes, especialmente raios x, raios gama e elétrons, capazes de destruir as células cancerosas ou suas estruturas de multiplicação, inibindo o crescimento tumoral. Os instrumentos para gerar esses efeitos podem funcionar através de energia elétrica, como os raios x e os feixes de elétrons, emitidos por equipamentos chamados aceleradores lineares de partículas; ou através da emissão de raios gama por fontes de isótopos de elementos radioativos, como o Cobalto-60, o Césio-137 e o Rádio-226, contidos em aparelhos de teleterapia (RIBEIRO, 2018).

A radioterapia não é um tratamento cuja indicação é indispensável, pois nem todos os casos tem indicação de serem submetidos às sessões dessa terapia. Em geral, aquelas em pós-operatório de cirurgia convencional da mama para remoção de tumor e/ou de linfonodos locais, para destruir células malignas remanescentes e

reduzir a chance de recidivas. O estágio do câncer também determina a utilização dessa modalidade de tratamento (RIBEIRO, 2018).

A quimioterapia é um método avançado farmacoterapêutico, capaz de inibir por variados caminhos o progresso do câncer, é o tratamento que utiliza fármacos associados para tratar doenças de origem variada. Quando utilizada para fins de tratamento do câncer, é chamada quimioterapia antineoplásica ou antilásica. Esse tipo de tratamento busca controlar o crescimento, destruir células neoplásicas, melhorar ou paliar sintomas associados à presença do câncer no organismo (RIBEIRO, 2018).

Os fármacos antineoplásicos afetam as células malignas em seu ciclo de crescimento, em variadas fases, de acordo com o tipo de droga, porém, também afetam células normais, ao passo que o dano é proporcionalmente maior nas células neoplásicas que nas sadias, em virtude dos processos metabólicos e bioquímicos diferenciados. Esses fármacos são administrados em conjunto como forma de maximizar as respostas sobre o câncer, sendo assim denominada poliquimioterapia antineoplásica (RIBEIRO, 2018).

Os quimioterápicos atuam diretamente na síntese de enzimas e aminoácidos produzidos através das atividades do DNA, RNA e das organelas citoplasmáticas, cuja ação compatibiliza a vida e replicação de células normais e neoplásicas, desta forma, cada ação farmacológica está diretamente relacionada com a quebra dessas atividades e irá afetar as funções proliferativas dos dois tipos de células. O avanço na compreensão do ciclo celular permitiu a classificação e desenvolvimento das variadas drogas atualmente empregadas contra o câncer (RIBEIRO, 2018).

A classificação considera suas finalidades e fase em que é empregada, podendo, então, ser curativa, quando tem objetivo de contenção e extirpação total do tumor, neoadjuvante, ao ser aplicada para a redução do tamanho tumoral ao conter a formação de novas células afetadas, e permitir em seguida a aplicação de outra modalidade, como a cirurgia (quimioterapia pré-operatória) ou a radioterapia; adjuvante quando ocorre após a cirurgia e tem por função complementar a remoção das células neoplásicas remanescentes locais e reduzir as chances de recidiva ou metástases e; a paliativa, ao ser utilizada sem a finalidade de curar a doença, mas apenas minimizar os sintomas desagradáveis e sofrimento imposto, assim como melhorar a qualidade de vida durante a sobrevivência do paciente em convívio com o câncer incurável (BARBOZA *et al.*, 2017).

Outro tipo de tratamento que pode ser empregado no câncer de mama é a “terapia alvo”, que é projetada para bloquear o crescimento e disseminação das células cancerígenas. É uma terapia contra o câncer que usa drogas ou outras substâncias para identificar e atacar especificamente às células cancerígenas e provocar poucos danos às células normais. Cada tipo de terapia alvo funciona de uma maneira diferente, mas todas alteram a forma como uma célula cancerígena cresce, se divide, se auto repara, ou como interage com outras células (RIBEIRO, 2018).

As terapias alvo às vezes agem mesmo quando os medicamentos quimioterápicos não respondem. Elas podem potencializar outros tipos de tratamento, além de terem efeitos colaterais menos importantes do que os quimioterápicos convencionais. Em cerca de 20% das mulheres com câncer de mama, as células cancerosas têm uma proteína que promove seu crescimento, denominada HER2/neu ou apenas HER2 em sua superfície. Esses cânceres, conhecidos como câncer de mama HER2+, tendem a crescer e se disseminar de forma mais agressiva. Mas uma série de medicamentos foram desenvolvidos (por exemplo Trastuzumabe e Pertuzumabe), tendo como alvo essa proteína (GONÇALVES *et al.*, 2012).

O Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal desenvolvido pelo laboratório farmacêutico Roche, a partir da técnica de DNA recombinante. Foi registrado sob o nome comercial Herceptin® na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas apresentações farmacêuticas de pó liofilizado 440 mg (21 mg/ml) e de 150 mg (21 mg/ml), para infusão intravenosa. Encontra-se registrado também na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desde 2000 (Herceptin®) e nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) desde 1998 (Herceptin®) (ANVISA, 2016). Segundo a bula do produto aprovada pela ANVISA, o Trastuzumabe se liga ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano, HER-2 e bloqueia o ligante natural e infra-regula o receptor. Sua utilização isolada ou em associação com quimioterápicos proporciona desaceleração na progressão do câncer de mama metastático HER-2 positivo. Além de ser indicado para câncer de mama inicial, o Trastuzumabe é indicado no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, cujo tumor apresentam superexpressão da proteína HER-2 (BRASIL, 2017).

1.6. OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo Geral

- Estudar os aspectos epidemiológicos e clínicos das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL), no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

1.6.2 Objetivos Específicos

- Descrever a frequência de casos de mulheres com câncer de mama, atendidas no HCAL no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017;
- Identificar tipos histológicos e imunoistoquímicos envolvidos;
- Analisar o tratamento utilizado de acordo com os fatores prognósticos (Tipo Histológico, Estadiamento Clínico e Perfil Imunoistoquímico);
- Verificar a procedência das mulheres que procuram atendimento no HCAL.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O acesso às informações necessárias para a realização da pesquisa, foi feito mediante autorização/aceite da instituição assinado pela diretoria clínica e pelo Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), assinado pelo pesquisador. Considerando o tempo de estudo retrospectivo de 06 anos em que muitas mulheres, que preenchem os critérios de inclusão na pesquisa, já não estarem em atendimento na UNACON/HCAL por terem ido a óbito, ou por perda de segmento (abandono do tratamento ou por mudança para outros municípios do interior e/ou outros Estados), previu-se que não seria possível manter contato com este grupo de mulheres.

Assim sendo, nestes casos, para não se perder a riqueza do material de 06 anos, foi realizada busca ativa dos prontuários das pacientes mediante compromisso do pesquisador em preservar a confidencialidade dos dados. Comprometimento que foi assegurado pela assinatura do TCUD. O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) sob o Parecer N° 3.063.020.

Este é um estudo retrospectivo, transversal, descritivo, quantitativo com portadoras de tumor maligno, do setor de Mastologia/Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia-UNACON do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, onde houve revisão dos casos de câncer de mama, com análise de 194 prontuários, de um total de 254 casos diagnosticados no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 e aproveitamento de informações contidas em 171 prontuários. Os dados coletados foram anotados em protocolo (questionário) elaborado especificamente para a pesquisa.

Como critérios de elegibilidade tivemos:

- Critérios de inclusão: Foram incluídas mulheres com diagnóstico de câncer de mama, atendidas no HCAL, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.
- Critérios de exclusão: Foram excluídos prontuários contendo informações insuficientes e indivíduos do sexo masculino.

Foram estudadas as seguintes variáveis: Frequência anual do tumor de mama, idade, grau de instrução, procedência, localização da lesão na mama, tipo histológico da neoplasia, idade no primeiro parto, menarca e menopausa, tempo de amamentação, ingestão de álcool, tabagismo, história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, estadiamento clínico da doença, painel imunoistoquímico,

tipo de tratamento cirúrgico, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e terapia “alvo”.

Foi realizada análise estatística comparativa dos dados obtidos, usando-se o programa de informática BioEstat, versão 5.3, com aplicação do teste Qui-Quadrado, comparando o número de observação entre as classes de cada variável pesquisada.

2.1 ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS

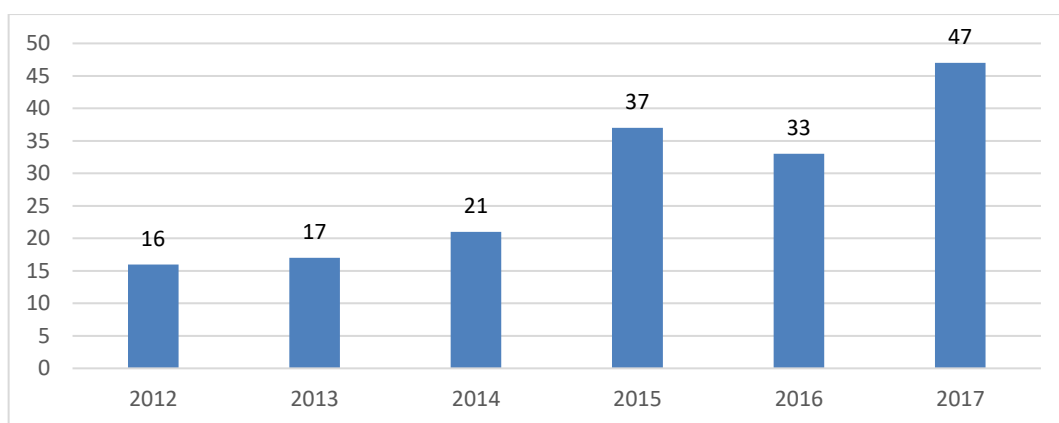
Os riscos são mínimos, relativos ao acesso aos dados do prontuário das pacientes. Serão executadas medidas de cuidados para garantir a confidencialidade das informações colhidas, assim como o anonimato das pacientes envolvidas na pesquisa.

Os benefícios serão o conhecimento (em âmbito local) dos aspectos epidemiológicos e clínicos das mulheres com diagnóstico de Câncer de Mama, considerando que Macapá-AP atende cidades circunvizinhas (inclusive do Estado do Pará), tentando associá-los com as condições socioeconômicas, tipo histológico prevalente e fatores de risco encontrados, entre outros, além da divulgação dos resultados no meio científico.

3 RESULTADOS

Foram colhidas informações de 171 casos de Câncer de Mama no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017; a distribuição dos casos por ano consta no Gráfico 1 e a maioria (47) foram diagnosticados no ano de 2017.

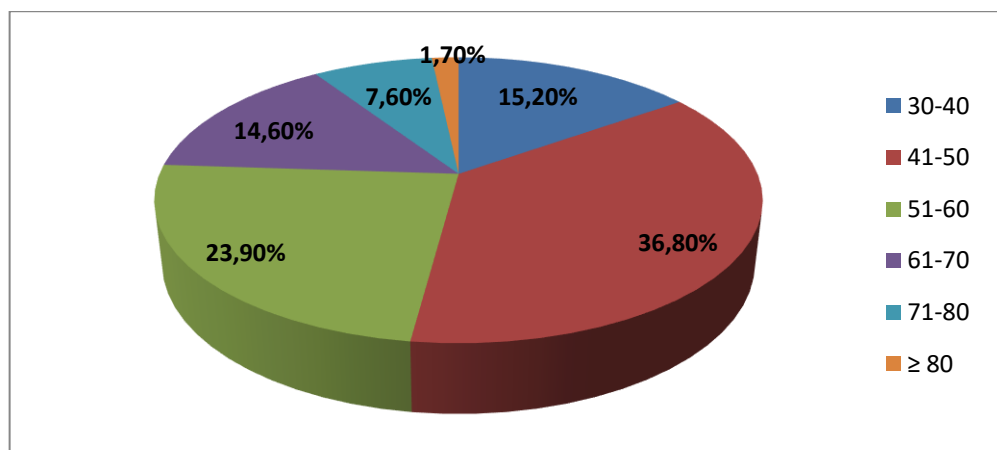
GRÁFICO 1 - Ano do diagnóstico do câncer de mama em mulheres atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

As idades das mulheres variaram de 30 a 86 anos, no Gráfico 2 foram distribuídas em faixas etárias e prevaleceu a escala intervalar de 41 a 50 anos (63).

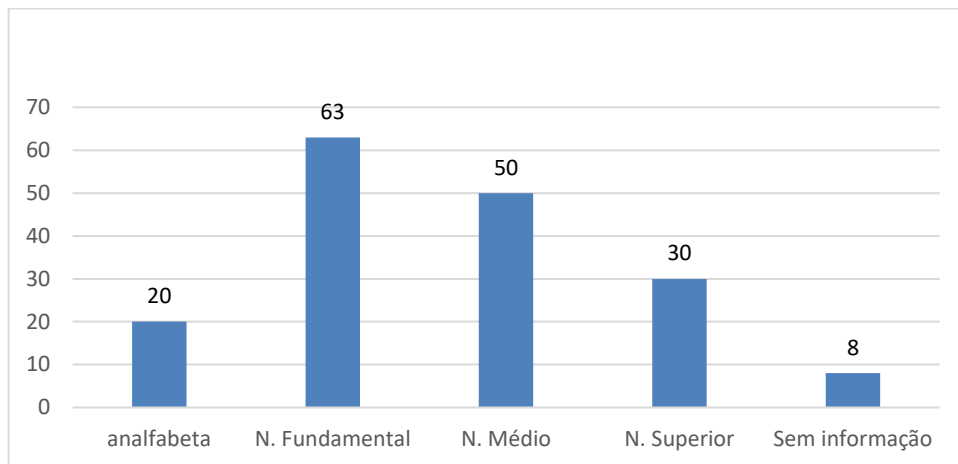
GRÁFICO 2 - Faixa etária das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

No grupo com informação sobre grau de instrução, a maioria tinha Nível Fundamental (63), conforme podemos observar no Gráfico 3.

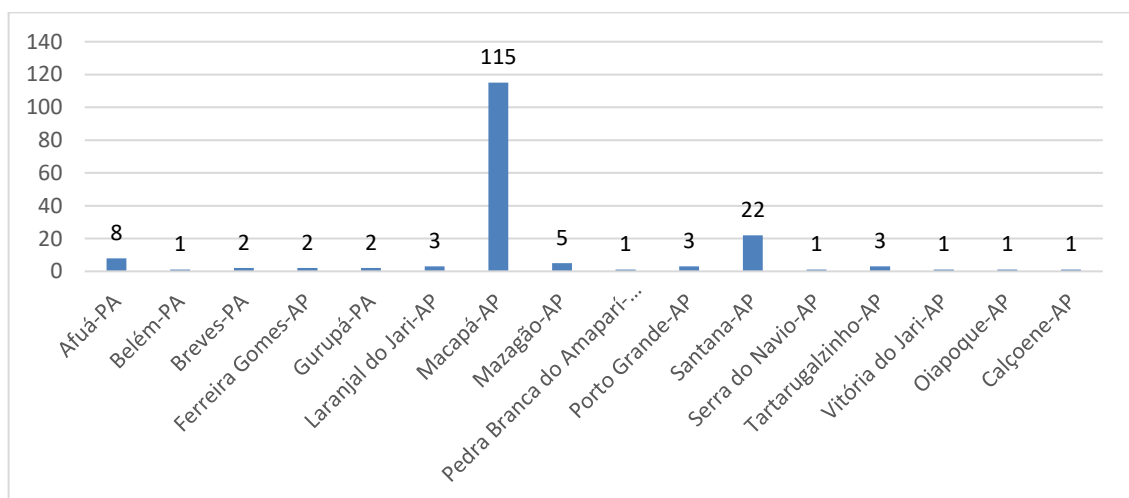
GRÁFICO 3 - Grau de instrução das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

Sobre a procedência das mulheres, o Gráfico 4 mostra que 115 procederam da capital do Estado do Amapá (Macapá-AP).

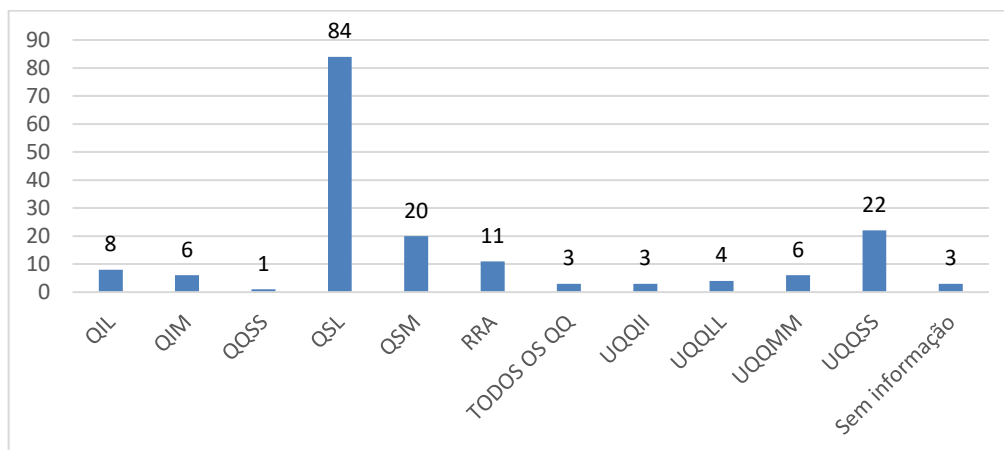
GRÁFICO 4 - Procedência das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

No Gráfico 5, está descrita a localização da lesão tumoral, sendo mais frequente (84) no Quadrante Superior Lateral (QSL) da mama.

GRÁFICO 5 - Localização da lesão nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP

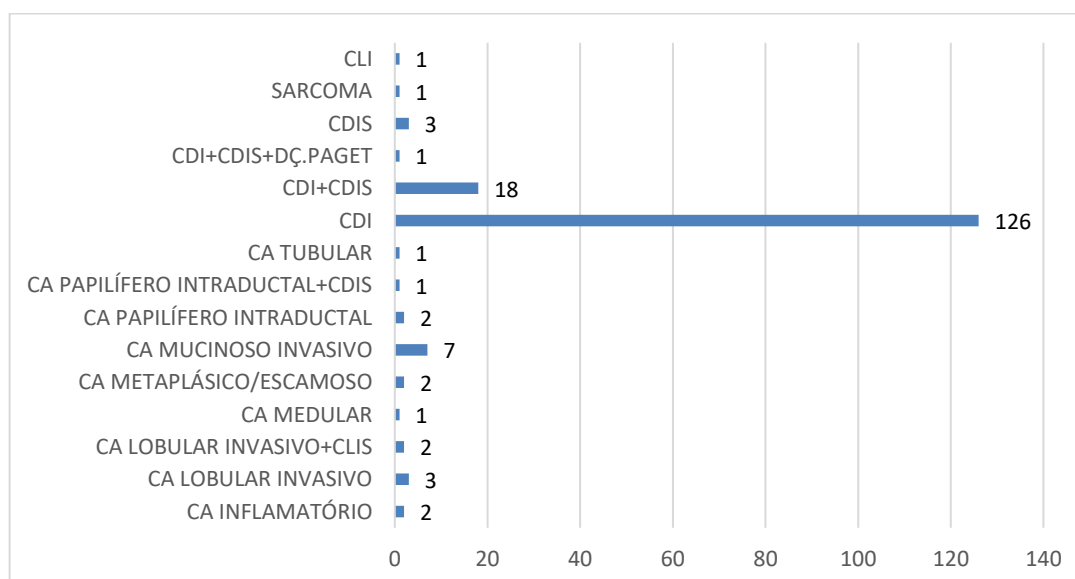


QIL= Quadrante Inferior Lateral; QIM= Quadrante Inferior Medial; QQSS= Quadrantes Superiores; QSL= Quadrante Superior Lateral; QSM= Quadrante Superior Medial; RRA= Região Retro Areolar; TODOS OS QQ= Todos os Quadrantes (tumor ocupa toda a mama); UQQII= União dos Quadrantes Inferiores; UQQLL= União dos Quadrantes Laterais; UQQMM= União dos Quadrantes Mediais; UQQSS= União dos Quadrantes Superiores.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em todos os 171 casos, houve diagnóstico histopatológico e o tipo histológico (Gráfico 6) mais diagnosticado (126) foi o Carcinoma Ductal Invasor (CDI).

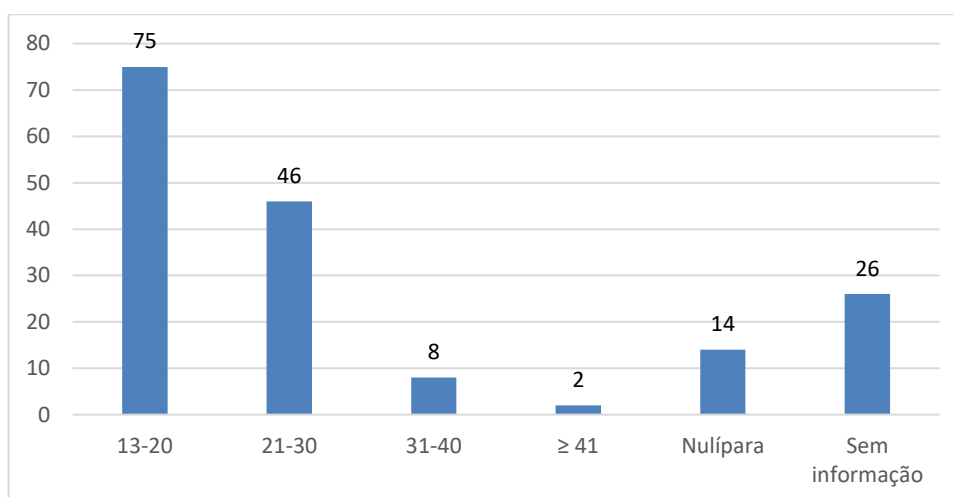
GRÁFICO 6 - Tipo histológico da neoplasia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

O Gráfico 7 mostra a idade no primeiro parto, que variou de 13 a 42 anos, sendo mais prevalente o intervalo compreendido entre 13 a 20 anos (75).

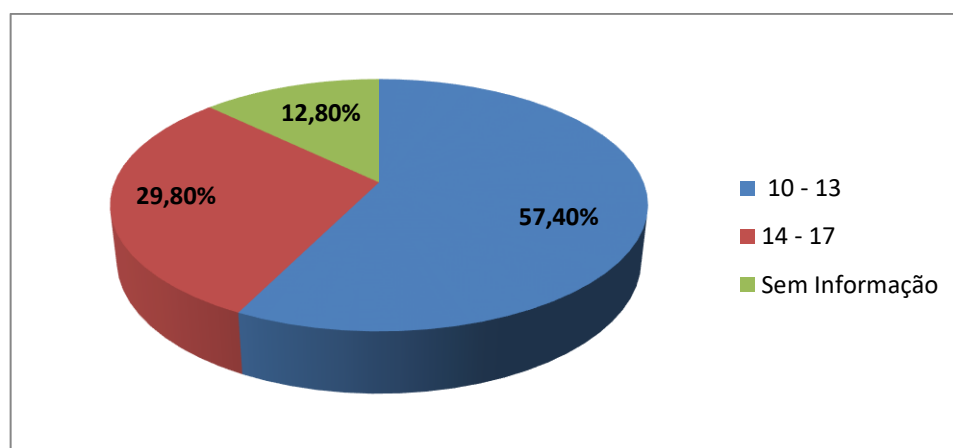
GRÁFICO 7 - Idade no primeiro parto das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

A menarca ocorreu com variação de 10 a 17 anos (Gráfico 8), com predomínio do intervalo compreendido entre 10 a 13 anos (98).

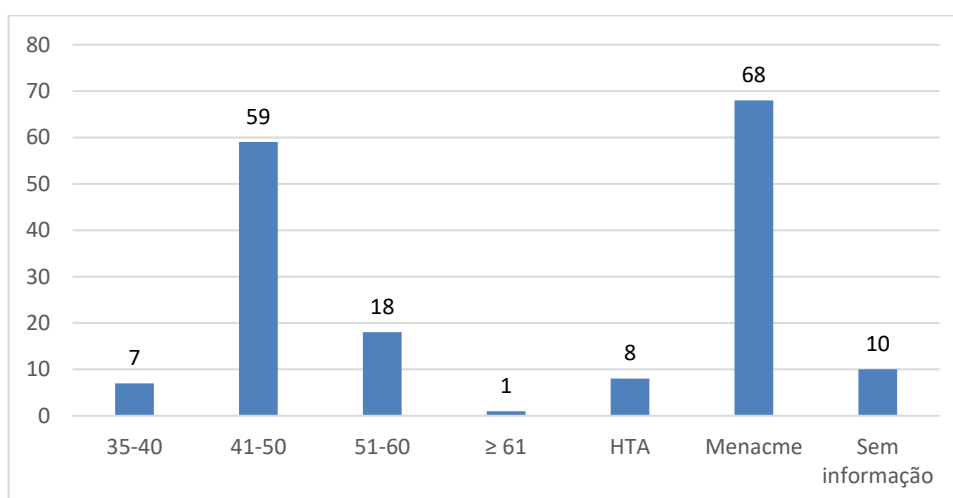
GRÁFICO 8 - Idade da menarca das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

A menopausa ocorreu com variação de 36 a 65 anos (Gráfico 9), com predominância do intervalo compreendido de 41 a 50 anos (59). Entre os casos estudados, 68 mulheres não estavam menopausadas (menacme), 8 foram submetidas à cirurgia de Histerectomia Total Abdominal (HTA) e 10 pacientes não possuíam registro dessa informação.

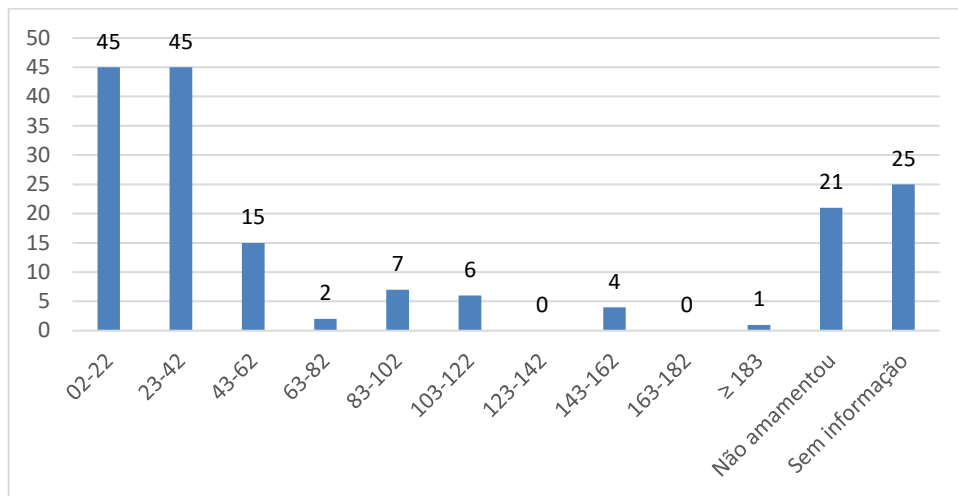
GRÁFICO 9 - Idade da menopausa das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

O tempo de amamentação ocorreu com variação de 02 a 192 meses (Gráfico 10), sendo mais comuns os intervalos compreendidos entre 02 a 22 e 23 a 42 meses, ambos com 45 casos descritos. Observa-se ainda que 21 mulheres não amamentaram e em 25 prontuários não existia essa informação.

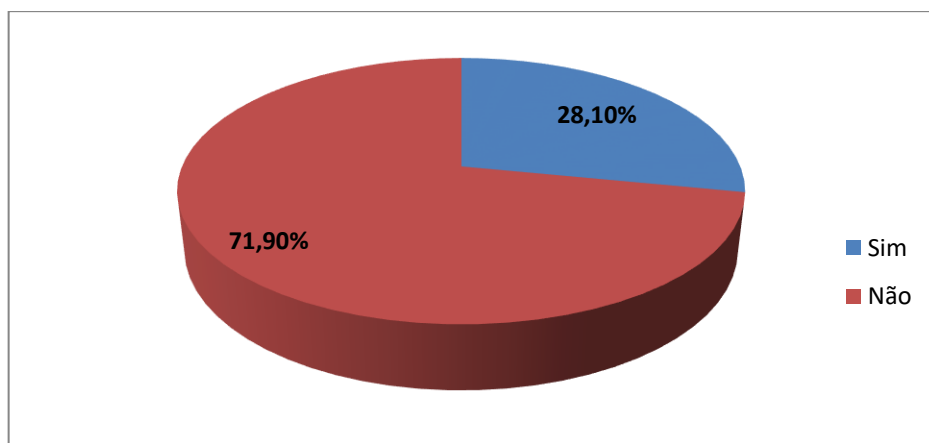
GRÁFICO 10 - Tempo (meses) de amamentação das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

O Gráfico 11 mostra que a maior parte (123) das mulheres não tinha hábito de ingerir bebida alcoólica.

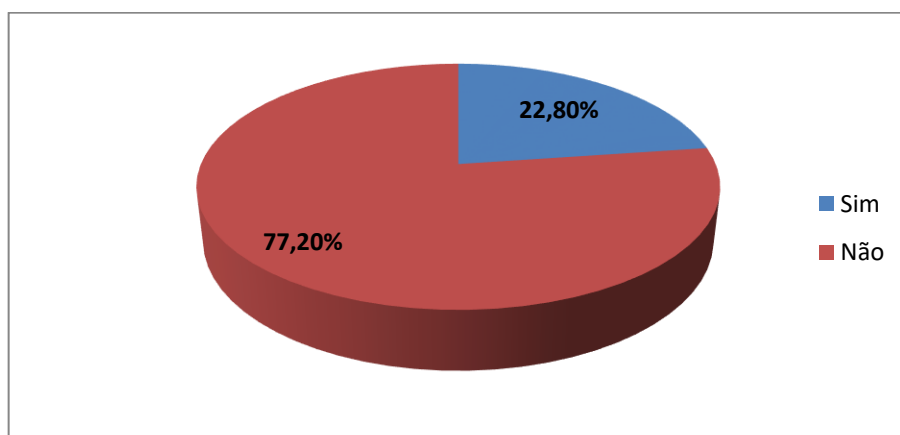
GRÁFICO 11 - Ingestão de álcool pelas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O tabagismo foi descrito em 39 prontuários, e o grupo de não fumantes (132) foi o mais prevalente (Gráfico 12).

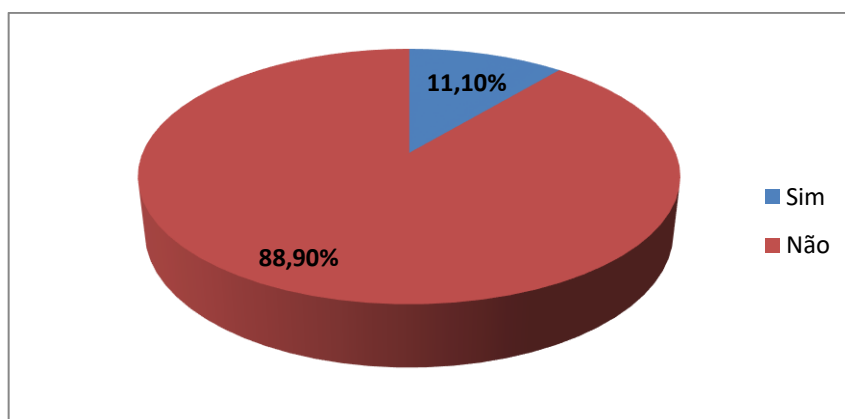
GRÁFICO 12 - Tabagismo nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

A história familiar de CA de mama em parentes de primeiro grau não foi observada entre a maioria (152), dos prontuários consultados (Gráfico 13).

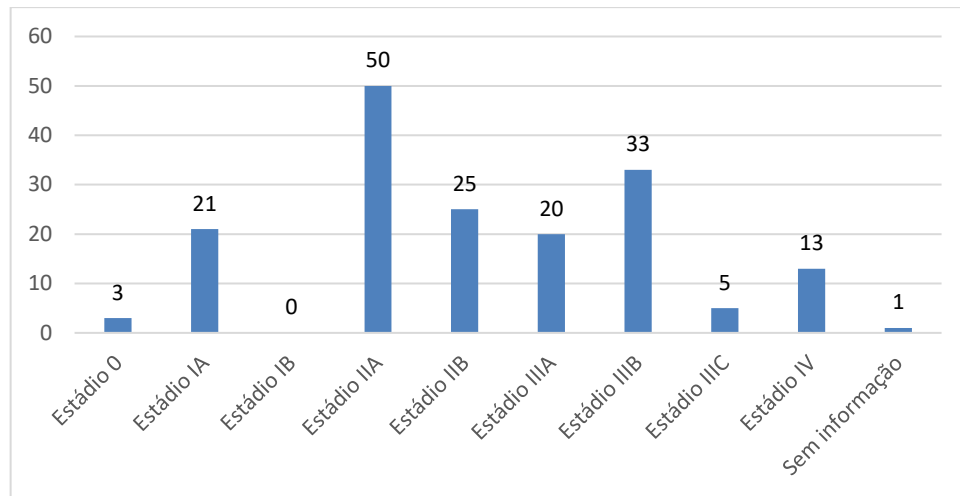
GRÁFICO 13 - História familiar de CA em parentes de primeiro grau das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O Gráfico 14 demonstra que prevaleceu o estadiamento clínico IIA (50) como mais observado.

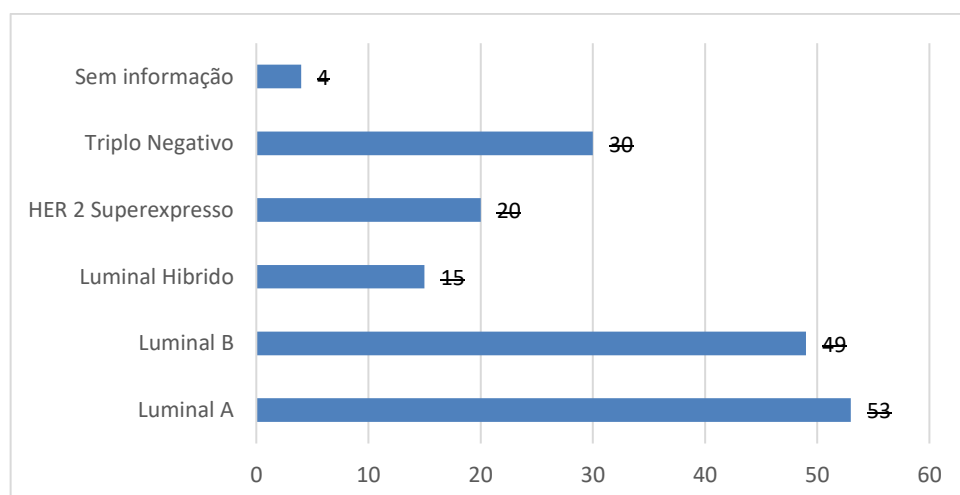
GRÁFICO 14 - Estadiamento clínico das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

O subtipo molecular Luminal A foi descrito em 53 casos de CA de mama estudados, e se mostrou mais diagnosticado, ao avaliarmos a Imunoistoquímica (Gráfico 15).

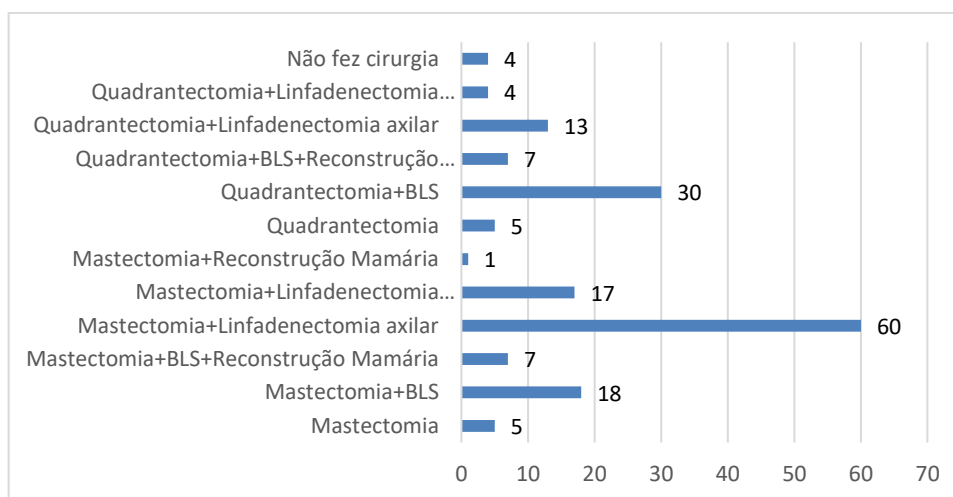
GRÁFICO 15 - Imunoistoquímica das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

O Gráfico 16 mostra que a mastectomia com linfadenectomia axilar (60) foi o tratamento cirúrgico mais realizado.

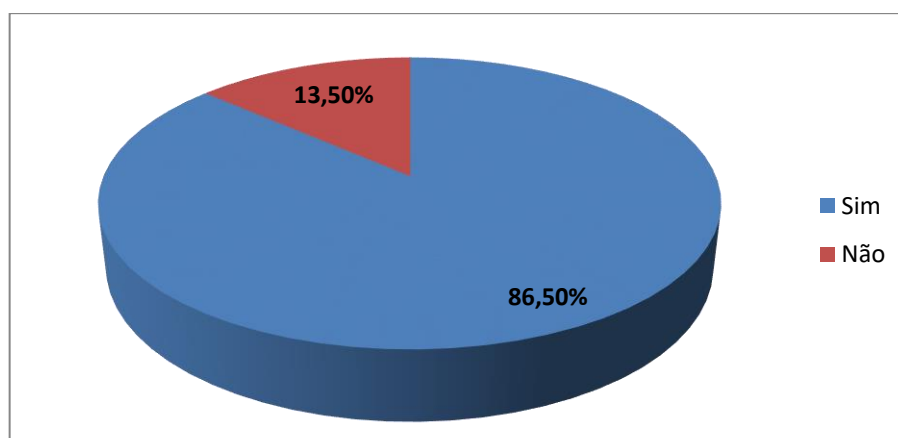
GRÁFICO 16 - Tratamento cirúrgico das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

148 mulheres fizeram tratamento com Quimioterapia (Gráfico 17).

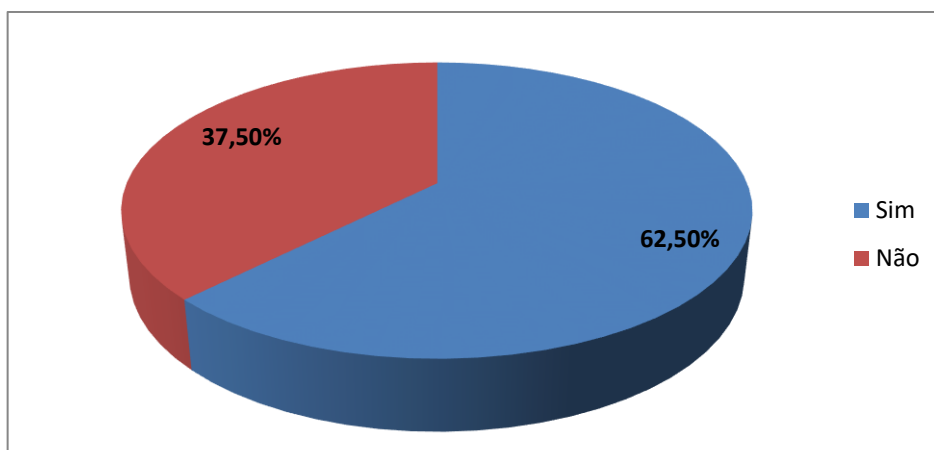
GRÁFICO 17 - Quimioterapia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

A Radioterapia foi indicada para 107 portadoras de CA de mama, de acordo com o Gráfico 18.

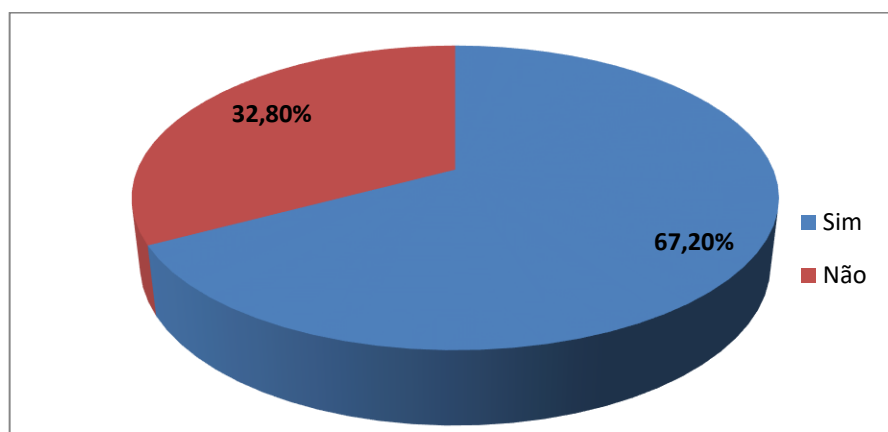
GRÁFICO 18 - Radioterapia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

O Gráfico 19 assinala 115 pacientes tratadas com Hormonioterapia.

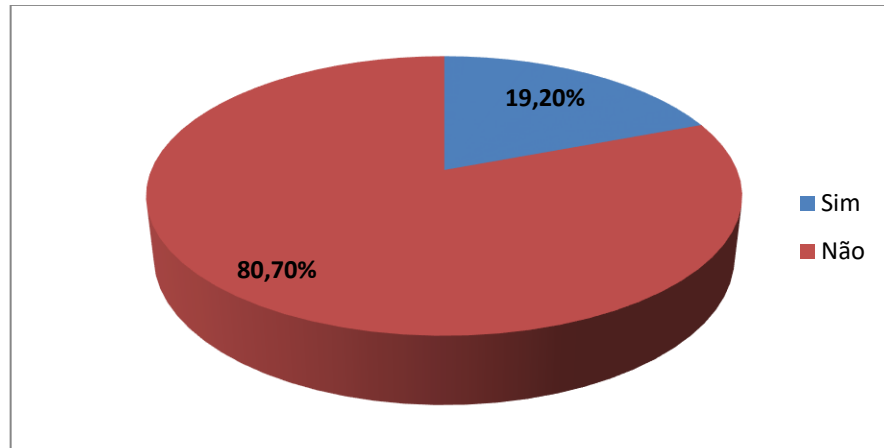
GRÁFICO 19 - Hormonioterapia nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

A maioria das mulheres (138) não fez uso de Terapia alvo (Gráfico 20).

GRÁFICO 20 - Terapia alvo nas mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima, no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2017, em Macapá-AP



Fonte: Elaborado pelo autor.

4 DISCUSSÃO

Os casos de neoplasia maligna de mama vêm, ao longo dos anos, mostrando alarmante crescimento, conforme concluíram Souza *et al.* (2017), esse aspecto foi confirmado pelo presente estudo, onde houve uma progressão do número de diagnósticos confirmados anualmente. Destaque para o ano de 2016 que apresentou um decréscimo e no ano seguinte, foi registrado maior quantitativo de casos (47) entre mulheres portadoras de Câncer de mama.

Essa elevação provavelmente seja decorrente do surgimento e disseminação de campanhas com objetivo principal de fazer o diagnóstico precoce da doença, estimulando a prática do autoexame das mamas e facilitando acesso aos métodos diagnósticos. Vale lembrar que em 2012 o Estado do Amapá fez a contratação de médicos mastologistas (04), por meio de concurso público aumentando a probabilidade de registros para casos novos. Isso acompanha as estimativas anuais do INCA para CA de mama, que também são crescentes.

Farina *et al.* (2017), observaram que a faixa etária dos 41 a 50 anos foi a mais acometida por tumores malignos de mama. Resultado idêntico ao da pesquisa em questão, onde 63 pacientes foram contabilizadas. Porém grande parte da literatura médica consultada demonstra predominância das idades compreendidas entre 51 a 60 anos. Tal achado se deve possivelmente pelo desequilíbrio hormonal que surge no climatério, somado a fatores ambientais, biológicos e individuais.

Nessa pesquisa, a maioria das mulheres apresentou reduzido grau de instrução, onde o Nível Fundamental (63) se destacou. Informações que podem ser ratificadas no estudo de Ribeiro (2018) feita no Estado do Pará, ficando o grau de instrução na população estudada, longe do ideal. Sousa *et al.* (2016) observaram resultados semelhantes, em sua publicação feita também no Estado nortista do Tocantins, neste caso foi o nível de escolaridade do Ensino Fundamental incompleto quem predominou. Barboza *et al.* (2017) também puderam comprovar essa informação, em seu trabalho realizado no Estado do Rio Grande do Norte (região Nordeste), que apresenta características sócio demográficas populacionais parecidas com as dos Estados da região Norte.

A literatura descreve que, quanto menor o grau de escolaridade, menores as chances de diagnóstico em estágios precoces da neoplasia, fator limitante para a realização de medidas preventivas. Sendo assim, não resta dúvida de que os

resultados obtidos comprovam que o baixo grau cultural e educacional, predisponham a desinformação sobre prevenção, diagnóstico precoce e fatores de risco para o câncer de mama, prejudicando ainda mais o diagnóstico.

Quanto a procedência, observou-se que a capital do Estado do Amapá (Macapá) teve a maior quantidade (115) de pacientes com a doença, semelhante ao que está descrito por Ribeiro (2018), Barboza *et al.* (2017), Pereira (2016) e Pinto e Oliveira (2003). Pode ser que a causa seja a maior disponibilidade e melhor acesso aos métodos diagnósticos, além de a população se concentrar em Macapá-AP, favorecendo a maioria das notificações dos casos. Não se pode deixar de lembrar que existe, há alguns anos, um fluxo migratório de doentes com câncer para o Hospital do câncer de Barretos-SP (Hospital de Amor de Barretos-HAB) e/ou sua unidade em Porto Velho-RO, podendo ocasionar subnotificação dos casos novos de câncer de mama entre outros. Em 2019 o HAB inaugurou no Amapá uma unidade de prevenção aos cânceres de colo uterino e mama, onde é feito o serviço itinerante pelos municípios do interior do Estado com uma unidade móvel denominada “Carreta da Mulher”, disponibilizando para a população exames de rastreamento, isso invariavelmente poderá aumentar o número de casos diagnosticados entre as mulheres interioranas.

Pinto e Oliveira (2003) afirmaram que o Quadrante Superior Lateral (QSL) da mama foi o local mais acometido. Conclusão que pôde ser feita pelo presente estudo que contém 84 registros, sendo de extrema importância a correta documentação topográfica da lesão, porque o QSL é o que mais leva ao comprometimento dos linfonodos axilares. Mesmo assim, em 03 prontuários não foi possível fazer a coleta dessa informação.

O Carcinoma Ductal Invasor, que é um dos tipos histológicos tumorais de pior prognóstico, foi significativamente (126) o mais diagnosticado, esse dado é concordante com as conclusões dos trabalhos pesquisados, como por exemplo Barboza *et al.* (2017), Farina *et al.* (2017), Sousa *et al.* (2016), Pereira (2016), Moura e Silva (2015), Bodmer *et al.* (2015), Gonçalves *et al.* (2012) e Leme (2005).

Com relação a idade no primeiro parto, ocorreu concordância com a pesquisa de Souza *et al.* (2017) e Moura e Silva (2015), bem como a grande maioria da literatura consultada, onde idades inferiores a 30 anos foram mais prevalentes, considerando-se que a Região Norte do Brasil, possui elevada taxa de natalidade, inclusive em mães adolescentes. Contudo o número de nulíparas tem de ser bem observado.

A idade da menarca entre 10-13 anos (98) predominou, coincidindo com os resultados publicados por Souza *et al.* (2017), Farina *et al.* (2017) e Moura e Silva (2015). Possivelmente tal afirmativa deve acontecer pela mudança no hábito alimentar, com aumento do consumo de gordura animal e alimentos ricos em fatores relacionados com a gênese do câncer de mama. Em nossa região, esses dados merecem uma discussão em especial, pois o amapaense tem como hábito ingerir alimentos com alto teor de gordura animal e sal, porém verduras e legumes, alguns dos quais possuem fatores de proteção contra o câncer, quase não fazem parte do cardápio regional, no qual a carne de peixe é bastante consumida.

A idade da menopausa mais frequente foi entre 41-50 anos (59), conforme puderam afirmar Moura e Silva (2015) em seu artigo, onde a menopausa ocorreu antes dos 55 anos em 100% das pacientes. Mas, Entre os casos estudados na pesquisa atual, 68 mulheres não estavam menopausadas (menacme), 8 foram submetidas à cirurgia de Histerectomia Total Abdominal (HTA) e 10 pacientes não possuíam registro dessa informação.

Quanto ao tempo de amamentação, no presente estudo verificou-se que o resultado obtido foi semelhante aos de Souza *et al.* (2017) e Farina *et al.* (2017), porém observou-se ainda que 21 mulheres não amamentaram e em 25 prontuários não existia essa informação. Contradizendo a ação protetora da amamentação para o câncer de mama no restante da literatura médica disponível para consulta.

No que diz respeito a ingestão de álcool, o presente trabalho de pesquisa foi concordante com as teses de Farina *et al.* (2017), Barboza *et al.* (2017), Sousa *et al.* (2016) e Leme (2005), pois 123 mulheres disseram não fazer uso de bebida alcoólica. Entretanto, o consumo do álcool é considerado como fator de risco, já que pode aumentar os níveis totais e a biodisponibilidade estrogênica, lesão tecidual progressiva pela formação de acetaldeído que age na carcinogênese mamária por mecanismo de resposta inflamatória, ou seja, quanto maior o consumo, maior a chance de desenvolver a neoplasia maligna.

Quanto ao tabagismo, 132 pacientes negaram ser fumante, de acordo com o disposto nos trabalhos de Ribeiro (2018), Barboza *et al.* (2017) e Leme (2005), porém Souza *et al.* (2017) apresentaram resultado significativo onde 29% das mulheres relataram ser tabagistas. Fator que é tido como sendo contraditório para o risco de câncer de mama em seres humanos.

A história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, não foi observada entre a maioria (152) dos prontuários manipulados, coincidindo com os resultados de Souza *et al.* (2017), Sousa *et al.* (2016), Lauter *et al.* (2014) e Leme (2005), mas divergindo com a conclusão de Barboza *et al.* (2017) que aponta 42% (495) das pacientes com histórico de câncer na família. Segundo INCA (2018), isso aumenta em duas a três vezes o risco de desenvolver câncer de mama, pois esse é um importante fator de risco para câncer de mama, devido as mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2, que são passadas de uma geração a outra.

Em relação ao estadiamento clínico, percebeu-se que a maioria (50) das mulheres estudadas encontrava-se no estágio IIA, semelhante ao que foi observado nas pesquisas de Barboza *et al.* (2017), Farina *et al.* (2017), Pereira (2016), Moura e Silva (2015), Lauter *et al.* (2014) e Gonçalves *et al.* (2012). Contudo houve discordância com as conclusões de Sousa *et al.* (2016) e Leme (2005).

No Amapá os casos de câncer de mama com estadiamento clínico avançado foram destaque, fazendo com que as pacientes tenham de passar por tratamentos mais difíceis, demorados e radicais. O diagnóstico precoce dessa doença, ainda não faz parte da nossa realidade.

Quanto a Imunoistoquímica, o subtipo molecular Luminal A foi o mais encontrado (53), estando em conformidade com a maioria da literatura disponível, todavia o trabalho de Pereira (2016) descreve o Triplo Negativo como sendo o mais recorrente.

A mastectomia com linfadenectomia axilar foi o tratamento cirúrgico mais realizado (60), no estudo em questão, em conformidade com as publicações de Souza *et al.* (2017), Pereira (2016), Gonçalves *et al.* (2012) e Leme (2005). Entretanto, está em desacordo com o artigo de Leite (2011), onde a maior parcela das cirurgias foi do tipo conservadora. O emprego cada vez maior dessa modalidade cirúrgica, onde não há extirpação completa da mama, tem reduzido o efeito negativo na autoimagem corporal e autoestima das mulheres afetadas pela doença.

A cirurgia conservadora é o tratamento padrão para o câncer de mama em estádios I e II, mas exige algumas condições mínimas para que ocorra como por exemplo a avaliação transoperatória do comprometimento das margens cirúrgicas pelo tumor, procedimento realizado por médico patologista e que durante muitos anos não foi oferecido na rede pública de saúde do Amapá. A marcação pré-cirúrgica das lesões mamárias, que é um procedimento feito por médico radiologista, é outro fator

limitante porque ainda não é oferecido no Sistema Único de Saúde (SUS) amapaense. Talvez essas razões, entre outras, possam justificar o maior número de cirurgias radicais ocorrido durante o período do presente estudo. Sem falar que fica prejudicada a cirurgia, nos casos onde a reconstrução mamária poderia ser realizada com próteses de silicone, porque esse material é considerado de “alto custo” e o Governo do Estado normalmente, não costuma fazer estocagem, pois seria necessária compra através de uma demorada licitação e isso poderia prejudicar as pacientes, que ficariam por longo período aguardando para serem operadas e assim terem a mama reconstruída.

148 mulheres fizeram tratamento com quimioterapia no presente trabalho, sendo maioria nos casos estudados e concordando com Ribeiro (2018), Barboza *et al.* (2017), Pereira (2016) e Leme (2005). A quimioterapia é um método farmacoterapêutico avançado, de alto custo, capaz de inibir, por vários mecanismos, a progressão tumoral. Muito utilizada como recurso complementar ao tratamento do câncer de mama.

Entretanto, variações grandes de tempo para o início do tratamento ou entre os ciclos de infusão das drogas estão relacionados com efeitos adversos, potencialmente danosos sobre o organismo que podem levar a descontinuidade ou maior intervalo entre as doses, sendo muito prejudicial, causando insucessos e afetando substancialmente a eficácia geral do tratamento, dificultando o processo de cura e podendo até alterar o prognóstico dessas pacientes. No Amapá, em certos períodos, ocorreram “falta de medicamentos de alto custo” podendo prejudicar a cura da doença para algumas mulheres.

Quanto a radioterapia, foi indicada para 107 portadoras de câncer de mama nesse trabalho, havendo concordância com a literatura pesquisada. Ela é uma modalidade de tratamento local em que são emitidas radiações controladas sobre as células cancerígenas para elimina-las ou retardar seu crescimento, no entanto nem todas as pacientes possuem indicação clínica de radioterapia, que também depende do estágio tumoral.

A omissão do tratamento radioterápico está relacionada à diminuição de sobrevida pela doença. O Amapá é o único Estado onde essa terapia não é ofertada aos usuários do sistema de saúde, fazendo com que haja fluxo migratório de pacientes, que no caso da rede pública viajam com auxílio do Tratamento Fora de

Domicílio (TFD), porém existe burocracia e demora, fatores desestimulantes para os doentes.

Grande parte (115) das pacientes usaram hormonioterapia, mesma situação citada nos trabalhos de Ribeiro (2018), Barboza *et al.* (2017), Souza *et al.* (2017) e Leite *et al.* (2011). A positividade para os receptores hormonais no tecido mamário, geralmente está ligada a boa resposta ao tratamento e melhor prognóstico, pois a terapia hormonal é um tipo de tratamento sistêmico, alcançando a mama e também outros órgãos, podendo ser neoadjuvante (antes do tratamento cirúrgico) ou complementar (adjuvante), contribuindo para redução do risco de recidivas. De forma geral, ela atua na contenção da atividade do Estrogênio e Progesterona como promotores de crescimento e disseminação tumoral na mama, por redução de níveis séricos dos hormônios ou inibindo a atividade desses nos receptores celulares cancerígenos mamários.

Quanto a Terapia Alvo, A maioria das mulheres (138) não fez uso, coadunando com as informações da literatura médica consultada, com destaque para a publicação de Brasil (2017), onde a superexpressão de receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) é observada em torno de 20% a 30% dos casos de câncer de mama. Nessa superexpressão, há proteínas transmembranas extras funcionando como receptores do fator de crescimento, induzindo a dimerização e a consequente determinação para uma divisão e multiplicação celular acelerada.

Os tumores são considerados HER-2 positivos quando apresentam resultados de grau 3+ ao exame de Imunoistoquímica, comprovados pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) demonstrando amplificação do gene HER-2. Podem ocorrer ainda tumores que não apresentam superexpressão do gene HER-2, mas que apresentam amplificação.

O status de HER2 indica a probabilidade de resposta a certos agentes quimioterápicos, contribui para determinar o prognóstico da paciente e identifica as mulheres que podem responder ao tratamento com Trastuzumabe, assim, os procedimentos empregados para determinação do status de HER-2 devem ser confiáveis e criteriosos.

5 CONCLUSÃO

O Estado do Amapá ainda necessita se estruturar organizacionalmente para oferecer uma saúde pública mais adequada e de melhor qualidade, afim de que as usuárias do sistema possam realizar exames especializados para o diagnóstico precoce do câncer de mama. Ainda há poucos mamógrafos na rede (o aparelho do HCAL está inoperante há 07 anos) e a biópsia de mama não é oferecida pelo SUS, retardando eventuais diagnósticos, tornando mais difícil o acesso de pacientes encaminhadas pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS). Para que se consiga contornar esse entrave, será necessário ação conjunta do Governo do Estado com Governo Federal e alguns setores da sociedade.

A população carece de melhor grau de informação, assim poderá compreender e valorizar a importância de medidas preventivas. As equipes de saúde da rede básica, devem ser tecnicamente capacitadas para receber, examinar e encaminhar as mulheres que apresentarem anormalidades no exame das mamas, que deveria ser rotina em consultas nas unidades de saúde, de todos os níveis.

A Radioterapia, quando necessária, deveria ser feita em Macapá-AP, evitando deslocamentos para outros Estados e gerando transtornos para todos. Por isso, entretanto, emprego e renda compatíveis para ter uma boa alimentação e qualidade de vida são essenciais, já que Macapá-AP ocupa o último lugar no ranking do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), entre as capitais brasileiras.

As campanhas educativas deveriam estar mais presentes na programação das ações de saúde, com realizações em várias etapas, durante o ano todo e em todos os anos, não só durante o mês de outubro, quando se realiza a campanha “Outubro Rosa”. O Estado do Amapá disponibiliza uma rede hospitalar que conta com uma UNACON, para atender a demanda atual, porém existe uma significativa migração de pacientes, principalmente para Barretos-SP, podendo causar subnotificação de casos de câncer de mama.

O ano de 2017 apresentou a maior quantidade de casos diagnosticados, a faixa etária entre 41-50 anos foi a mais acometida, mulheres com reduzido grau de instrução (Nível Fundamental) e procedentes da capital do Amapá. Nessas mulheres, as características mais frequentes foram: Idade no primeiro parto entre 13-20 anos, menarca entre 10-13 anos, menopausa dos 41-50 anos com número significativo de pacientes na menacme (fora da menopausa), tempo de amamentação entre 02-22 e 23-42 meses, ambos intervalos com o mesmo número de registros; a maioria não fazia

ingestão de bebida alcoólica, não era fumante e não possuía antecedente familiar, em parentes de primeiro grau, de câncer mamário.

Nos casos estudados, a localização mais comum da lesão na mama foi o Quadrante Superior Lateral, tipo histológico mais diagnosticado foi o Carcinoma Ductal Invasor, com estadiamento clínico IIA, subtipo molecular Luminal A, o tratamento cirúrgico mais instituído foi mastectomia com linfadenectomia axilar, Quimioterapia, Radioterapia e Hormômioterapia foram realizadas na maioria das vezes, porém a Terapia Alvo não foi prevalente.

REFERÊNCIAS

- ANDERS, C.K. *et al.* Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 20, p. 3324-30, 2008.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Statistics Center**. Atlanta, 2018. Disponível em: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Breast>. Acesso em: 22 jun. 2018.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. Breast Imaging Reporting Data System (BI-RADS®). 5. ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2014.
- BARBOZA, R.S.; FERREIRA, R.K.R.; FAUSTINO, R.S.; SILVEIRA JUNIOR, L.S. O Câncer de Mama no Rio Grande do Norte, um estudo retrospectivo: perfil epidemiológico, clínico e terapêutico. Natal (RN). **Mastology**. 2017; 27(2): 109-16.
- BODMER, A. *et al.* Breast cancer in younger women in Switzerland 1996-2009: A longitudinal population-based study. **Breast**, v. 24, n. 2, p. 112-117, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER 2- positivo metastático em primeira linha de tratamento**. Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- COLDMAN, A. *et al.* Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 11, 2014.
- COLLINS, L.C. Classificação BI-RADS®. In: URBAN, L. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 1, p. 2.
- COLLINS, L.C. Estadiamento e fatores prognósticos. In: LUZZATO, F. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 27, p. 222.
- COLLINS, L.C. *et al.* Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 131, p. 1061-1066, 2012.
- CHAGAS, C.R. Aspectos populacionais do câncer de mama. **Rev. Bras. Mastologia**. 1994; 3(4): 11-6.
- FARINA, A. *et al.* Perfil epidemiológico, clínico, anatomopatológico e imunoistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). **Rev. Bras. Mastologia**. 2017; 2(1): 74-9.
- FRASSON, A. e Cols. **Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 61-68.

FRASSON, A. *et al.* Classificação histopatológica dos carcinomas invasivos. In: BACCHI, C. **Doenças da mama**: guia de bolso baseado em evidências. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 26, p. 206-213.

FREITAS-JUNIOR, R. *et al.* Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics** (São Paulo), v. 67, p. 731–7, 2012.

GARICOCHEA, B. *et al.* Idade como fator prognóstico no câncer de mama em estágio inicial. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 311-317, 2013.

GOKSU, S.S. *et al.* Clinicopathologic features and molecular subtypes of breast cancer in young women (age ≤ 35). **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, p. 6665–6668, 2014.

GONÇALVES, L.C.C. *et al.* Câncer de mama feminino: aspectos clínicos e patológicos dos casos cadastrados de 2005 a 2008 num serviço público de Oncologia de Sergipe. ARACAJU(SE). **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.** 2012; 12(1): 47-54.

HADDAD, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **Rev. Femina**. 2010; 38(2): 73-8.

HARBEK, N.; GNANT, M.; THOMSEN, C. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. **Breast Cancer**, v. 8, p. 102–109, 2013.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em: 23 ago. 2018.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **A situação do câncer de mama no Brasil**: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INUMARU, L. E; SILVEIRA, A; NAVES, M. M. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

JONES, J. A. *et al.* Dietary energy density is positively associated with breast density among young women. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 115, n. 3, p. 353-359, 2015.

KALLEL, M. *et al.* Breast cancer in young women in southern Tunisia: anatomical study and clinical prognostic factors: about a series of 83 patients. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 20, p. 155-160, 2015.

LAUTER, D.S. *et al.* **Perfil clínico e epidemiológico de pacientes oncológicos**. CONVIBRA, 2014. Disponível em: <https://www.convibra.org/upload/paper/2014/69/2014_69_9496.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2019.

LEITE, F.M.C. *et al.* Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. **Rev. Bras. Cancerologia**. 2011; 57(1): 15-21.

LEME, L.H.S. **Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos do câncer de mama em homens**. Dissertação (Mestrado em Tocoginecologia) - Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2005.

LIMA, G.R.; QUADROS, L.G.A. Câncer de mama: epidemiologia, fatores de risco e tentativas de prevenção. **GO Atual**. 1992; 1(2): 77-80.

MAHMOOD, U. *et al.* Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, 2012.

MARTINS, A. C. *et al.* Evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens: desafios para uma política de atenção oncológica. **Rev. Bras. de Cancerologia**, v. 59, n. 30, p. 341-349, 2013.

McPHERSON, K.; STEEL, C. M.; Dixon, J.M. ABC of breast diseases breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. **British Medical Journal**, v. 321, p. 624-628, 2000.

MENKE, C.A.; BIAZÚS, J.V.; CAVALHEIRO J.A. *et al.* Patologia maligna da mama. In: FREITAS, F.; MENKE C.H.; RIVOIRE, W. *et al.* **Rotinas em ginecologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. p. 340-56.

MENKE, C.A.; BIAZÚS, J.V.; CAVALHEIRO, J.A. *et al.* **Rotinas em mastologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. p.119-42.

METCALFEE, K. *et al.* Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 9, p. 1384-1392, 2011.

MILLES, R.C. *et al.* Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. **Annals of Surgical Oncology**, v. 19, p. 1153–1159, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil**: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

MOURA, L.N.M.; SILVA, B.B. **Estudo de perfil clínico e epidemiológico de pacientes com câncer de mama atendidas em hospital público de referência de Terezina-PI, 2015**. Disponível em: <https://sis.ufpi.br/23sic/Documentos/RESUMOS/Modalidade/Vida/Lorena%20Norberta.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2019.

NAZÁRIO, A.C.P. **Mastologia**: condutas atuais. Volume 1. Série Mastologia. São Paulo: EPM-Unifesp, 2016. p. 78-92.

PEREIRA, H.F.B.E.S.A. **Perfil epidemiológico e clínico de mulheres jovens com câncer de mama no Amazonas**: estudo de 11 anos. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2016.

PERUZZI, C. P.; ANDRADE, V. R. M. Análise dos marcadores imuno-histoquímicos associados com câncer de mama em mulheres na Região das Missões, Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev. Bras. Mastologia**, 2016; 26(4): 181-5.

PIMENTEL, V.N.; SILVA, L.M.V.; PAIM, J.S.; COSTA, M.C.N. Evolução da mortalidade por câncer de mama. Salvador (BA) 1979-1996. **Rev. Bras. de Cancerologia**, 48(4) 505-9, 2002.

PINOTTI, J.A.; TEIXEIRA, L.C. Câncer da mama: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: Halbe HW. **Tratado de ginecologia**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 2019-22.

PINTO, N.T.; OLIVEIRA, T.S. **Aspectos epidemiológicos das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Ofir Loyola, no período de 1998 a 2000**. (Trabalho de Conclusão de Curso). Belém (PA): Universidade do Estado do Pará - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2003.

RIBEIRO, M.A. **Repercussões dos sintomas desagradáveis da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade do Estado do Pará/ Universidade Federal do Amazonas, Belém. 2018.

SANTOS, M.O. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64 n. 1 (2018): jan./fev./mar, RESENHA. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115>. Acesso em: 23 jun. 2018.

SCHOEMAKER, M. J. *et al.* Association of Body Mass Index and Age with Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. **JAMA Oncology**, 2018. Disponível em: <http://jamanetwork.com/doi:10.1001/jamaoncol.2018.1771>. Acesso em: 25 jun. 2018.

SOUSA, E.D.P.; FILHO, A.B.S., DIAS, C.P. Sarcoma de mama: relato de caso. **Rev. Bras. de Mastologia**, 2011; 21(2): 78-80.

SOUSA, M.M.; FIGUEIREDO, S.B.; FERNANDES, R.M. Perfil clínico-epidemiológico de mulheres com neoplasia de mama atendidas no Hospital Regional de Referência no Município de Araguaína-TO no período de 2000 a 2015. Araguaína (TO). **DESAFIOS**: Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins. 2016; 2(2): 283-306.

SOUZA, N.H.A. *et al.* Câncer de mama em mulheres jovens: estudo epidemiológico no nordeste brasileiro. Fortaleza (CE). **SANARE**. 2017; 16(2): 60-67.

TESSARO, S. Epidemiologia do câncer de mama. In: BASEGIO, D.L. **Câncer de mama**. Rio de Janeiro: Revinter, 2013. p. 1-11.

TIMOTHY, J. K.; PIA, K. V.; BANKS, E. Epidemiology of breast cancer. **The Lancet Oncology**, V. 2, p. 133-140, 2001.

URBAN, L. *et al.* Recommendations of Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Sociedade Brasileira de Mastologia, and Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia for imaging screening for breast cancer. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 6, p. 334-339, 2012.

VILA, J.; GANDINI, S.; GENTILINI, O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. **The Breast**, v. 24, p. 175-181, 2015.

APÊNDICE 1: PROTOCOLO DE PESQUISA

1. Ano do diagnóstico:
2. Idade:
3. Grau de Instrução: () Analfabeta () Nível Fundamental
() Nível Médio () Nível Superior
4. Procedência:
5. Localização da lesão na mama:
6. Tipo histológico da neoplasia:
7. Idade no primeiro parto:
8. Idade da Menarca:
9. Idade da Menopausa:
10. Tempo de amamentação:
11. Ingestão de álcool: () Sim () Não
12. Tabagismo: () Sim () Não
13. História familiar de Câncer de mama em parentes de primeiro grau (mãe e irmã):
() Sim () Não
14. Estadiamento clínico:
15. Imunoistoquímica:
RE: ; RP: ; Ki-67: ; C-erb-B2:
16. Tratamento cirúrgico:
17. Quimioterapia: () Sim () Não
18. Radioterapia: () Sim () Não
19. Hormônioterapia: () Sim () Não
20. Terapia Alvo: () Sim () Não

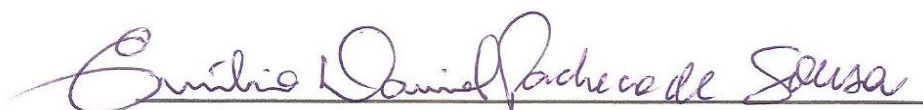
APÊNDICE 2: TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)**TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)**

Em razão da impossibilidade de obter o consentimento, em alguns casos, do sujeito da pesquisa devido ao tempo retrospectivo do estudo de 06 anos, percentual de óbitos, abandono de tratamento e difícil acesso para mulheres do interior dos Estados do Amapá e Pará, eu abaixo assino pesquisador envolvido no projeto de título:

MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE MACAPÁ-AMAPÁ: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS, me comprometo a manter a confidencialidade dos dados coletados nos prontuários do **Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL)**, bem como a privacidade de seus conteúdos, conforme preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS N° 466/2012 do Ministério da Saúde-CONEP.

Informo que os dados a serem coletados dizem respeito a **MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA, ATENDIDAS NO HCAL ENTRE JANEIRO DE 2012 E DEZEMBRO DE 2017.**

Macapá-AP, 03 de Agosto de 2018.



Emílio Daniel Pacheco de Sousa
Pesquisador responsável

ANEXO 1: ACEITE DO ORIENTADOR

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

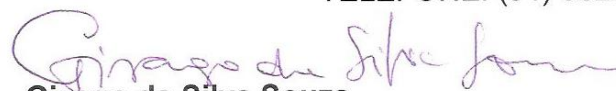
DECLARAÇÃO:

Eu, Givago da Silva Souza, aceito orientar o trabalho intitulado **“MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE MACAPÁ-AMAPÁ: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS”**, de autoria do médico mastologista Emílio Daniel Pacheco de Sousa, declarando ter total conhecimento das normas de realização de Trabalhos Científicos vigentes, estando inclusive ciente da necessidade de minha participação na banca examinadora por ocasião da defesa do trabalho. Declaro ainda ter conhecimento do conteúdo do anteprojeto ora entregue para o qual dou meu aceite.

Macapá – Amapá, 10 de Dezembro de 2017

Assinatura e carimbo

TELEFONE: (91) 98265-3131


Givago da Silva Souza

Givago da Silva Souza
Professor Adjunto
UFPA

ANEXO 2: ACEITE DA INSTITUIÇÃO


GOVERNO DO ESTADO DO AMAPÁ SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. ALBERTO LIMA
Declaro em nome do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL) ter conhecimento do Anteprojeto de Pesquisa do trabalho intitulado "MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE MACAPÁ-AMAPÁ: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS", de autoria do médico mastologista Emílio Daniel Pacheco de Sousa, alunodo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) e, dando-lhe consentimento para a realizar o trabalho nesta Instituição, e coletar dados em nosso serviço (Laboratório, arquivos, ou Ambulatórios ou Enfermarias ou Centro Cirúrgico) durante o período preestabelecido pelo cronograma. Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, sendo obrigatoriamente citados na publicação o Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima como local de realização do trabalho.
Macapá - Amapá, 05 de Julho de 2018
Alex Souza dos Santos Diretor Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima/SESA Cirurgião Nº 48842/2017
Alex Souza dos Santos Diretor HCAL
Telefone: (96) 3131-2439

Dr. Renato Borges
 CRM 137147
 03
 08
 18

ANEXO 3: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM HOSPITAL PÚBLICO DE MACAPÁ-AMAPÁ: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Pesquisador: EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00699118.2.0000.0003

Instituição Proponente: Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.063.020

Apresentação do Projeto:

Conforme o parecer anterior

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o parecer anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o parecer anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e exequível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de acordo com as resoluções que regem o CEP

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rodovia Juscelino Kubistcheck de Oliveira - Km.02

Bairro: Bairro Universidade

CEP: 68.902-280

UF: AP

Município: MACAPÁ

Telefone: (96)4009-2805

Fax: (96)4009-2804

E-mail: cep@unifap.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP**



Continuação do Parecer: 3.063.020

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1221167.pdf	05/12/2018 13:08:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoDEZEMBRO2018.pdf	05/12/2018 13:07:29	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito
Parecer Anterior	ParecerdoCEP.pdf	05/12/2018 12:56:36	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	05/12/2018 12:47:25	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito
Outros	APENDICETCUD.pdf	05/12/2018 12:14:38	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito
Outros	APENDICE1FORMULARIO.pdf	19/09/2018 15:28:03	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito
Outros	Cartadeanuencia.pdf	19/09/2018 15:16:01	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	19/09/2018 15:11:30	EMILIO DANIEL PACHECO DE SOUSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACAPA, 06 de Dezembro de 2018

Assinado por:
RAPHAELLE SOUSA BORGES
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia Juscelino Kubistcheck de Oliveira - Km.02

Bairro: Bairro Universidade CEP: 68.902-280

UF: AP Município: MACAPA

Telefone: (96)4009-2805 Fax: (96)4009-2804 E-mail: cep@unifap.br

ANEXO 4: CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE TUMORES INVASIVOS DA MAMA**Classificação Histológica de Tumores Invasivos da Mama.****A. Carcinoma ductal invasivo, SOE****B. Carcinoma mamário invasivo tipos especiais**

- Carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma cribriforme invasivo
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma com diferenciação em células em anel de sinete
- Carcinoma com diferenciação apócrina
- Carcinoma micropapilífero invasivo
- Carcinoma metaplásico
- Carcinoma inflamatório

Fonte: (OMS, 2012)

ANEXO 5: USO DO PAINEL IMUNOISTOQUÍMICO NA CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

Uso do painel imunoistoquímico na classificação molecular do câncer de mama.

Subtipo Molecular	Perfil Imunoistoquímico
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-

RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona

Fonte: (FRASSON, *et al.*, 2013)

ANEXO 6: GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS			
Estádio	Tumor	Linfonodo	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	IA	T1*	N0
	IB	T0	N1 mic
		T1	N1 mic
II	IIA	T0	N1
		T1*	N1
		T2	N0
	IIB	T2	N1
		T3	N0
		T3	N0
III	IIIA	T0	N2
		T1*	N2
		T2	N2
		T3	N1
		T3	N2
	IIIB	T4	N0
		T4	N1
		T4	N2
	IIIC	Qualquer T	N3
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
*T1 inclui T1 mic			
TNM 7ª edição - AJCC / UICC - 2010			

Adaptado pelo Instituto Nacional de Câncer a partir de material divulgado pela Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, em 2004, e atualizado de acordo com a 7ª Edição do Estadiamento Clínico - TNM - UICC, 2010.