

Universidade Federal do Espírito Santo
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

TATIANY LOPES LESSA

**O INTERVALO ENTRE SUSPEITA E TERAPIA INICIAL NAS
PACIENTES COM NEOPLASIA DE MAMA ATENDIDAS NO
HUCAM**

Vitória - ES
2018

TATIANY LOPES LESSA

**O INTERVALO ENTRE SUSPEITA E TERAPIA INICIAL NAS PACIENTES
COM NEOPLASIA DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITARIO
CASSIANO ANTONIO DE MORAES – HUCAM**

Monografia apresentada para
conclusão de residência médica em
Mastologia pelo Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do
Espírito Santo

Orientadores: Prof^a. Aurenívea Cuerci
Cazzotto Fassbender e
Prof^a. Ms Carolina Loyola Prest
Ferrugini.

Vitória – ES

2018

TATIANY LOPES LESSA

**O INTERVALO ENTRE SUSPEITA E TERAPIA INICIAL NAS PACIENTES
COM NEOPLASIA DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – HUCAM**

Monografia apresentada como pré-requisito parcial para conclusão de Residência Médica em Mastologia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Qualquer citação atenderá às normas de ética científica.

Aprovado em 25 de Janeiro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Mestre Carolina Loyola Prest Ferrugini -
Mastologista
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof^ª. Aurenívea Cuerci Cazzotto Fassbender –
Oncologista Clínica
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
Orientadora

Prof^ª. Renata Scarpat Careta - Patologista
Universidade Federal do Espírito Santo

1- INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais incidente em mulheres no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Estima-se que, apenas no ano de 2016, foram diagnosticados somente no Brasil, 57.960 novos casos, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres (Inca 2016).

Dedicatória:

Aprender é o objetivo da vida, criar algo útil a partir do que se aprendeu levando-o a diante é o sentido dela.

Dedico este trabalho aos professores, staffs, orientadores e colaboradores que tive ao longo da minha formação.

Agradecimentos:

Agradeço aos pacientes que tive a oportunidade de assistir e com isso aprender não só mais uma especialidade médica, como também a força para seguir adiante e ser feliz em momentos difíceis.

Agradeço às minhas orientadoras Aurenívea Cuerci Cazzotto Fassbender e Carolina Loyola Prest Ferrugini pela orientação, atualizações, dedicação e por todo tempo em mim aplicado.

Agradeço a Elias Barcelos de Souza e Renata Scarpato Careta pelo auxílio nas coletas de dados, incentivo, pelos ensinamentos imprescindíveis, didática ímpar, e paciência invejável.

Agradeço ao meu colega de caminhada, Watson Vieira, pela luta conjunta, incentivo mútuo e companheirismo.

E meu agradecimento especial aos meus pais, Fausto e Rosária e ao meu marido, Pablo, pelo apoio incondicional, dedicação e amor.

Epígrafe

“Com organização e tempo, acha-se o segredo de fazer tudo e bem
feito”

Pitágoras

Resumo

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais incidente em mulheres. Melhorias no tratamento e detecção precoce promoveram redução nas taxas de mortalidade. Vários fatores podem atrasar a terapia específica, e, conseqüentemente, aumentar os casos de diagnóstico em estágios avançados.

Métodos: Coorte transversal retrospectiva, com objetivo de avaliar o intervalo entre o primeiro sintoma ou exame constando anormalidade suspeita e o primeiro tratamento para neoplasia de mama. Foram incluídas 146 pacientes operadas entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2017.

Resultados: A suspeita por autoexame foi maior nas pacientes mais jovens, enquanto que nas acima de 50 anos foi por exame de rastreio. Os tipos histológicos mais frequentes foram carcinoma mamário invasor não especial (71,9%) e carcinoma lobular invasor (11%). Em 80,8% haviam expressão de receptores hormonais; 69,2% HER 2 negativo e Ki67 >14% em 71,2%. Entre a suspeita clínica e o tratamento, houve progressão de doença 49,3% das pacientes. O intervalo mediano entre suspeita e atendimento pelo mastologista foi de 4 meses e o tempo entre a suspeita e tratamento inicial foi de 6 meses (0-83). A suspeita oncológica a partir do autoexame foi fator determinante para tumores localmente avançados ($p=0,001$) e comprometimento linfonodal ($p=0,037$). A baixa escolaridade mostrou-se diretamente relacionada aos casos de metástase à distância ($p=0,041$) e o local de moradia distante do centro de tratamento foi relacionado ao maior estadiamento linfonodal ($p=0,001$) e metástase ($p=0,001$).

Conclusão: Baixa escolaridade e moradia distante do local de tratamento foram determinantes no diagnóstico em estadiamentos mais elevados, bem como presença de metástases. O intervalo entre suspeita e tratamento, teve como principal responsável pelo atraso, uma lacuna entre sintoma e atendimento pelo mastologista. Conhecer as características das pacientes e os fatores que influenciam no atraso do diagnóstico e/ou tratamento é uma maneira de aprimorar a abordagem e, com isso, otimizar as chances de diagnóstico precoce.

Palavras chave: Câncer de mama, tempo de espera, Tempo de tratamento, triagem de risco, Atraso no tratamento, Espera para diagnóstico, Quimioterapia neoadjuvante.

Abstract

Breast cancer is the second most malignant neoplasm incident in women. Improvements in treatment and early detection led to a reduction in mortality rates. Several factors may delay specific therapy, and consequently increase cases of advanced stage diagnosis.

Methods: Transverse cohort, with the objective of evaluating the interval between the first symptom or examination showing suspicious abnormality and the first treatment for breast neoplasia. A total of 146 patients underwent surgery for breast cancer between January 2015 and February 2017.

Results: The self-examination suspicion was higher in the younger patients, while in the over 50 years it was by screening test. The most frequent histological types were non-special invasive mammary carcinoma (71.9%) and invasive lobular carcinoma (11%). In 80.8% there were hormone receptor expression; 69.2% HER2 negative and Ki67 > 14% in 71.2%. Between clinical suspicion and treatment, disease progression was 49.3%. The median interval between suspicion and care by the mastologist was 4 months and the time between suspicion and initial treatment was 6 months (0-83). Oncologic suspicion from self-examination was a determinant factor for locally advanced tumors ($p = 0.001$) and lymph node involvement ($p = 0.037$). Low level of schooling was directly related to cases of distant metastasis ($p = 0.041$) and the place of residence far from the treatment center was related to the greater lymph node ($p = 0.001$) staging and metastasis ($p = 0.001$).

Conclusion: Low schooling and dwelling far from the treatment site were determinants in the diagnosis in higher staging, as well as the presence of metastases. The interval between suspicion and treatment was mainly responsible for the delay, a gap between symptom and care by the mastologist. Knowing the characteristics of the patients and the factors that influence the delay of diagnosis and / or treatment is a way to improve the approach and thus optimize the chances of early diagnosis.

Key words: Breast cancer, waiting time, treatment time, risk screening, delay in treatment, waiting for diagnosis, neoadjuvant chemotherapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Teste Qui Quadrado de Person evolução de doença (TNM) e fatores determinantes.....	25
----------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição de idade na amostra analisada.....	19
Gráfico 2	Escolaridade das pacientes incluídas no estudo.....	20
Gráfico 3	Características Imunohistoquímicas dos tumores	20
Gráfico 4	Distribuição de pacientes por idade e primeiro sintoma	21
Gráfico 5	Frequência de tipos histológicos	22
Gráfico 6	Frequência do estadiamento no momento do diagnóstico	22
Gráfico 7	Crescimento tumoral e progressão de doença X tempo de espera até o início do tratamento	23
Gráfico 8	Locais mais comuns de metástase	24
Gráfico 9	Primeiro tratamento a que as pacientes foram submetidas	25
Gráfico 10	Terapias adjuvantes	26
Gráfico 11	Crescimento tumoral X tratamento inicial empregado.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
CDI	Carcinoma Ductal invasor não especial
CDIS	Carcinoma Ductal “ <i>in situ</i> ”
cm	centímetros
ES	Estado do Espírito Santo
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> , conhecido também como ErbB2
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Inca	Instituto Nacional do Câncer
Ki67	Proteína nuclear codificada pelo gene <i>MKI6</i> , que está associada à proliferação celular.
M	Metástase a distância, segundo TNM AJCC
MS	Ministério da Saúde
N	Extensão de comprometimento linfonodal, segundo TNM AJCC
NCCN	<i>Comprehensive Network Cancer national</i>
SESA	Secretaria de Estado de Saúde do Espírito Santo
SISREG	Sistema de Regulação
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Extensão do tumor no sítio primário, segundo TNM AJCC
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UTI	Unidade de Terapia a Intensiva
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1- Introdução	12
2- Objetivos.....	15
3- Materiais e Métodos	16
3.1- Critérios de Inclusão	16
3.2- Critérios de Exclusão.....	16
3.3 – Análise Estatística	18
4-Resultados	19
5- Discussão.....	28
6- Conclusão.....	36
7- Perspectivas.....	37
8- Referências.....	38
Anexos.....	
Fluxograma de Referência ao Mastologista	41
Estadiamento TNM câncer de mama	42
Grupos prognósticos do câncer de mama	44
Declaração de conflito de interesse da autora	45
Nota bibliográfica da autora	46
Termo de dispensa de TCLE	47
Termo de Confidencialidade	48
Formulário de autorização de pesquisa no HUCAM	49
Aprovação comitê de ética em pesquisa	50

1- INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais incidente em mulheres no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Estima-se que, apenas no ano de 2016, foram diagnosticados somente no Brasil, 57.960 novos casos, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres (Inca 2016).

Apesar dos esforços em detecção, políticas de saúde pública e nos avanços no tratamento, o câncer de mama apresenta altos índices de óbitos no mundo inteiro. De acordo com a International Agency for Research on Cancer, 14,7% dos casos de morte por câncer em 2012 eram de pacientes com câncer de mama (WHO). No estado do Espírito Santo, o câncer de mama é a principal causa de óbito em mulheres (MS 2015).

Melhorias no tratamento e a detecção precoce promoveram uma diminuição nas taxas de mortalidade nas últimas décadas (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005). O plano de cuidados envolve uma série de eventos a partir da primeira suspeita clínica ou alteração mamográfica de rastreamento até a conclusão do tratamento definitivo. Atualmente, esse fluxo é relativamente padronizado para a maioria dos pacientes, respeitando a individualidade, porém vários fatores podem atrasar o início do tratamento, e, em consequência, aumentar os casos de tumores diagnosticados em estágios mais avançados.

O número crescente de casos de câncer de mama pode levar a um maior tempo de espera para o início do tratamento, desempenhando um papel fundamental na progressão da neoplasia e sendo uma fonte de ansiedade para os pacientes. O estadiamento da neoplasia está diretamente associado a sobrevida global e a sobrevida livre de doença. Para tal, utiliza-se medidas do tumor primário na mama (T), comprometimento de nódulos linfáticos (N) e presença de metástase à distância (M), em que cada fator é um determinante independente de sobrevida (NCCN 2017; AJCC 2017). Estudos mostram que o atraso em iniciar terapias específicas adjuvantes está associado a piores resultados e menores taxas de cura. Em um grande estudo populacional,

observou-se que o atraso no início da quimioterapia adjuvante superior ou igual a 91 dias foi associado com pior sobrevida global e sobrevida livre de doença (Lichtensztajn, et al. 2016).

Os avanços em pesquisas clínicas, laboratoriais e translacionais questionaram estadiamento apenas pelo TNM, e demonstraram que os marcadores moleculares (receptor de estrogênio, progesterona, HER2) e a análise do perfil de expressão gênica apresentam grande impacto no prognóstico individual e alteram a terapia aplicada. (AJCC 2017).

O estadiamento das mulheres com câncer de mama no Brasil apresenta predominância para doença mais avançada, com cerca de 40% dos casos em estágio III ou IV. As pacientes atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apresentam maiores taxas de diagnóstico em estágios mais avançados (Cecilio et al. 2015). O câncer de mama é também a primeira causa de aposentadoria dentre as neoplasias no Brasil, representando 7% do total de gastos previdenciários, o que equivale a aproximadamente R\$ 1,1 bilhões de reais (Jemal A et al 2011).

No Brasil, os pacientes têm na unidade básica de saúde a porta de entrada para o SUS, onde é realizado a mamografia de rastreamento a cada 1 ou 2 anos nas mulheres entre 50 e 69 anos (MS, 2009). A partir dela, quando indicado, são referenciadas às unidades secundárias e terciárias, onde realizam todo diagnóstico e o tratamento oncológico. A quantidade total de mamógrafos registrados é considerada suficiente para o atendimento da população, levando em consideração a quantidade de equipamentos de mamografia privados e públicos em uso, além dos disponíveis para o SUS (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde 2012), porém, em 2013, dados mostram que, apenas 60% das mulheres entre 50 e 69 anos fizeram pelo menos uma mamografia de rastreamento nos últimos 2 anos (FIOCRUZ 2014). Em 2015, o Ministério da Saúde aprovou as Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama, com intuito de aumentar a eficiência na distribuição de recursos. Espera-se, com isso, ampliar e qualificar a detecção precoce e contribuir para a diminuição da mortalidade por essa doença, que ocorre principalmente por progressão. (Cecilio et at 2015).

Apesar dos esforços para melhorar o diagnóstico e tratamento, esta neoplasia continua sendo um desafio para os mastologistas, oncologistas e, principalmente, para o próprio sistema de saúde em todos os seus âmbitos, seja na unidade básica, na unidade de diagnóstico por imagem ou na unidade terciária de assistência. As estatísticas globais demonstraram que a maioria (60%) das mortes relacionadas ao câncer de mama não ocorrem em países desenvolvidos e sim naqueles economicamente em desenvolvimento como o Brasil (Jemal et al.; AJCC) mostrando que trata-se de um desafio também econômico e para os gestores em saúde e previdência.

No Brasil, o paciente com câncer tem direito de submeter-se ao primeiro tratamento no SUS em até sessenta dias a partir da data do diagnóstico patológico (Portaria nº 1.220, 2014). Porém essa nem sempre é a realidade.

Conhecer as características dos pacientes e os fatores que influenciam no atraso do diagnóstico e/ou do tratamento é uma maneira de aprimorar a abordagem multidisciplinar nas várias esferas de atendimento e, com isso, otimizar as chances de diagnóstico precoce e de cura, uma vez que as taxas de sucesso no tratamento, sobrevida livre de doença e sobrevida global encontram-se diretamente relacionadas ao estadiamento da doença.

1- OBJETIVOS

O estudo tem como objetivo principal avaliar o tempo de espera entre o primeiro sintoma ou primeiro exame constando anormalidade suspeita e o primeiro tratamento para neoplasia de mama, em pacientes acompanhadas pelo setor de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – HUCAM em Vitória – ES.

Os objetivos secundários incluem a identificação e avaliação dos possíveis fatores determinantes para o atraso do tratamento e suas possíveis implicações na progressão da doença.

2- MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma coorte transversal retrospectiva realizada em um único centro. Foram avaliados prontuários das pacientes atendidas pelo sistema único de Saúde – SUS, submetidas a cirurgias por neoplasia maligna de mama, no setor de Mastologia, entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2017 no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - HUCAM.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HUCAM – da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Termo de consentimento informado não foi necessário, devido à natureza retrospectiva do estudo.

3.1- Critérios de inclusão:

Foram incluídos pacientes do sexo feminino, submetidas a cirurgias de tratamento para o câncer de mama invasivo ou neoplasias “in situ” no HUCAM entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2017, sendo que a cirurgia não foi, obrigatoriamente, o primeiro tratamento oncológico realizado. A idade não foi fator limitante para inclusão no estudo.

3.2- Critérios de exclusão:

Foram excluídos pacientes do sexo masculino, pacientes operadas por doenças benignas; aqueles submetidos a cirurgias devido à recidiva neoplásica (tanto em mama ou axila); mulheres operadas fora do período estabelecido; pacientes operadas em outros serviços que não o HUCAM; mulheres cujos dados foram considerados insuficientes para a avaliação; pacientes operados por outros tipos de neoplasia.

Os dados foram obtidos a partir do banco de dados de cirurgias do serviço de Mastologia e revisão de prontuários físicos e eletrônicos. Foram incluídas um total de 184 pacientes. Pacientes submetidas a duas cirurgias foram incluídas uma única vez.

Foram incluídos como cirurgia para tratamento do câncer: quadrantectomia ou segmentectomia com ou sem biópsia de linfonodos sentinela (BLS) ou linfadenectomia; cirurgia conservadora oncoplástica; centralectomia; mastectomia com BLS, mastectomia com linfadenectomia axilar

(mastectomia radical), mastectomia poupadora de pele e mamilo (adenomastectomia) e linfadenectomia axilar.

As variáveis analisadas foram: a data da primeira suspeita de neoplasia, incluindo alteração no exame de rastreio (mamografia) ou alteração referida ao auto exame pela paciente ou médico assistente; a data da primeira consulta com mastologista; data de início do primeiro tratamento oncológico, (cirurgia, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia paliativa, hormonioterapia neoadjuvante ou outro tratamento descrito); data e tipo de cirurgia realizada; idade das pacientes no momento do diagnóstico; dados anátomo-patológicos (tipo e grau histológico); estadiamento TNM (clínico ou patológico) (*American Collegy Patology*); terapias adjuvantes empregadas (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia); mama acometida pela neoplasia; dados de imunohistoquímica (expressão para receptores hormonais; expressão do Receptor de fator de crescimento epidérmico 2 – HER 2, amplificação de FISH para casos duvidosos e expressão do Ki67).

Foram avaliados fatores relacionados à progressão de doença durante a espera pelo diagnóstico e tratamento, tanto referidos pelas pacientes quanto pelos profissionais assistentes ou documentadas por exames de imagem. Esses fatores foram: observação ou documentação de crescimento do tumor primário (em centímetros); o acometimento clínico, patológico ou documentado por exame de imagem da pele ou axila. Também foram avaliados a presença ou ausência de metástases à distância no momento do diagnóstico ou o surgimento de lesões metastáticas ao longo do processo de suspeita, diagnóstico e início do tratamento. Em caso de progressão observada por mais de um fator de avaliação clínica (crescimento tumoral, acometimento de pele, acometimento axilar ou surgimento de metástase), foi considerado o fator de maior impacto nas tomadas de decisões ou que conferem pior prognóstico à paciente. Isto é, paciente que apresentou crescimento tumoral maior ou igual a 2cm e axila comprometida durante o processo de referência ao serviço especializado teve, na análise multivariada, o fator de pior impacto prognóstico e determinante no tratamento, no caso, a axila comprometida. (AJCC).

Observaram-se, ainda, dados sócio-demográficos, como presença ou ausência de história familiar positiva para neoplasia de mama e ovário em

parentes de primeiro grau; escolaridade; município de moradia e presença de comorbidades.

A etnia não foi avaliada pelo presente estudo, devido à natureza mestiça da população brasileira composta em sua maioria por pardos e negros (Censo 2010 IBGE) e ausência de dados classificatórios suficientes nos prontuários e banco de dados. Avaliou-se também a distância da moradia ao hospital universitário (região metropolitana, região norte, região sul e região central do estado).

Foi calculado, em meses, o intervalo entre a primeira suspeita oncológica (o primeiro sintoma referido ou exame de rastreio alterado) e a primeira consulta com mastologista, tempo entre a consulta com mastologista e o início do tratamento, e o tempo total entre a primeira suspeita e o início do primeiro tratamento para neoplasia, a fim de determinar o maior tempo de espera das pacientes.

3.3 – Análise estatística

A análise estatística descritiva foi realizada utilizando o programa SPSS versão 22.0. As análises englobaram o cálculo da mediana, para as variáveis quantitativas e a descrição das proporções para as variáveis qualitativas de interesse. Tabelas de dupla entrada foram utilizadas para testar as relações entre o tipo de suspeita (autoexame ou exame de rastreio), a moradia (em relação ao centro de tratamento) e a escolaridade com o crescimento do tumor e teste Qui-quadrado para relevância estatística. As relações e independências foram estabelecidas pela aplicação de teste Qui-quadrado de Person.

3- RESULTADOS

Foram avaliados prontuários de 184 pacientes, das quais 38 foram excluídas. Destas, 9 (23,7%) excluídas por se tratarem de casos de recidiva neoplásica; 24 devido a doenças benignas (63,1%), 1 paciente por se tratar de linfoma em axila (2,63%) e 3 pacientes por estarem fora do tempo estabelecido para a pesquisa (7,9%).

Das 146 pacientes incluídas, a mediana de idade foi de 55 anos (29 - 87 anos) (Gráfico1). A maioria das mulheres, 82,9%, não tinha história familiar para neoplasia de mama ou ovário. O nível de escolaridade mais frequente foi o primeiro grau incompleto (39,04%) ou segundo grau completo (26,71%); 18% cursaram primeiro grau completo, 7,5% não tinham nenhum estudo regular (analfabetismo), 4% cursou segundo grau incompleto e 4,1% com ensino superior (Gráfico 2).

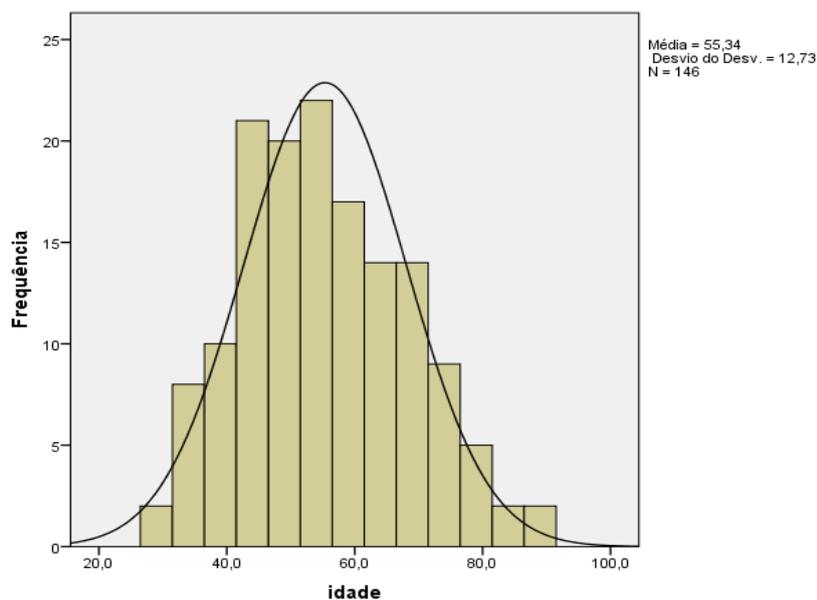


Gráfico 1: Distribuição de idade na amostra analisada. Mediana de 55 anos, mínima de 29, máxima de 87 anos.

Em relação aos dados de imunohistoquímica, a maioria (80,8%) apresentava receptores hormonais positivos, 69,2% não expressavam receptores para HER 2 (HER2 negativo) e apresentavam KI67 maior ou igual a 14% (71,2%) (Gráfico 3).

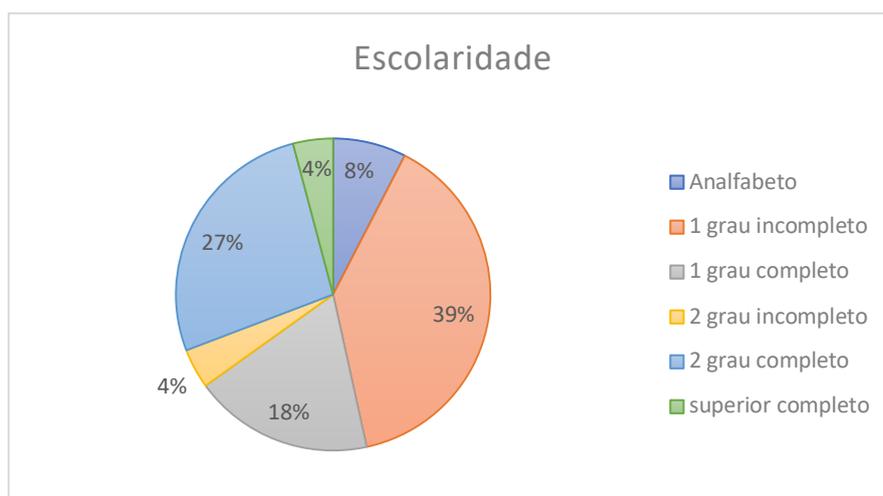


Gráfico 2: Escolaridade das pacientes incluídas no estudo. 39% cursaram 1 grau incompleto; 27% cursaram segundo grau completo; 18% cursaram primeiro grau completo; 8% eram analfabetas; 4% com segundo grau completo e 4% ensino superior.

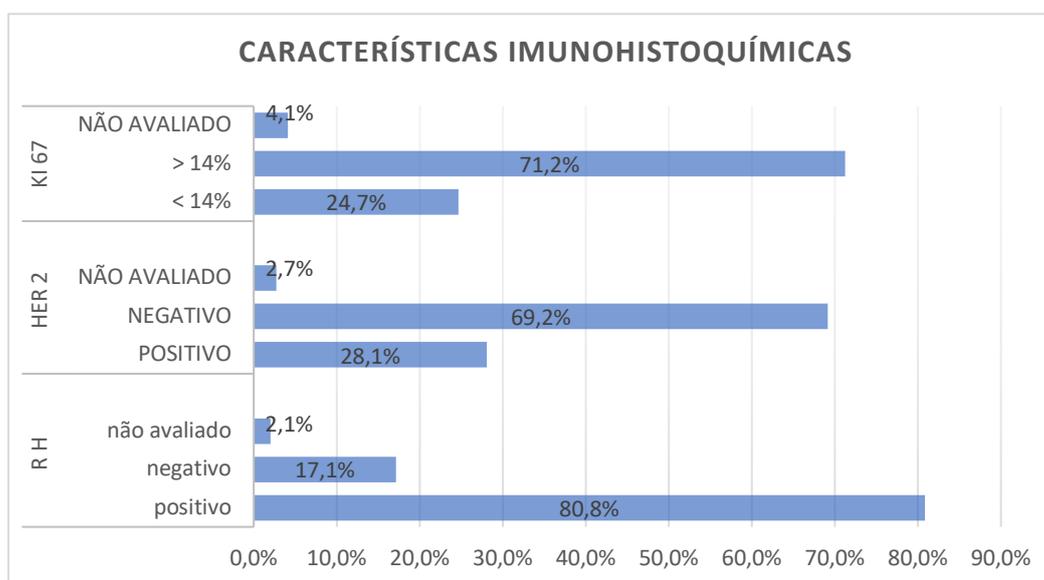


Gráfico 3: Características Imunohistoquímicas dos tumores. Observa-se predomínio de tumores com positividade para receptores hormonais (tumores luminais); ausência de receptores para HER 2 e KI 67 \geq 14%.

A mama mais acometida foi esquerda (54,1%), e 1,4% dos casos tinham tumor primário desconhecido no momento do diagnóstico da neoplasia (carcinoma oculto) ou não relatados. Porém este dado não foi significativo.

A maioria das pacientes (53%) teve a suspeita a partir de exame de rastreio (mamografia), enquanto 47,3% foi por autoexame e 3,4% não tiveram a forma da suspeita identificada. A suspeita clínica a partir de alteração no autoexame foi maior nas pacientes mais jovens, enquanto que nas mulheres

acima de 50 anos a suspeita se deu através de exames de rastreios alterados (Gráfico 4).

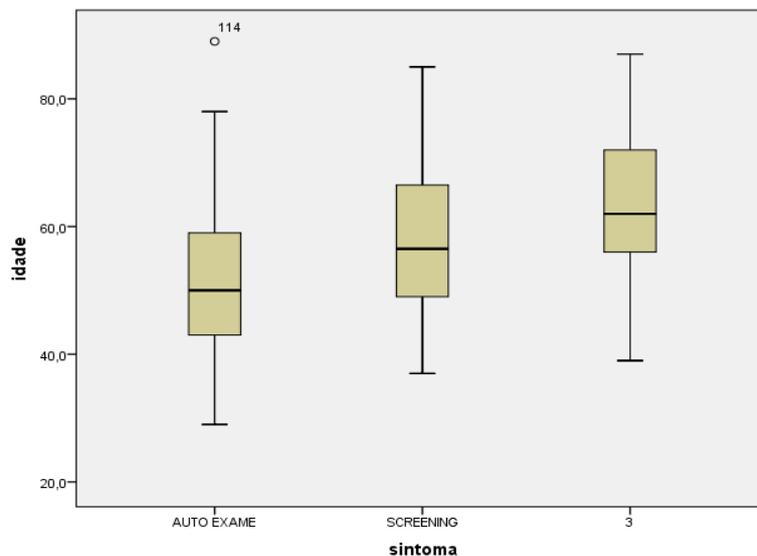


Gráfico 4: distribuição de pacientes por idade e primeiro sintoma. Observa-se prevalência de diagnóstico a partir do exame de rastreio em pacientes menos jovens. Na coluna 3 estão alocados pacientes cujo primeiro sintoma não foi especificado como “rastreo” ou “autoexame”.

Os tipos histológicos observados, em ordem de frequência, foram carcinoma mamário invasor não especial (CDI) com 71,9% dos casos, seguido de carcinoma lobular invasor com 11% e Carcinoma Ductal “*In Situ*” (CDIS) com 4%, Carcinoma Micropapilar (3,4%), Carcinoma Papilífero observado em 3% dos casos, Carcinoma Medular e Tubular em 4% dos casos, carcinoma Mucinoso e Doença de *Paget* das mamas em 2% dos casos (Gráfico 5).

Os graus histológicos observados em ordem de frequência foram G2 (45,1%), G1 (28,2%) e G3 (24,6%).

No momento do diagnóstico, pacientes incluídas nesse estudo apresentavam estadiamento nas seguintes proporções: T1 em 27,8% dos casos; T2 em 31,9%, T3 em 16% e T4 em 17,4% das pacientes. Em relação ao comprometimento axilar, 60,8% tinham estadiamento N0, 16,1% estadiamento N1; 17,5% estadiamento N2, e 5,6% N3. Em 6,3% das pacientes foi observado metástases no momento do diagnóstico (Gráfico 6).

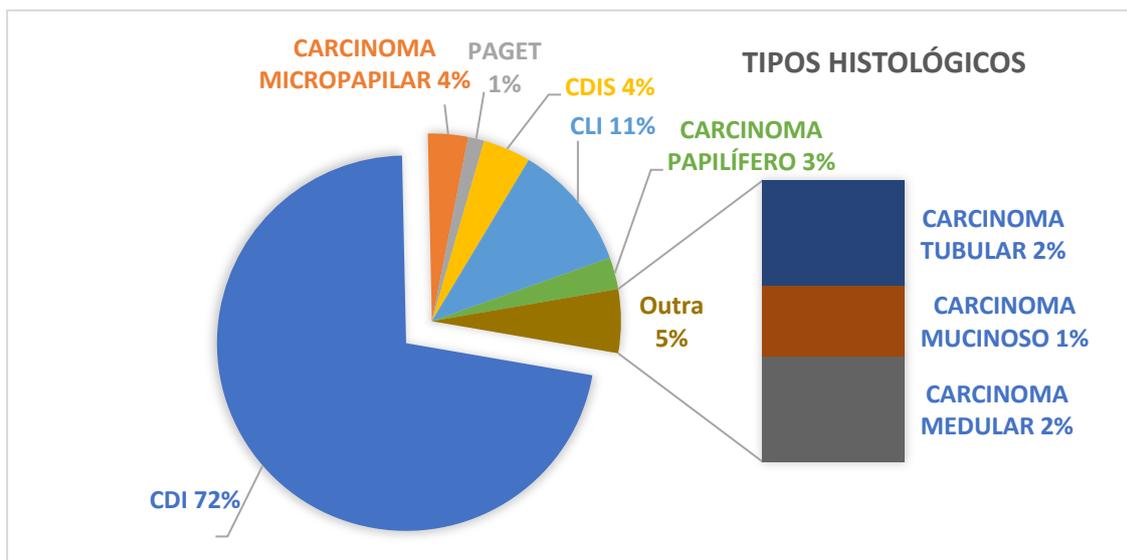


Gráfico 5: Frequência de tipos histológicos. Carcinoma mamário invasor não especial - ductal invasor – foi o mais frequente, seguido de carcinoma lobular invasor.

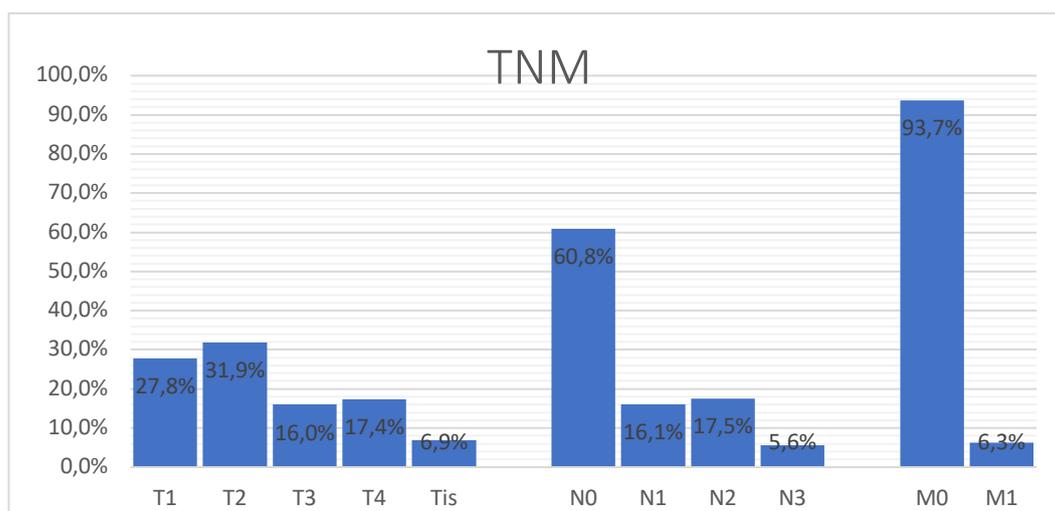


Gráfico 6: frequência do estadiamento no momento do diagnóstico. Maior prevalência de estadiamento T2, N0, M0.

Em relação à progressão de doença observada durante o processo suspeita-tratamento, 60,9% das mulheres apresentaram evolução da neoplasia e 33,5% delas tiveram aumento do estadiamento inicial, conforme observado: 11,6% das pacientes apresentaram crescimento tumoral de até 2cm; 9,6% tiveram crescimento do tumor entre 2 e 4cm; 6,2% tiveram crescimento tumoral maior que 4cm. Acometimento de pele pela neoplasia foi observado em 6,2%. Das pacientes, 21,2% apresentaram comprometimento axilar durante a espera (Gráfico 7). No momento do diagnóstico, 9 pacientes (6,1%) apresentavam

metástases à distância, das quais quatro pacientes possuíam metástase pulmonar (44,4%), uma paciente com metástase óssea (33,3%), uma hepática (11,1%) e uma (11,1%) apresentava metástases em mais de um sítio (pulmão e ossos) (Gráfico 8).

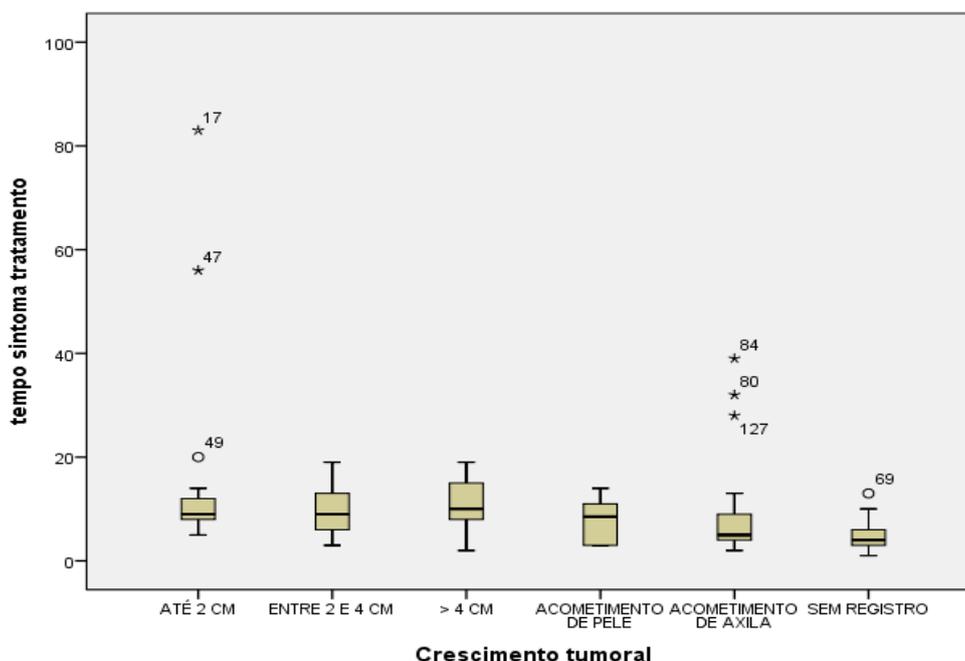


Gráfico 7: Crescimento tumoral e progressão de doença X tempo de espera até o início do tratamento. Maior tempo de espera foi associado a maiores estadiamentos tumorais.

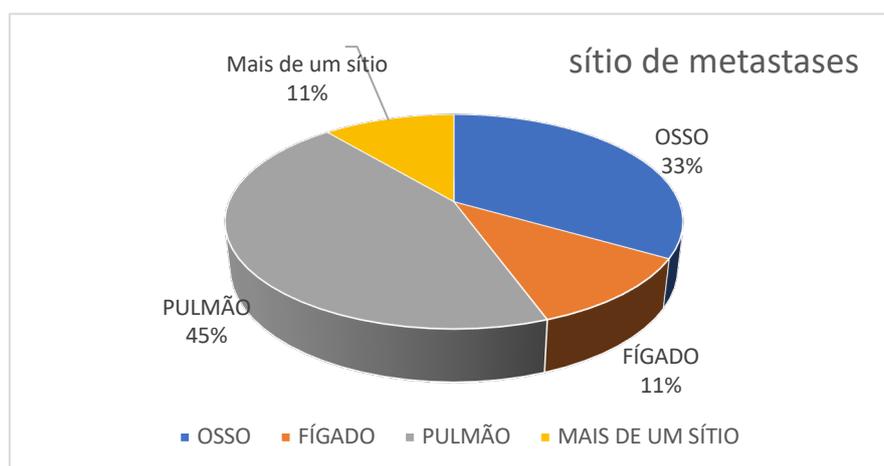


Gráfico 8: locais mais comuns de metástase.

Entre as pacientes atendidas, a maioria residia em municípios diferentes do centro de tratamento (Vitória – ES), das quais, 56,3% eram em regiões distantes da região metropolitana no estado, incluindo áreas rurais. As demais residiam na região metropolitana.

A presença de comorbidades foi observada em 47,3% das mulheres, sendo em ordem de frequência: hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo, cardiopatia (arritmia cardíaca, cardiopatia dilatada, doença arterial coronariana), transtornos neuro-psiquiátricos (depressão, ansiedade, transtorno Bipolar, Doença de Parkinson), doenças autoimunes (psoríase e artrite reumatoide), Síndrome da Imuno Deficiência Humana (HIV-AIDS) e cirrose hepática. Uma paciente teve diagnóstico de neoplasia de mama durante a gestação.

O tempo mediano de espera entre a suspeita e a primeira consulta com mastologista foi de 4 meses. O tempo mediano entre o primeiro sintoma ou exame alterado e o primeiro tratamento foi de 6 meses (0 a 83 meses). O tempo mediano entre a primeira consulta e o início do tratamento de 2 meses (0 – 12 meses), incluído nesse período a realização de exame diagnóstico anátomo-patológico (biópsias), exames de estadiamento, de pré-operatórios ou pré-quimioterápicos, quando indicados. Incluíram-se 5 casos de pacientes inicialmente indentificadas como BI-RADS 3 que, durante o acompanhamento, optou-se por intervenção devido a alteração em exame de imagem, realizando o diagnóstico meses após dar início ao atendimento com mastologista.

Devido a múltiplas comorbidades, 7 pacientes necessitaram de pós-operatório em unidade de terapia intensiva (UTI), e, com isso, após diagnóstico, apresentaram a mediana de espera de tempo para tratamento dobrada: 4 meses (2 a 11 meses).

Quando avaliadas a partir da terapia inicial, 63 pacientes foram submetidas a cirurgia conservadora com biópsia de linfonodo sentinela (BLS), 34 pacientes realizaram quimioterapia neoadjuvante, 26 foram submetidas à mastectomia com BLS, 11 pacientes foram submetidas à mastectomia radical, 6 à cirurgia conservadora com linfadenectomia axilar, 5 mulheres fizeram quimioterapia paliativa e uma paciente fez hormonioterapia neoadjuvante (Gráfico 9).

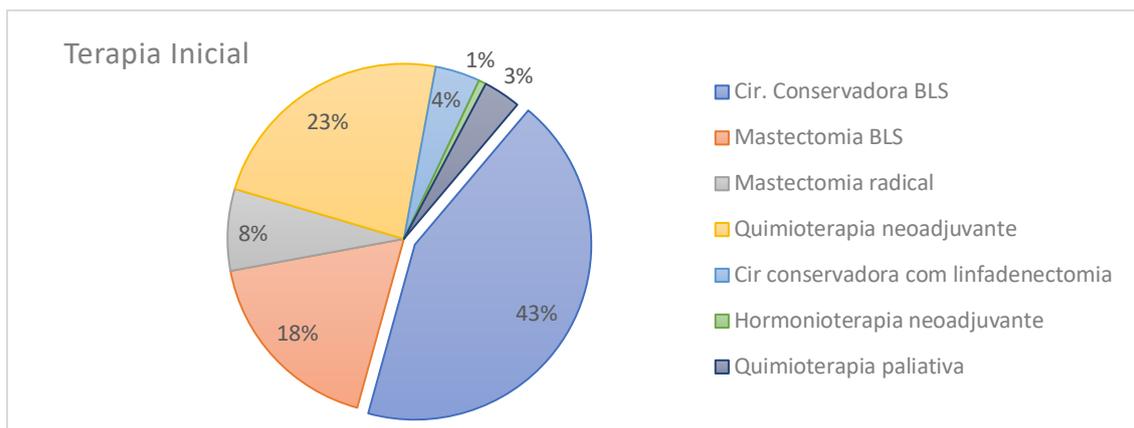


Gráfico 9: Primeiro tratamento a que as pacientes foram submetidas. Cirurgia conservadora com BLS em 43%; Quimioterapia neoadjuvante em 23%, Mastectomia com BLS em 18%; Mastectomia radical em 8%; cirurgia conservadora com linfadenectomia em 4%; Quimioterapia paliativa em 3%; Hormonioterapia neoadjuvante em 1% (0,7%).

Alteração a partir do autoexame foi determinante para estadiamento mais avançado do tumor primário ($p=0,001$) e linfonodal ($p=0,037$). Pacientes com doença localmente avançada foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante como terapia inicial ($p=0,001$).

A baixa escolaridade mostrou-se diretamente relacionada aos casos de metástase à distância ($p=0,041$). O local de moradia distante do centro de tratamento foi relacionado ao maior acometimento linfonodal ($p=0,001$) e à presença de doença metastática ($p=0,001$). (Tabela 1).

Tabela 1: Teste Qui Quadrado de Person evolução de doença (TNM) e fatores determinantes

	T	N	M
Suspeita	0,001	0,037	0,183
Escolaridade	0,937	0,062	0,041
Moradia	0,517	0,001	0,001

Em relação às terapias adjuvantes, hormonioterapia foi a mais empregada: em 117 pacientes (80,1%), seguido de Radioterapia, em 111 pacientes (76%) e quimioterapia em 76 (52%). Porém, não apresentaram relação significativa quando em análise multivariada com a progressão da doença (hormonioterapia $p=0,057$ e quimioterapia $p=0,267$) (gráfico 11).

O grau histológico não apresentou resultado significativo quando em relação ao crescimento tumoral ou progressão de doença ($p=0,361$).

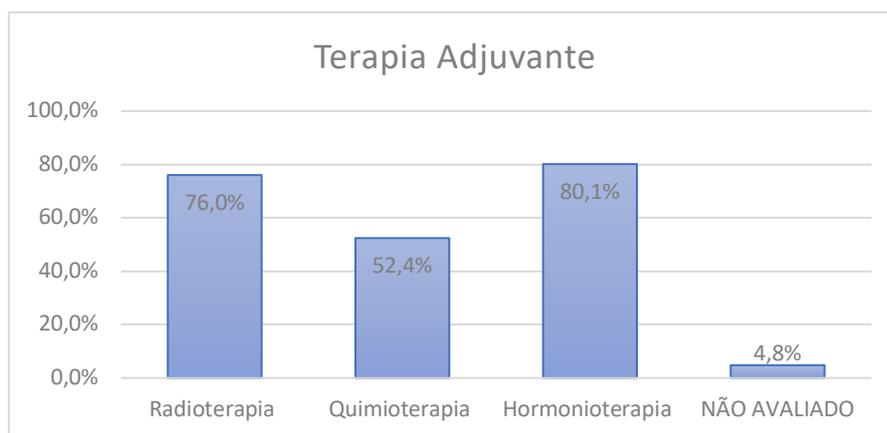


Gráfico 10: Terapias adjuvantes.

Progressão de doença X terapia empregada

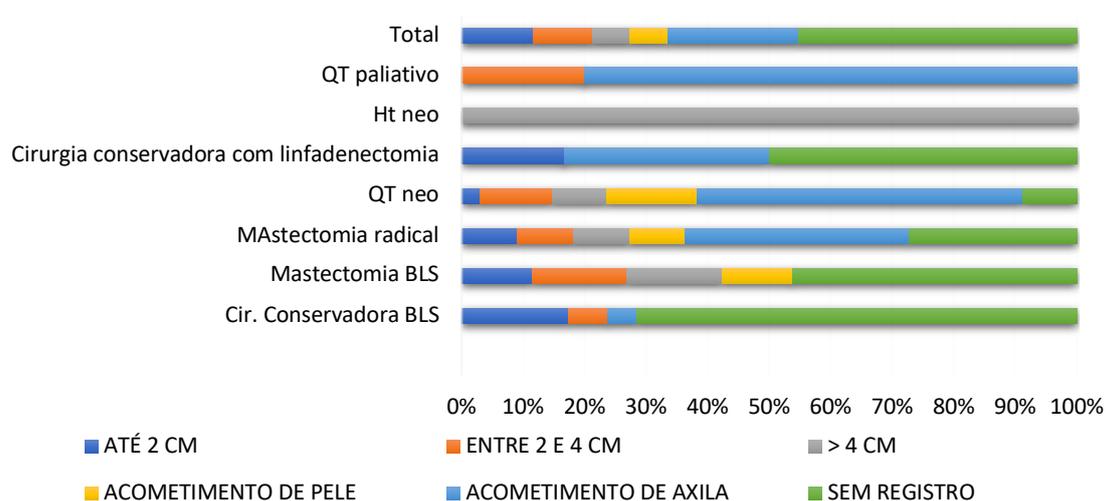


Gráfico 11: Crescimento tumoral X tratamento inicial empregado. Não houve significância estatística.

Até a última análise do estudo, foram registrados quatro óbitos de pacientes (2,74%). Todos os óbitos ocorreram em pacientes com estágio IV, uma com metástase em múltiplos órgãos e três com acometimento pulmonar.

Não houve relato, de óbitos secundários às terapias aplicadas (quimioterapia, cirurgia), nem em pacientes sem diagnóstico prévio de metástases.

4- DISCUSSÃO

Devido à elevada incidência, diversos países procuram estabelecer uma estratégia abrangente para o diagnóstico precoce nas pacientes em faixa etária mais susceptíveis de serem acometidas pelo câncer de mama, uma vez em que há benefício em realizar rastreamento mamográfico, com redução de cerca de 30% dos casos de mortalidade pela doença pelo rastreio (Lee CH et al. 2010).

No Brasil, o Ministério da saúde indica uma mamografia a cada dois anos em todas as mulheres entre 50 anos e 69 anos (MS), enquanto a sociedade Brasileira de Mastologia, a Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por imagem indicam uma mamografia anual a partir dos 40 anos (Urban et al. 2012). A conduta médica pode variar conforme suspeição clínica e histórico familiar e pessoal da paciente, no entanto, o autoexame, apesar de indicar suspeita em casos de doenças palpáveis (diagnóstico menos precoce), ainda é de grande utilidade e incentivado por diversos meios de comunicação e órgãos públicos. O paciente com neoplasia maligna tem direito a receber o primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) no prazo de até 60 (sessenta) dias, a partir da data em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico, conforme a necessidade terapêutica (Portaria nº 1.220, 2014).

No Reino Unido, um plano para reduzir o tempo de espera foi implementado em 2000. O relatório anual britânico de 2014-2015, mostra que 93,3% das pacientes com suspeita de neoplasia de mama foram atendidas por um especialista no prazo de 14 dias, e 95,9% deles receberam seu primeiro tratamento dentro de 62 dias a partir da referência, enquanto 98,8% dos pacientes receberam seu primeiro tratamento no prazo de 31 dias de diagnóstico (*Annual Report England*. 2016).

Nos Estados Unidos, um programa de rastreamento por mamografia foi implementado em 1990, desde então, foi observado redução na mortalidade pela doença em 30% (Lee CH et al. 2010).

Um estudo suíço avaliou as disparidades regionais do país no diagnóstico e tratamento do câncer de mama, e ressaltou a importância da implementação de um método de triagem controlado pela qualidade, baseado no estágio ao diagnóstico como preditor de mortalidade (Ess et al. 2010).

O atraso na terapia adequada implica em perda de benefício clínico. Um estudo mostrou risco de morte aumentado de aproximadamente 30% em pacientes com indicação de quimioterapia adjuvante cujo tratamento não fosse iniciado em até 12 semanas após a cirurgia (Yu et al.). Outro estudo revelou taxas semelhantes, com 34% de risco aumentado de morte para pacientes cujas terapias citotóxicas tenham sido atrasadas em 91 dias ou mais. Atraso este que esteve associado a piores sobrevida global e livre de doença. No estudo em questão, os fatores associados aos atrasos foram: idade avançada, câncer de mama em estágio avançado, etnia negra não-hispânica e baixa condição sócio econômica (MacGregor, et al 2016). Este presente estudo, apesar de não avaliar o intervalo entre a terapia inicial e as adjuvantes, identificou um tempo de espera mediano até o diagnóstico de 4 meses, o que atrasa o início do tratamento global. Constatou-se também, que o atraso está associado ao avanço da doença, porém, não foi objetivo do estudo a associação sócio-econômica ou étnica em relação ao atraso.

No Canadá, o tempo de espera aceitável entre uma mamografia alterada e o diagnóstico é de sete semanas. Em caso de neoplasia confirmada, o primeiro tratamento ocorre no prazo de 28 dias a partir da instituição do plano terapêutico (Liederbach et al. 2016). Estudo retrospectivo canadense mostra que o tempo de espera entre a suspeita clínica (por exame de rastreio) para câncer de mama e o primeiro tratamento oncológico (cirurgia) foi de 78 dias (Nashed et al. 2016). Outro estudo revela variações dentro do sistema de saúde público canadense, com tempo mediano entre o exame de rastreio e a primeira avaliação médica de 2,6 semanas (*Trialists' Collaborative Group*). Os fatores observados relacionados aos atrasos no diagnóstico e tratamento em ambos os casos foram moradia distante do centro de tratamento, ou fora da zona urbana, necessidade de deslocamento superior a 15km para tratamento; necessidade de mais de um método diagnóstico ou atendimento em centros que oferecem serviços apenas de imagem (radiologia). Pacientes avaliados pelos cirurgiões antes do

diagnóstico patológico final e aqueles encaminhados diretamente dos radiologistas tinham um tempo de espera mais curto do diagnóstico ao tratamento.

As pacientes que procuram atendimento médico por alteração no autoexame tiveram um tempo de espera menor para iniciar o tratamento. Isso pode ser relacionado ao estadiamento mais avançado da neoplasia, o que foi fator significativo para indicação de quimioterapia neoadjuvante ($p=0,001$). Uma coorte que evidencia casos de pacientes com exames de rastreamento de alta suspeição para neoplasia tinham investigação concluída mais precocemente e, coletivamente, tiveram piores prognósticos (Olivotto et al. 2002). Tal dado pode ser correlacionado ao presente estudo, uma vez que pacientes que apresentavam exame clínico muito sugestivo de neoplasia, como lesão palpável, acometimento de pele ou axila, apresentam estágio de doença mais avançado, o que desperta a atenção de médicos não especialistas ou outros profissionais de saúde, direcionando, assim, a paciente com maior urgência ao mastologista. O AJCC mostra que estes casos apresentam piores desfechos, uma vez que tamanho tumoral e acometimento linfonodal são indicadores independentes de pior prognóstico.

Uma coorte apresentou que os tumores de mama mais avançados em estágio II, III ou IV apresentaram tempos de espera de diagnóstico significativamente mais curtos do que aqueles diagnosticados na fase inicial. Com diferença estatística para o método de diagnóstico se core ou biópsia aberta (Plotoegea et al. 2014), semelhante a este estudo.

Uma coorte que relacionava prognóstico e tempo de espera para tratamento evidenciou que o risco de ter tumores maiores que 10mm ou linfonodo comprometido reduzia conforme a idade; e aumentavam quanto maiores os tempos de atraso para o diagnóstico. Um padrão de aumento da probabilidade de metástases linfonodais e aumento do tamanho tumoral foi observado em casos de atrasos superiores a 12 a 20 semanas e um atraso de 20 a 52 semanas foi associado com um aumento no risco de metástases linfonodal, porém esse risco reduzia com a idade (Richards MA 1999). Condizente com observado na presente coorte, que mostrou relação significativa entre crescimento tumoral, acometimento de pele e comprometimento axilar em pacientes com maiores tempos de espera entre sintoma e tratamento.

Um estudo francês mostrou o tempo médio entre o primeiro procedimento de imagem e o primeiro tratamento para câncer de mama de 43 dias, em que 25% das mulheres tiveram um tempo de espera global inferior a 31 dias e 25% superior a 60 dias. A maioria dos fatores individuais relacionados ao tempo de espera para o diagnóstico foram idade, local de residência não urbano, estado civil, tribulação familiar, apoio social e história familiar. Um nível educacional mais elevado foi relacionado a menor tempo de espera para início do tratamento (Ayrault-Piault et al. 2016). A presente coorte vem ao encontro do estudo francês, em que foi observado mais estadiamentos IV em pacientes com menores anos de escolaridade e com moradias distantes do centro de tratamento e em zonas rurais, porém fatores familiares não foram variáveis analisadas.

Esses dados reforçam nossos resultados, em que pacientes moradores de áreas rurais ou municípios distantes do centro de tratamento (ou região metropolitana) apresentaram maior tempo de espera para o primeiro atendimento com especialista e tiveram estadiamentos mais avançados ($p=0,01$). Tal fato gera uma reflexão a partir da gestão do SUS, em que o paciente aguarda para ser referenciado ao médico especialista em um sistema unificado de regulação.

No Brasil, os pacientes têm na unidade básica de saúde a porta de entrada para o SUS. É nela que as mulheres em idade de realização de mamografia ou que apresentam alterações clínicas devem procurar atendimento inicial. Após avaliação, o paciente cujo médico assistente da unidade básica julgue necessário avaliação especializada, é regulado através de um sistema de ações e serviços públicos de saúde que integra uma rede regionalizada e hierarquizada e constitui um sistema único, de acordo com a região de residência do paciente, seguindo as diretrizes do SUS. Tal regulação se dá atualmente através do – SISREG – que segue critérios para marcação de consultas com médicos especialistas (MS 2015). Apesar de critérios bem estabelecidos em muitas áreas e boa programação definida, esse fluxo de atendimento pode não acontecer como determinado, uma vez que o sistema não se encontra totalmente implementado em todos os municípios, faltam hospitais terciários cadastrados em algumas regiões (como norte e central do estado do ES, segundo dados da SESA 2015), baixa eficiência do fluxo de referência e contra

referência entre as unidades dos vários níveis de atenção; os serviços de atenção ao paciente não são integrados; o processo de judicialização da saúde atrapalha o fluxo habitual dos atendimentos, além das dificuldades com financiamento por parte dos municípios (Resolução CIB-ES 014/2015). Estas dificuldades ao bom funcionamento do fluxo de regulação não levam em conta problemas inerentes ao paciente como baixa escolaridade, transporte, falta de apoio e estrutura familiar e educação em saúde.

A nossa amostra encontra um prazo de dois meses entre o atendimento do médico especialista, o Mastologista, e o tratamento para a neoplasia, estando incluído nesse intervalo o diagnóstico, estadiamento e realização de exames pré-operatórios ou pré-quimioterápicos, quando indicados, tempo este dentro do desejado pelo Ministério da Saúde. Porém, foi observado que o principal responsável pelo atraso no início do tratamento do câncer de mama foi o intervalo que as mulheres levam entre a alteração suspeita e o atendimento pelo médico especialista. Outro fator relacionado ao atraso do tratamento mesmo após o diagnóstico foi observado em pacientes que necessitavam de cuidados especiais no pós-operatório imediato, como internação em leito de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), o que dobrou o tempo de espera das pacientes.

Recente estudo descreveu o tempo médio de 81 meses para desenvolvimento de metástases ósseas por câncer de mama, se não diagnosticado no momento inicial. E não mostrou diferença significativa no tempo até o diagnóstico com base na análise da escala de *Nottingham* de status de receptor, subtipo histológico, tamanho do tumor ou estado linfonodal no momento do diagnóstico (M. Wickre et al. 2017). Nossa coorte também não encontrou relação entre grau histológico e evolução de doença, porém foi significativo a progressão de doença em relação a crescimento tumoral e estado linfonodal nos pacientes com maior tempo de espera para avaliação do Mastologista.

Um estudo brasileiro prévio mostrou que a principal causa de morte em pacientes com câncer de mama é a progressão da doença devido a complicações decorrentes das metástases, seguido de eventos cardiovasculares (Alessio et al. 2015). Apesar do fato de o presente estudo não

tratar diretamente de causa morte ou sobrevida nas pacientes estudadas, tal fato pode ser observado indiretamente, uma vez que, dos óbitos registrados até a análise final desta coorte, ocorreram apenas em pacientes com doença avançada, em estágio IV, com metástases múltiplas ou pulmonares.

Os achados de escolaridade do nosso trabalho foram condizentes com outra coorte brasileira que comparou variáveis clínicas e sociodemográficas de pacientes em relação ao tempo gasto entre sintoma e tratamento, e observou-se que as mulheres com menor nível de escolaridade (até quatro anos de estudo) apresentaram um atraso significativamente maior nesse intervalo de tempo ($p=0,04$). Tempo este mais relevante quando se avaliava pacientes com estadiamento III e IV ($p=0,006$). (Barros et al. 2013)

As questões geográficas e socioeconômicas relatadas nesse estudo fogem ao ato médico, mas evidenciam uma deficiência governamental e cultural que deve atentar aos médicos assistentes tanto em unidades básicas quanto em centros secundários e terciários, visando maiores taxas de adesão ao tratamento, menores taxas de abandono e, assim, melhor abrangência da assistência às pacientes. Embora estudo brasileiro prévio não tenha mostrado relação com idade, etnia ou renda familiar (Barros et al. 2013).

Em nosso estudo, 49% das pacientes apresentaram algum tipo de evolução da neoplasia até a realização do primeiro tratamento. Atraso este ocorrido no processo de referenciamento ao mastologista. É justamente nesse cenário que advém a importância da avaliação antecipada do médico especialista, o que pode-se supor que teria, em muitos casos, impedido cirurgias multilantes, evitado invalidez permanente devido a linfadenectomia axilares extensas, suprimido algumas quimioterapias, viabilizado cirurgias oncoplásticas de menor morbidade ou de menor impacto na qualidade de vida destas pacientes.

Identificar os fatores que estão associados com variabilidade no tempo de demora poderia fornecer uma oportunidade para reduzir longas esperas para o diagnóstico e tratamento e, eventualmente, impactar positivamente no prognóstico para as mulheres com câncer de mama.

A sistematização de uma triagem de suspeição para pacientes com alteração (ANEXO 1) reduziria o tempo entre o agravo suspeito e o atendimento do mastologista, haja vista que esta foi a maior lacuna observada em nosso estudo. Por isso, é proposto uma categorização dos pacientes, de acordo com a suspeição, em vermelho, amarelo, verde e azul, semelhante aos modelos de risco para outros agravos em saúde como protocolos de emergências médicas. Pacientes classificados em VERMELHO, são aquelas com exame clínico ou de imagem de elevada suspeição (BI-RADS) e devem ser atendidas pelo mastologista prontamente ou em até 15 dias: Mamografia ou ultrassonografia com “BI-RADS 4” ou “5”; mama com inflamação do tipo “casca de laranja”; Biópsia que confirme câncer de mama; Inversão de mamilo recente; Descarga mamilar sanguinolenta ou em “água de carne”; Nódulos axilares/ linfonodo axilar aumentado; Retração na pele da mama; Úlcera na mama sem causa; Mastite após menopausa; Mastite/retração mamilar unilateral em Homem.

Os classificados em AMARELO apresentam alterações sugestivas de neoplasia e devem ser atendidas em até 30 dias: Mulher acima dos 40 anos com nódulo novo palpado no autoexame; Mulher com alteração/ descamação unilateral de mamilo recente; Mastite refratária a tratamento convencional; Mastite sem relação com amamentação; Descarga mamilar unilateral; Mulher com nódulo na mama com crescimento; Ultrassonografia com cisto complexo em crescimento; Mamografia ou Ultrassonografia com BIRADS 3 novo.

Pacientes VERDE apresentam alterações mamárias de conduta inerente ao mastologista, porém com baixa suspeição e devem ser reguladas/ programados sem urgência conforme ocorre normalmente: Mulher a partir de 40 anos com história familiar para câncer de mama; Mulher com teste genético de alto risco para câncer de mama; Mastite fistulizante ou recidivante fora de crise; Descarga mamilar bilateral incolor ou amarelo citrino; Dor nas mamas com reposição hormonal para menopausa; Nódulo benigno palpável que deseja ressecção; Mamas supranumerárias – mama acessória/axilar; Homem com ginecomastia.

Pacientes classificados como AZUL não apresentam suspeição para câncer de mama e devem ser conduzidos inicialmente pelo médico de família e

comunidade ou ginecologista e ser referenciado em caso de necessidade ou refratariedade do caso: Mulher jovem com dor nas mamas relacionada ao ciclo menstrual; Mulher com dor nas mamas relacionada ao uso de anticoncepcionais; mamografia ou Ultrassonografia com BIRADS 3 estável >2 anos; Mamografia ou Ultrassonografia com BIRADS 2 ou 1.

Tal classificação pode ser uma ferramenta fundamental para as tomadas de decisão na área da saúde, auxiliando os gestores, pois, a eficiência na aplicação dos recursos não se torna sinônimo de economia de verbas, mas sim a melhor alocação dos recursos disponíveis, levando-se em consideração segurança, eficácia e efetividade das intervenções avaliadas (Moraes et al).

Este estudo apresenta limitações em sua aplicabilidade e interpretação que são inerentes ao método, retrospectivo e de única instituição e pode apresentar viés de seleção; no entanto, acreditamos que os temas essenciais e os elementos medidos são aplicáveis a outros centros e que os resultados são consistentes com a literatura. Estudos adicionais devem ser realizados para melhor avaliar as variáveis aqui estudadas e preencher as lacunas deixadas.

5- CONCLUSÃO

O atual estudo apresenta as limitações inerentes ao método retrospectivo e de um único centro e novos estudos devem ser realizados para melhor elucidar suas falhas.

O intervalo entre atendimento do Mastologista e a terapia inicial foi de 2 meses incluindo-se exames diagnósticos, de estadiamento e pré-terapêuticos, quando indicados. O intervalo entre alteração suspeita de neoplasia e tratamento, teve como principal responsável pela demora uma lacuna entre o primeiro sintoma referido pela paciente ou alteração de rastreio e o atendimento médico especializado. Baixa escolaridade e moradia distante do local de tratamento foram fatores determinantes no estadiamento avançado e presença de doença metastática. A cirurgia conservadora foi o tratamento inicial da maioria das pacientes.

Conhecer as características das pacientes e os fatores que influenciam no atraso do diagnóstico e/ou tratamento é uma maneira de aprimorar a abordagem e, com isso, otimizar as chances de diagnóstico precoce.

Isso nos remete a melhores políticas de assistência primária e reestruturação da maneira em que as pacientes com lesões suspeitas têm acesso aos mastologistas, o que viabilizaria diagnósticos mais precoces, possibilitando tratamentos menos agressivos, cirurgias mais conservadoras e maiores chances de cura.

6- PERSPECTIVAS

Esperamos que o fluxograma criado a partir dos sinais e sintomas de maior relevância no câncer de mama sirva de bússola para os médicos em geral, profissionais de saúde e gestores. E contribua para maior agilidade na regulação das pacientes com suspeitas de neoplasia aos especialistas (Mastologistas).

Redução no tempo de espera acarretaria em diagnósticos em estágios mais precoces o que levaria a técnicas cirúrgicas menos invasivas e mutilantes com alto impacto na qualidade de vida, menores taxas de progressão de doença e possivelmente metástases e óbitos, bem como menores custos com o tratamento e previdência.

7- REFERÊNCIAS

ALESSIO BFV, Hatschbach SBB. Causes of death of the patients with breast cancer diagnosed and treated at the Erasto Gaertner Hospital from 1995 to 1999: retrospective study. Retirado de http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/Mas_v21n1_9-13.pdf

ALVES Soares Ferreira, Naidhia - Treatment delays among women with breast cancer in a low socio-economic status region in Brazil – BMC Women's Health Alves Soares Ferreira et al. BMC Women's Health (2017) 17:13 DOI 10.1186/s12905-016-0359-6

American Joint Committee on Cancer: Breast Cancer — Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition. Cancer Staging Manual. Retirado de: <https://www.wileyhealthlearning.com/acs.aspx>

Arn Migowski, inca - Diretrizes Nacionais para detecção precoce do câncer de mama. Retirado de: http://brasil.evipnet.org/wpcontent/uploads/2015/10/apresentacao_arn_migowski_2015-10-09.pdf.

AUTIER, Philippe et al - Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database – published online 2011 jul 28, Doi: 10.1136/bmj.d4411 BMJ

AYRAULT-PIAULY et at. Are disparities of waiting times for breast cancer care related to socio-economic factors? A regional population-based study (France) IJC - International Journal of Cancer - Int. J. Cancer: 139, 1983–1993 (2016) VC. 2016 UICC.

BARROS, A. Uemura, G. Soares de Macedo, FL. Interval for access to treatment for breast cancer in the Federal District, Brazil 2013 Rev Bras Ginecol Obstet. 2013; 35(10):458-63

Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde 2012 – Ministério da Saúde. ministeriodasaude.gov.br

CECILIO et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. Retirado de <https://doi.org/10.2147/BCTT.S50361> 2015

Censo IBGE - 2010, características da população brasileira, retirado de: http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/tabelas_pdf/tab3.pdf

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. Retirado de. <https://www.wileyhealthlearning.com/acs.aspx> (1687:(9472)365;2005)

ESS, S et al. Geographic variation in breast cancer care in Switzerland
Cancer Epidemiology 34 (2010) 116–121

FIOCRUZ – Cobertura de mamografia – PROADESSII – Fiocruz, 2013.
August 2, 2014. Retirado de <http://www.proadess.icict.fiocruz.br/index>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA –
estimativa 2016 do câncer no Brasil. Retirado de: inca.gov.br

International Agency for Research on Cancer, World Health Organization,
(WHO) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI - CancerBase No. 14 Edited
by Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J - IARC -
-. Retirado de: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Vol-Xi-2017>

JEMAL A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer
statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69–90.

LEE CH, Dershaw DD, Kopans D. Breast cancer screening with imaging:
recommendations from the Society of Breast Imaging and ACR on the use of
mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the
detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol. 2010;7:18-27

LIEDERBACH, Erik Wait Time from Suspicion to Surgery for Breast
Cancer in Manitoba. Retirado de: <http://link.springer.com/article/10.1245/s10434-014-4086-7> /2016

MACGREGOR, Mariana Chavez et al - Delayed initiation of adjuvant
chemotherapy among patients with breast Cancer - March 2016. JAMA Oncol,
doi:10.1001/jamaoncol.2015.3856

MAGED NASHED, et al. Wait Time from Suspicion to Surgery for Breast
Cancer in Manitoba. 2016 DOI: 10.7759/cureus.680 retirado de: <http://www.cureus.com/articles/4237-wait-time-from-suspicion-to-surgery-for-breast-cancer-in-manitoba>

Ministerio da Saúde - Resolução CIB ES 014/2015 - Linha de cuidados
em oncologia – Governo do Estado do Espírito Santo – Nucleo Especial de
Atencao Especializada. Retirado de: <http://saude.es.gov.br/Media/sesa/Consulta%20Pública/Rede%20Cuidar/PLANO%20DE%20ATENÇÃO%20ONCOLOGICA%20versão%20final.pdf>

MORAES, Edilaine et al. Conceitos introdutórios de economia da saúde e
o impacto social do abuso de álcool. Rev. Bras. Psiquiatr. [online]. vol.28, n.4,
p.321-325, 2006.

NCCN Comprehensive Network Cancer national 2018.1 retirado de:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf

OLIVIOTTO IA, Influence of Delay to Diagnosis on Prognostic Indicators of Screen-Detected Breast Carcinoma – 2002 Volume 94 / Number 8 American Cancer Society

Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer de mama - Recomendações para gestores estaduais e municipais. 2009 retirado de: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parametros_rastreamento_cancer_mama.pdf

PLOTOGEA et al. Clinical and prognostic factors associated with diagnostic wait times by breast cancer detection method Springer Plus 2014, 3:125. Retirado de <http://www.springerplus.com/content/3/1/125>

PORTARIA Nº 1.253, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2013. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Retirado de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1253_12_11_2013.html.

Portaria numero 1.220, de 3 de Junho de 2014. Art. 3o – Ministério da Saúde.

RACZ J.M. et al. Improving patient ow and timeliness in the diagnosis and management of breast abnormalities: the impact of a rapid diagnostic unit Curr Oncol. 2016 June;23(3): e260-e265 retirado de: www.current-oncology.com

RICHARDS MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. Lancet. 1999;353:1119 – 1126. 1999.

SIMON SD, Bines J, Barrios CH, et al. Clinical characteristics and outcome of treatment of Brazilian women with breast cancer treated at public and private institutions – the AMAZONE project of the Brazilian breast cancer study group (GBECAM). Abstracts of the 2009 CTSC- AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9–13, 2009; San Antonio, TX. Suppl to volume 69, Issue 24 of Cancer Research.

SISREG – protocolo para o regulador. Protocolo Clínico de critérios para regulação de vagas ambulatoriais. 2015. Secretaria municipal de saúde Rio de Janeiro

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. Radiol Bras vol.45 no.6 São Paulo Oct./Dec. 2012. Retirado de: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842012000600009>

WICKRE, M. Relationship between Nottingham Grade and other histopathologic characteristics and the time to diagnosis of bone metastases from breast cancer: Observations from a single institution. Ann Oncol (2017). Retirado de: <http://doi.org.oiolo.sci-hub.cc/10.1093/annonc/mdx141.004>

YU, Huang et al. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and metaanalysis –J. clin Oncol, 13:240;2013.BMC. retirado de: PubMedArticle.

Anexo 1: fluxograma de risco para Neoplasia de Mama

Encaminhamento para avaliação do **Mastologista**

Nome: _____
 Idade: _____

TRIAGEM DE RISCO PARA CASOS SUSPEITOS:

<p>() VERMELHO Muito urgente</p>	<p>() Mamografia ou ultrassonografia com "BIRADS 5" () Mama com inflamação do tipo "casca de laranja" () Mamografia ou Ultrassonografia com "BIRADS 4" () Biópsia que confirme câncer de mama () Inversão de mamilo recente () Descarga mamilar sanguinolenta ou em "água de carne" () Nódulos axilares/ linfonodo axilar aumentado () Retração na pele da mama () Úlcera na mama sem causa () Mastite após menopausa () Mastite/ retração mamilar unilateral em Homem</p>
<p>() AMARELO Urgente - 30 dias</p>	<p>() Mulher > 40 anos com nódulo novo palpado no auto exame () Mulher com alteração/ descamação unilateral de mamilo recente () Mastite refratária a tratamento convencional () Mastite sem relação com amamentação () Descarga mamilar unilateral () Mulher com nódulo na mama com crescimento () Ultrassonografia com cisto complexo em crescimento () Mamografia ou Ultrassonografia com BIRADS 3 novo</p>
<p>() VERDE Não urgente</p>	<p>() Mulher a partir de 40 anos com história familiar para câncer de mama () Mulher com teste genético de alto risco para câncer de mama () Mastite fistulizante ou recidivante fora de crise () Descarga mamilar bilateral incolor ou amarelo citrino () Dor nas mamas com reposição hormonal para menopausa () Nódulo benigno palpável que deseja ressecção () Mamas supranumerárias – mama acessória/axilar () Homem com ginecomastia</p>
<p>() AZUL</p>	<p>() Mulher jovem com dor nas mamas relacionada ao ciclo menstrual () Mulher com dor nas mamas relacionada ao uso de anticoncepcionais () mamografia ou Ultrassonografia com BIRADS 3 estável >2 anos () Mamografia ou Ultrassonografia com BIRADS 2 ou 1 () outros (_____)</p>

 Unidade Responsável

Anexo 2: Estadiamento TNM clínico e patológico AJCC 2017

Tx	Tumor não pode ser avaliado
T0	Sem evidencia de tumor primário
Tis	Carcinoma Ductal <i>in situ</i> (CDIS)
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo isolada, sem tumor invasivo associado
T1	Tumor ≤ 20mm
- T1mi	Tumor ≤ 1mm
- T1a	Tumor >1mm e ≤5mm
- T1b	Tumor >5mm mas ≤ 10mm
- T1c	Tumor > 10mm mas ≤ 20mm
T2	Tumor > 20mm e ≤ 50mm
T3	Tumor maior que 50mm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e / ou para a pele (ulcerações ou nódulos macroscópicos); A invasão da derme por si só não se qualifica como T4
- T4a	Extensão para a parede torácica; Exceto invasão/ adesão ao músculo peitoral
- T4b	Ulceracao e / ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e / ou edema (incluindo peau d'orange) da pele que não atende aos critérios de carcinoma inflamatório
- T4c	T4a e T4b somados
- T4d	Carcinoma inflamatório
cNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (remoção prévia)
cN0	Sem metástase linfonodal ao exame clínico
cN1	Metástases para nódulos linfáticos axilares móveis ipsilaterais nível I e II
cN2	Metástases em linfonodos axilares ipsilaterais nível I e II que são clinicamente fixos ou confluentes; Ou nos linfonodos mamários internos ipsilaterais sem metástases nos linfonodos axilares.
- cN2a	Metástase em linfonodos axilares ipsilaterais, nível I e II fixos um ao outro (em camadas) ou a outras estruturas.
- cN2b	Metástases apenas nos linfonodos mamários internos ipsilaterais sem metástases nos linfonodos axilares
cN3	Metástase infraclavicular ipsilateral (nível III axilar) com ou sem envolvimento dos linfonodos axilares nível I e II; Ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais com metástases axilares de nível I e II; Ou metástases supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento axilar ou do linfonodo mamário interno
- cN3a	Metástase para linfonodos infraclavicular ipsilaterais
- cN3b	Metástase ipsilateral para linfonodos da mama interna e axilares
- cN3c	Metástase para linfonodos supraclavicular
pNx	Linfonodos não podem ser avaliados (remoção prévia ou não enviados a patologia)
pN0	Sem metástase linfonodal ou apenas células tumorais isoladas (CTI)
- pN0(i+)	Apenas CTI (aglomerados celular <0.2mm)
-pN0 (mol+)	Achados positivos em PCR, sem CTI
PN1	Micrometástases ou metástases em 1-3 linfonodos axilares; e/ou linfonodos mamários internos clinicamente negativos com micro ou macrometástases por biópsia de linfonodo sentinela
- pN1mi	Micrometástase (± 200 células, >que 0.2mm e < 2mm)
- pN1a	Metástase em 1-3 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase >2mm
- pN1b	Metástase ipsilateral em linfonodo mamário interno (exceto CTI)
- pN1C	pN1a e pN1b combinados
pN2	Metástases em 4-9 linfonodos axilares; ou ganglios linfáticos mamários internos ipsilaterais positivos por imagem na ausência de metástases dos linfonodos axilares
- pN2a	Metástase em 4-9 linfonods axilares (pelo menos um depósito de tumor >2mm)

- pN2b Metástases em linfonodos mamários internos clinicamente detectados com ou sem confirmação microscópica; com linfonodos axilares patologicamente negativos
- pN3 Metástase em 10 ou mais linfonodos, ou em linfonodo infraclavicular (nível III) ou supraclavicular ipsilateral, ou em mais de 3 linfonodos axilares e micro ou macrometástases por biópsia de linfonodo sentinela clinicamente negativa em linfonodos mamários internos ipsilaterais;
- pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um depósito tumoral > 2,0 mm);
Ou metástases aos linfonodos infraclaviculares (nível III)
- pN3b pN1a ou pN2a na presença de cN2b (linfonodos mamários internos positivos por imagem);
Ou pN2a na presença de pN1b
- pN3c Metástase em linfonodos supraclavicular ipsilateral
- M0 Sem evidência de metástase clínica ou radiológica de metástase a distância
- cM0(i+) Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância na presença de células tumorais e nem depósitos < 0,2 mm detectado microscopicamente ou usando técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea ou outro tecido ganglionar não regional em um paciente sem sintomas ou sinais de metástases
- M1 Metástases distantes detectadas por meios clínicos e radiográficos e / ou metástases histologicamente comprovadas >0,2 mm (pM)

Anexo 3: Grupos de prognósticos do câncer de mama TNM AJCC 2017

Estagio	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	T1	0	0
IB	T0	N1(mi)	M0
	T11	N1(mi)	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Anexo 4: Conflito de interesse

A autora declara não apresentar nenhum conflito de interesse.

Anexo 5: Nota bibliográfica de Tatiany Lopes Lessa

Data	Evento
1988	Nascimento
Jun 2006 a Jun 2012	Curso de Medicina, UGF, Rio de Janeiro, RJ
Jul 2010 a Dez 2013	Grupo de Pesquisa “Urologia Reconstructora” Universidade Estadual do Rio de Janeiro – HUPE UERJ - filiado ao CNPq.
Jul 2011 a Jul2012	Aprovada em Processo seletivo pelo Centro de Integração Empresa-Escola, CIEE, Brasil, para estágio em Terapia intensiva no Hospital Oeste D’Or.
06 de Jun 2012	Graduação em Medicina, UGF-RJ
Fev 2014 a Fev 2016	Residência Médica em Cirurgia Geral, HUB-UNB, Brasília DF.
Fev 2016 a Fev 2018	Residência Médica em Mastologia, UFES, Vitória, ES

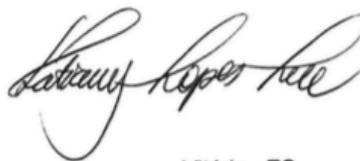
Anexo 6: Termo de dispensa de TCLE

AO COMITÊ DE ÉTICA NA PESQUISA (CEP)

DOCUMENTO DE DISPENSA DE
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Intervalo entre suspeita entre suspeita e tratamento nas pacientes com neoplasia de mama atendidas no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – HUCAM UFES", com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa observacional e retrospectiva com uso de banco de dados do serviço de Mastologia e revisão de prontuários.
2. Em alguns dos casos, os pacientes já vieram a óbito.
3. Pacientes e familiares não serão contactados nem pessoalmente nem por meios eletrônicos, não havendo, assim, contato entre a pesquisadora e os mesmos.
4. Os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos, além do caráter da pesquisa estritamente retrospectivo.



Vitória –ES

07/12/2017

Anexo 7: Termo de Confidencialidade

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE PARA PROJETO DE PESQUISA

Eu, TATIANY LOPES LESSA, Brasileira, médica, portadora do CRM ES 13964, documento de identidade MG 14841401, CPF 08979619600, casada, residente inscrita no programa de residência médica de MASTOLOGIA, residente a rua Lúcio Bacelar, número 16, apartamento 601, Praia da Costa, Vila Velha.

Neste ato represento e afirmo compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado **“Intervalo entre a suspeita e a terapia inicial nas pacientes com neoplasia de mama atendidas no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – HUCAM UFES”**, a que tiver acesso nas dependências deste.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:



Tatiany Lopes Lessa

Vitória ES 07/12/2017

Anexo 8: Formulário de autorização para pesquisa no HUCAM

FORMULÁRIO PARA AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA NO HUCAM		
Título do Projeto: Intervalo entre suspeita e terapia inicial nas pacientes com neoplasia de mama atendidas no Hospital Universitario Cassiano Antônio de Moraes - HUCAM UFES		
Classificação da Pesquisa: Pesquisa Academica		
Responsável pelo Projeto na Instituição: Carolina Loyola Prest Ferrugini		
Pesquisador Principal: Tatiany Lopes Lessa		
Link do Currículo Lattes: http://lattes.cnpq.br/5366466804935593		E-mail do Responsável na Inst.: carolinaloyolaprest@yahoo.com.br
Programa de Pós-Graduação(Se Pertinente): Residencia médica em Mastologia		
Tipo de Participação: Instituição Responsável	Número de Participantes.: 184	Estudo Multicêntrico: Não
INFORMAÇÕES FINANCEIRAS		
Tipo de Fomento: Nenhum		Recursos em Capital Aplicados no Hospital: R\$
Recursos em Custeio Aplicados no Hospital: R\$		Recursos em Bolsas: R\$
Financiador(es):		
Ano de Início do Projeto: 02/2018	Ano de Enc.: 02/2018	Instituições Participantes: Hospital Universitario Cassiano Antonio de Moraes
Área de Conhecimento: Ciências da Saúde		Natureza da Pesquisa: Saúde Coletiva
Tipo de Pesquisa: Sistema de Saúde, Planejamento e Gestão de Políticas, Programas e Serviços de Saúde		
Setor de Aplicação dos Resultados da Pesquisa: Gestão e Planejamento em Saúde		
Agravo em Saúde em Investigação: Neoplasias		
Tipo(s) de Tecnologia(s) em Investigação: Sistemas Organizacionais e de Gestão		Natureza de Aplicação da Tecnologia em Investigação: Diagnósticos

Dra. Nelde Tosato Boldrin
Ginecologia / Obstetria
CRM - ES-4855

Autorizador do Projeto no HUCAM

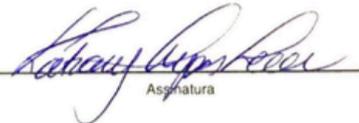
(Assinatura e Carimbo do Responsável pelo Setor/Serviço em que será realizado o estudo)

Data: 02/12/17

Dr. Guilherme Crespo
Chefe do Setor de Gestão de
Pesquisa e Inovação Tecnológica
HUCAM/UFES/IBSERH
Assidência GEP

Data: 02/12/17

Anexo 9: Aprovação comitê de ética em pesquisa

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: O INTERVALO ENTRE SUSPEITA E TERAPIA INICIAL NAS PACIENTES COM NEOPLASIA DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITARIO CASSIANO ANTONIO DE MORAES e HUCAM UFES			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 184			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: TATIANY LOPES LESSA			
6. CPF: 089.796.196-00	7. Endereço (Rua, n.º): LUCIO BACELAR PRAIA DA COSTA 16/601 VILA VELHA ESPIRITO SANTO 29101030		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 27999049810	10. Outro Telefone:	11. Email: tatiannylessamastologia@gmail.com
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>07</u> / <u>12</u> / <u>2017</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Hospital Universitario Cassiano Antônio de Moraes	13. CNPJ: 32.479.164/0001-30	14. Unidade/Órgão:	
15. Telefone: (27) 3335-7130	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Luiz Alberto Sobral Y. Junior</u>	_____		
Cargo/Função: <u>superintendente</u>	_____		
Data: <u>07</u> / <u>12</u> / <u>2017</u>	 Prof. Luiz Alberto Sobral Y. Junior Superintendente HUCAM/UFES/EBSERH		
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			