



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
DEPARTAMENTO DO CURSO DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**EFICÁCIA DE INIBIDORES DE CDK'S NA SOBREVIDA LIVRE DE
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
AVANÇADO RH+/HER2-: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

WANESSA CÂNDIDA DE PAULA

**PARNAÍBA-PI
2023**

WANESSA CÂNDIDA DE PAULA

**EFICÁCIA DE INIBIDORES DE CDK'S NA SOBREVIDA LIVRE DE
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
AVANÇADO RH+/HER2-: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso de
Bacharelado em Medicina pela
Universidade Federal do Delta do
Parnaíba.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Franciele Basso
Fernandes Silva

PARNAÍBA-PI

2023

Dedico esse trabalho aos meus pais, Antônio e Adarci (in memoriam), peças fundamentais para a construção do que sou hoje. Também àqueles que acreditaram que um dia eu realizaria esse grande sonho da minha vida. Vocês fazem parte dessa caminhada!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiro a Deus, por sua presença constante na minha vida. Sua mão poderosa me conduz a lugares altos, experimentando singelamente do seu amor.

Agradecer aos meus pais que desde pequena, me incentivaram a estudar, embora não tivessem estudo, pegaram na minha mãozinha e me levaram à escola. Aos meus familiares (Kátia, Sônia, Nilma), meu profundo sentimento de gratidão.

Agradecer ao antigo Curso CDF, COLÉGIO PROTÁGORAS (na figura do professor Permínio), antigo CURSO TRÍVIA (na figura do querido professor Adriano Alves), ao COPE (nas figuras do professor Gilberto e Pullig), ao Curso Olimpo (na figura do professor Bernadelli), e ao professor Cristiano Vinícius.

Aos meus amigos: Fernanda Alves, Patrícia Guimarães, Tatiany Guimarães, Flávia Guimarães, Jaldete, Pedro Paulo, Chaenna, Alessandra, Citrya Jaqueline, Aurélio Resende, Maria Inês Resplande, Amanda Babinski, Katyane Mezzomo, Joseane, Maria, Consuela, Big Family, Maely Oliveira, Érica Mendes, Renata Beltrão, Alline Hickerman, Sônia, Michele, Sarah Cristina, Carmem Seltz, Martha Regina, Érica Pinheiro, Raynna Viriato, e tantos outros que me ajudaram na realização dessa conquista (com apoio moral e financeiro). Sem vocês não teria sido possível chegar até aqui!

À minha querida Dra. Ilvanete Beltrão, por ter me carregado para além do coração, me apoiando como jamais eu ousaria imaginar, que alguém apoiaria.

Agradecer ao Sr. Milton (primo da minha mãe) por toda a ajuda recebida, por ter um coração segundo o coração de Jesus.

Ao meu grupo de amigas da oração Mulheres Virtuosas (Ilana, Érica, Consuela, Dona Edna, Dona Maninha, Maely, Loide, Laryssa, Carla Íris, Karoline, Juliene, Amanda, Adriana, Luana, Dona Sandra, Maristela, Loide, Marjorie, que no momento da enfermidade, fizeram o que somente minha mãe faria. Eu não estive sozinha, na segunda batalha contra o câncer.

Aos meus professores: Franciele Basso, Thiago Almendra, Caroline Silveira, Nereu Bastos, Sabrina Vergani, Belisa, Osmar, Leonardo, Delano, Ludmilla, Ana Jérсия, Fernando. Preceptores do internato: Dra. Sabrina, Dra. Brisa, Dra. Wanessa, Dra. Ana Paula, Dra. Carine, Dra. Mariana, Dra. Roseana, Dr. Breno, Dr. Paulo, e tantos outros que não caberiam aqui!

Àqueles que foram minha família por aqui: Sílvia Oliveira, Gustavo Coimbra, Pedro e Clara. Levarei vocês no coração!

Não poderia deixar de agradecer aos meus amigos, Argeu e Doriana, por toda consideração e parceria.

Ao meu grupo de internato (sexteto: Daniela Mass, Amanda Torres, Rayssa Iandaiala, Paulo Florêncio, Alba Angélica), obrigada por termos nos apoiado, seguido juntos até o fim. Deus esteja sempre com vocês.

Às escolas: Premedicina (nas figuras do professor Quixaba, professora Ivanilda, Ana Laura e Marina; Colégio Dez (nas figuras da professora Rossana e Ana Sávia); Centro Educacional Contexto (nas figuras do Dr. Fernando Cascio e da querida Luciana Barros); Síntese Educacional (nas figuras da professora Yone, professora Kedma); Curso R5 (nas figuras dos amigos: Wolney e Gescyla); SESI (amigos do peito) ; IEMMA; Curso Tamandaré, lugares por onde tive a oportunidade de trabalhar como professora de Espanhol e Português.

Enfim, sei que não caberia por aqui, todas as pessoas que me ajudaram na concretização desse sonho. Sem dúvida alguma, um dos maiores sonhos da minha vida. Me lembro como se fosse ontem, as orações de joelho no chão do meu quarto em Goiânia. Das vezes que ficava sem dormir, pensando na minha aprovação. Nada foi fácil, nada tem sido fácil. Mas a certeza de estar no caminho certo, me faz prosseguir. E sei que até aqui, Ele me ajudou. Colocando pessoas para trilhar ao meu lado, me fazendo ser eternamente grata e muito amada.

“Só vai conseguir cuidar do sofrimento de alguém quem aprendeu a acolher a própria sombra e deixá-la de lado quando a dor do outro for mais urgente.”

Ana Michelle Soares

RESUMO

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer mais prevalente e a segunda causa com maior número de mortes em mulheres. O subtipo RH positivo e HER2 negativo é o mais comum, correspondendo a cerca de 70% dos casos diagnosticados. Uma via crítica nesses tipos de neoplasia é a via das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), as quais possuem aspecto regulador dentro da divisão celular, especialmente as enzimas CDK 4/6. Desta forma, foram criados medicamentos que inibem esta rota, os quais aparecem com bons resultados na sobrevida da doença metastática. Sendo assim, o objetivo do estudo foi determinar a eficácia do tratamento por inibidores de CDKs na sobrevida livre de progressão de doença de pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada a partir das normativas do guideline PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Dentre os 2871 estudos identificados através dos descritores nas bases de dados utilizadas, 8 foram incluídos na amostra final do estudo depois da análise pelos critérios de inclusão e exclusão. Como resultado, 4 demonstraram que a terapia com um inibidor de CDK apresentaram maiores taxas de sobrevida livre de progressão da doença em comparação com placebo, 2 trabalhos evidenciaram que não houveram diferença estatística entre os grupos e outros 2 não fizeram análise comparativa, embora tenham apresentado uma taxa de sobrevida maior que apresentada com outros tipos de tratamento. O inibidor de CDK utilizado em 7 dos 8 estudos foi o palbociclibe e não foram evidenciados eventos adversos graves que questionassem a relação risco-benefício da classe. Vale ressaltar que o Ministério da Saúde do Brasil já recomenda a utilização desses medicamentos para mulheres com câncer de mama avançado. Conclui-se, portanto, que a classe é eficaz para o objetivo atribuídos e que podem ser utilizados com segurança no público, proporcionando maiores taxas de sobrevida livre de progressão de doença.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Proteínas Inibidoras de Quinase Dependente de Ciclina. Intervalo Livre de Progressão

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most prevalent type of cancer and the second leading cause of death in women. The RH positive and HER2 negative subtype is the most common, corresponding to about 70% of diagnosed cases. A critical pathway in these types of neoplasia is the cyclin-dependent kinases (CDKs) pathway, which have a regulatory aspect within cell division, especially the CDK 4/6 enzymes. In this way, drugs were created that inhibit this route, which appear with good results in the survival of the metastatic disease. Therefore, the aim of the study was to determine the effectiveness of treatment with CDK inhibitors on progression-free survival and overall survival of patients with RH+/HER2- metastatic breast cancer. This is a systematic review of the literature based on the norms of the PRISMA guideline (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Among the 2871 studies identified through the descriptors in the databases used, 8 were included in the final sample of the study after analysis by the inclusion and exclusion criteria. As a result, 4 studies showed that therapy with a CDK inhibitor showed higher rates of disease progression-free survival compared to placebo, 2 studies showed that there was no statistical difference between groups and another 2 did not perform a comparative analysis, although they did show a higher survival rate than with other types of treatment. The CDK inhibitor used in 7 of the 8 studies was palbociclib and there were no serious adverse events that would question the risk-benefit ratio of the class. It is noteworthy that the Brazilian Ministry of Health already recommends the use of these drugs for women with advanced breast cancer. It is concluded, therefore, that the class is effective for the purpose assigned and that it can be used safely in the public, providing higher rates of disease progression-free survival.

Keywords: Breast Neoplasms. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Proteins. Progression-Free Survival.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
4 MÉTODOS	12
4.1 TIPO DE ESTUDO	12
4.2 PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS	12
5. RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	38
CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer mais prevalente e a segunda causa com maior número de mortes em mulheres, com exceção do câncer de pele. Houveram muitos avanços nos últimos tempos na prevenção, diagnóstico e tratamento da neoplasia, porém o câncer de mama metastático (CMM) ainda continua sendo um desafio, pois depende de muitos fatores, como extensão e local da metástase, sua histopatologia e o perfil molecular do tumor (PIEZZO et al., 2020). No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer estima-se que no ano de 2022 ocorrerão 66.280 novos casos de câncer. Essa estimativa corresponde a uma taxa ajustada de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2019).

A classificação do CM pode ser atribuída de algumas formas, como de acordo com o tipo, grau histológico tumoral, subtipo molecular intrínseco ou também pela proliferação e ciclo celular. Além da importância da classificação dos tumores para o prognóstico da doença, ela também é importante também para a seleção do tratamento adequado ao paciente. No que concerne o tratamento medicamentoso saber o perfil molecular auxilia na escolha do fármaco, visto os seus mecanismos de ação e alvo terapêutico que poderão ser utilizados (MOLLON et al., 2020).

O CM é uma doença heterogênea que pode ser classificada de acordo com a expressão de diferentes receptores e moléculas. No estudo de Li et al. (2019), os autores demonstram a importância da avaliação da expressão de marcadores moleculares, como os receptores de hormonais (RH) e os receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 na escolha do tratamento (HER2). O subtipo molecular do CM RH positivo (RH+) e HER2 negativo (HER2-) é o mais comum, correspondendo a cerca de 70% dos casos diagnosticados.

Uma marca importante nesses tipos de neoplasia é a proliferação celular descontrolada. Uma via crítica dentro desse processo é a das quinases dependentes de ciclinas (CDKs), as quais possuem aspecto regulador dentro da divisão celular, especialmente as enzimas CDK 4/6. As enzimas promovem a hiperfosforilação das proteínas tumorais, inativando a função inibitória do seu crescimento e desacoplando-a dos seus fatores de transcrição E2F. Em termos práticos, a via faz com que haja a progressão da fase G1 para a fase S, dentro do ciclo celular (HARBECK et al., 2021; PRESTI; QUAQUARINI, 2019).

As terapias baseadas no mecanismo de ação endócrino são as mais escolhidas para os pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2-. Atualmente, existem algumas opções de medicamentos com esse mecanismo de ação disponíveis no mercado, como as combinações com agentes direcionados, os mais recentes inibidores de mTOR e PI3K e também os inibidores de CDK 4/6, os quais aparecem com bons resultados na sobrevida da doença (RUGO et al., 2020).

Os inibidores de quinase dependente de ciclina (CDKs) são uma classe de medicamentos que têm mostrado promissora na melhora da sobrevida livre de progressão de doença em pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-. Estes medicamentos atuam inibindo as enzimas CDK4 e CDK6, que estão envolvidas na regulação do ciclo celular e na proliferação das células cancerígenas (FINN et al., 2015).

Os resultados sobre a eficácia dos inibidores de CDKs no tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2- ainda são controversos. Enquanto alguns estudos demonstram uma melhora significativa na sobrevida livre de progressão de doença com o uso desses medicamentos (FINN et al., 2016), outros não encontram benefícios (TRIPATHY et al., 2018). Portanto, é importante realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia dos inibidores de CDKs no tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2-.

Neste intuito, o objetivo desta revisão sistemática é sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia dos inibidores de CDKs na sobrevida livre de progressão de doença em pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-. Ademais, a revisão pretende também fornecer uma visão geral dos inibidores de CDKs, sobre possíveis efeitos colaterais e sobre a eficácia dos medicamentos nesta população de pacientes, tudo isso com o intuito de orientar as decisões clínicas futuras sobre a utilização dessa forma terapêutica.

2. MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa descritiva classificada como revisão sistemática da literatura, a qual permite construir o ordenamento de estudos extraindo a partir deles conhecimentos científicos sobre determinada temática. A revisão sistemática é uma síntese minuciosa de todas as pesquisas que envolvem com uma questão específica. A pesquisa que envolve uma revisão sistemática pode ser sobre causa, diagnóstico, prognóstico. No entanto, frequentemente, a pesquisa possui ênfase sobre a eficácia de uma intervenção para a resolução deste. O presente estudo seguirá as normativas do *guideline* PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (MOHER et a., 2009)

2.2 PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS

Para a realização da pesquisa, seguiram-se as seguintes seis etapas adaptadas: 1 Identificação do tema de pesquisa e das palavras-chave; 2-Busca na literatura/ estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3- definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; 4- avaliação dos estudos/análise crítica dos estudos selecionados; 5- interpretação dos resultados; 6- apresentação da revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

2.2.1 Identificação do tema de pesquisa e das palavras-chave

Na primeira etapa, elaborou-se o tema da pesquisa a partir da seguinte questão norteadora: “Qual a eficácia dos inibidores de CDKs na sobrevida livre de câncer de mama RH+?”. É imprescindível salientar que a definição de forma precisa da questão norteadora contribui para uma eficiente identificação dos descritores e para uma análise adequada dos estudos (BROOME, 2000).

Dessa maneira, foram utilizados três descritores buscados dentro da plataforma de descritores em saúde Decs/Mesh, utilizando-se as terminologias disponíveis na língua inglesa: “Breast Neoplasms”, “Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Proteins”, “Progression-Free Survival”. O operador booleano que foi utilizado para restringir a pesquisa aos estudos que, de fato, correspondiam a temática da revisão é o “AND”.

2.2.2 Busca na Literatura/ Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos

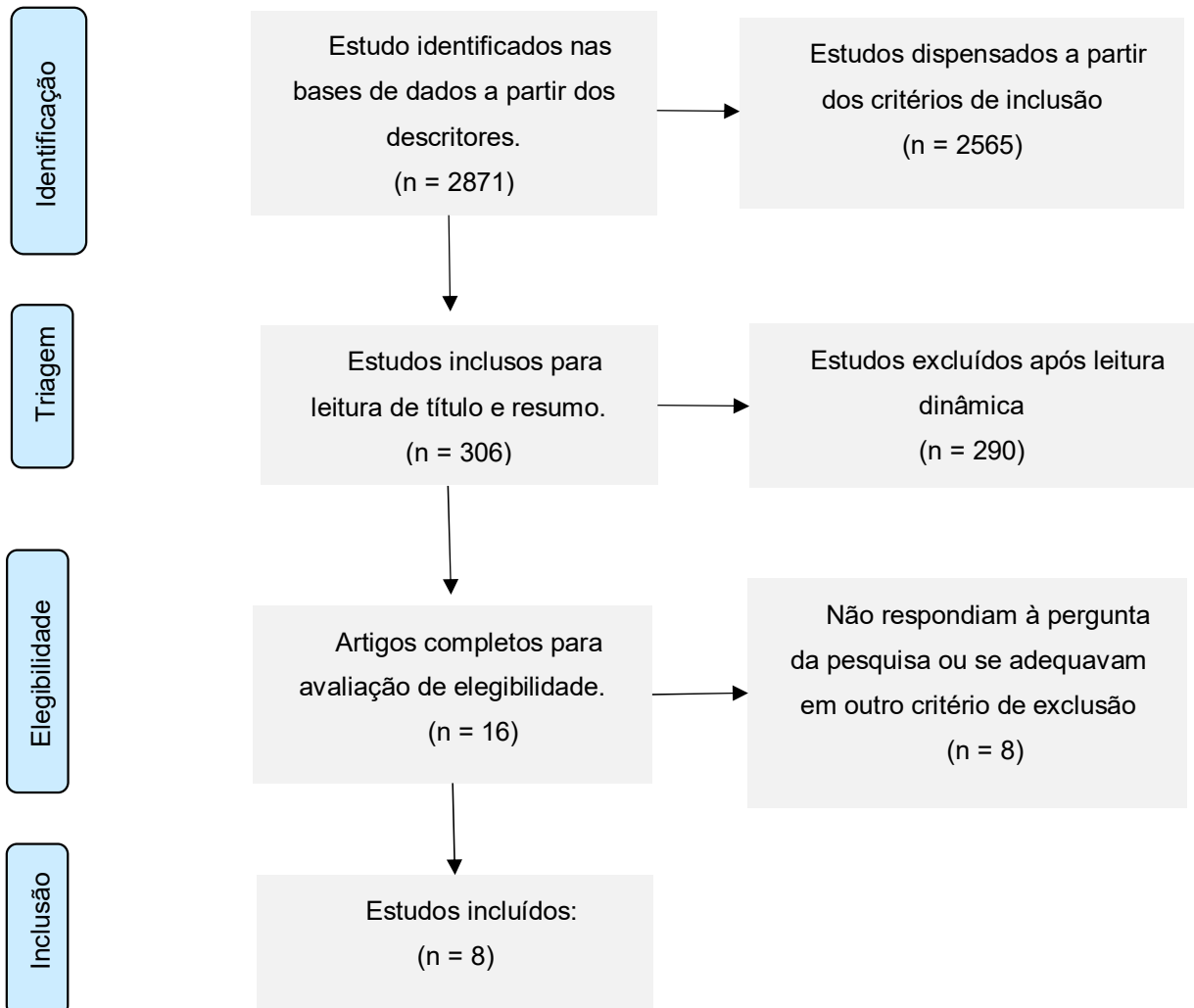
Na segunda etapa, foi realizada a busca na literatura pelos estudos, selecionando-os de forma exaustiva. As bases de dados que serão utilizadas são: PubMed; Science Direct; Cochrane Library. Após identificação inicial, e excluídos os estudos em duplicidade, a triagem foi realizada por um único revisor que avaliou título e resumo de todos os artigos. Foi realizada, ainda, uma checagem manual das referências nos artigos para inclusão de estudos adicionais. A recomendação que será utilizada para delimitação do intervalo de tempo para busca dos estudos é o citado por Prodanov e Freitas (2013), o qual os autores indicam apenas estudos dos últimos 10 anos.

A partir dos estudos inclusos na pesquisa, serão excluídos os seguintes tipos de trabalho: Artigos de Revisão, Relatos de casos, Relatos de experiência, Relatórios, Notas técnicas, Teses e Dissertações. Posteriormente, será realizada uma leitura flutuante dos artigos através de informações extraídas do título e resumo, a qual permitiu avaliar se os estudos estavam relacionados ao tema da pesquisa e, assim, excluir aqueles que não respondiam aos objetivos do trabalho, não retratavam a temática em questão ou eram irrelevantes para a pesquisa (SOBRAL; CAMPOS, 2012).

Por fim, após uma análise crítica sobre cada estudo, serão excluídos os trabalhos que não responderam à pergunta da pesquisa em sua essência, restando as pesquisas que compuseram a amostra final do quadro de resultados desta pesquisa. A escolha dos estudos através das bases de dados terão o objetivo de ser a mais minuciosa possível, levando em consideração que a seleção rigorosa colabora para uma representatividade concisa e está diretamente interligada na qualidade e confiabilidade da amostragem final (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Primariamente foram encontrados 2871 estudos através dos descritores nas bases de dados utilizadas, sendo incluídos destes apenas 306 artigos a partir dos critérios de inclusão e exclusão. Após leitura flutuante de título e resumo restaram 16 artigos que se adequavam ao tema.

Por fim, após uma análise crítica por meio da leitura integral de todos esses trabalhos, obteve-se uma amostra final para revisão integrativa de 8 artigos, onde foram coletadas as informações que compuseram os resultados da revisão. O fluxograma abaixo demonstra o passo a passo descrito na busca dos trabalhos.

Fluxograma 1 - Processo de Seleção dos Artigos para a Revisão de Literatura.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2022

2.2.3 Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos

A terceira etapa serão definidas quais informações serão extraídas dos estudos finais selecionados. Em relação à utilização de instrumentos na construção da revisão integrativa, SOUZA, SILVA E CARVALHO (2010) retratam a necessidade da aplicação de técnicas para sumarizar conteúdos e informações importantes, assim, é imprescindível a utilização de quadros com o intuito de simplificar, resumir e organizar os resultados da pesquisa a fim de explicar em uma fácil leitura as informações extraídas, como é o caso do instrumento utilizado nesta pesquisa.

2.2.4 Avaliação dos estudos/Análise crítica dos estudos selecionados

A quarta etapa corresponderá à análise dos estudos organizados na etapa anterior. Será realizada uma leitura integral de todos os estudos selecionados, haja vista ser imprescindível a análise critérios dos conteúdos da amostra final da pesquisa. Visando facilitar esse processo, será realizado um quadro para sumarizar e correlacionar os conteúdos de cada estudo. A utilização de tabelas, gráficos ou quadros com o intuito de comparação entre estudos proporciona uma melhor visualização e apresentação dos resultados encontrados, facilitando a discussão da pesquisa. (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

2.2.5 Interpretação dos resultados

A quinta etapa consistirá na interpretação e discussão dos resultados encontrados na etapa anterior (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Nessa etapa, pode ser feita a comparação entre as informações obtidas na pesquisa com outros estudos e recomendações dispostos na literatura. A partir daí, percebe-se tanto as contribuições da pesquisa para a prática e próximas pesquisas quanto também as fragilidades metodológicas envolvendo o estudo. Tendo em vista uma melhor compreensão das informações discutidas, esta etapa foi feita de forma descritiva.

2.2.6 Apresentação da revisão

Na sexta e última etapa, a pesquisa é concluída através da apresentação da revisão da literatura, incluindo o resumo e a descrição detalhada das evidências disponíveis. Nesta etapa, também será possível fazer a comparação entre os estudos analisados anteriormente, sendo possível trazer conclusões importantes sobre os dados da pesquisa. (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

5. RESULTADOS

A amostra final de resultados da revisão foi composta por 8 artigos. No Quadro 1, estão dispostos as principais informações sobre os artigos selecionados, como os autores, ano de publicação, título do trabalho, objetivo principal, local do estudo e revista a qual foi publicado. Todos os objetivos dos estudos incluídos na revisão responderam a questão de pesquisa proposta e foram publicados em revistas reconhecidas mundialmente e com alto fator de impacto.

Quadro 1 - Metadados dos estudos selecionados para amostra final da revisão

Autores (ano de publicação)	Título do trabalho	Objetivo principal	Revista publicada
Eziokwu et al., (2020)	Real-World outcomes of cyclin-dependent kinase inhibitors continued beyond firstdisease progression in hormone receptor-positive metastatic breast cancer	Avaliar o impacto da continuação de CDK4/6i câncer de mama RH+ HER2- metastático usando a experiência do mundo real.	Clinical Breast Cancer
Gnant et al., (2021)	Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03)	Investigar a eficácia e a segurança da adição de palbociclibe por 2 anos em um tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano RH1.	Journal of Clinical Oncology

Turner et al., (2015)	Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer	Avaliar a eficácia do palbociclibe (um inibidor de CDK4 e CDK6) e fulvestrant no câncer de mama avançado	The new england journal of medicine
Finn et al. (2016)	Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer	Confirmar e expandir os dados de eficácia e segurança de palbociclibe mais letrozol para mulheres na pós-menopausa câncer de mama avançado com receptor de estrogênio positivo e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo.	The new england journal of medicine
Xu et al. (2021)	Dalpiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial	Relatar os resultados na sobrevida livre de doença do Dalpiciclib em câncer de mama avançado positivo para receptor hormonal e negativo para HER2	Nature Medicine
Fountzilias et al. (2020)	Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the	Descrever as características demográficas e clínicas e avaliar os resultados clínicos e os dados de toxicidade de pacientes tratados na prática clínica de rotina, juntamente com os custos relacionados ao tratamento.	ESMO Open

Finn et al. (2015)	<p>experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group</p> <p>The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study</p>	<p>Avaliar a segurança e a eficácia de palbociclibe em combinação com letrozol como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama avançado, receptor de estrogênio positivo e HER2-negativo</p>	The Lancet Oncology
Turner et al. (2018)	<p>Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer</p>	<p>Relatar os resultados de uma análise pré-especificada de sobrevida global entre pacientes com câncer de mama avançado com receptor de hormônio positivo e fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo</p>	The new england journal of medicine

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

No Quadro 2, estão ilustrados os principais processos metodológicos envolvendo cada estudo selecionado para conter a amostra final da presente revisão. Todas as metodologias dos trabalhos foram avaliadas como adequadas segundo os critérios de inclusão e exclusão utilizados neste estudo. Vale ressaltar que todos os estudos foram categorizados como ensaios clínicos com amostras e variáveis bem estabelecidas. Cabe destacar os locais onde os estudos foram realizados, cujos, na grande maioria, foram realizados de forma multicêntrica, em diversos países e continentes do mundo. Outro fato relevante foi o estudo de Gnant et al., (2021), estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado de fase III, o qual iniciou com uma amostra de 5.796 pacientes

de 406 centros em 21 países nos cinco continentes em todo o mundo. Quanto os critérios de inclusão e exclusão maioria dos trabalhos destacou, principalmente, a classificação histológica do câncer, positivo para receptor hormonal e negativo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2, assim como a questão de pesquisa da presente revisão. Por fim, sobre o *endpoint* de análise dos trabalhos, 7 dentre os 8 estudos avaliaram a taxa de sobrevida livre de progressão de doença, enquanto 1 analisou a taxa de sobrevida global. Sobre os primeiros, cabe enfatizar que 3 dentre estes utilizaram a escala RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), em diferentes versões, a qual trata-se de uma ferramenta clínica mundialmente aceita e utilizada na determinação dos objetivos dos estudos clínicos, seja por investigadores, grupos acadêmicos, indústria farmacêutica ou entidades governamentais, sendo de grande importância na avaliação da resposta objetiva a tratamentos oncológicos (MAROTTI, 2009.)

Quadro 2 - Processos metodológicos dos estudos selecionados para amostra final da revisão

Autores (ano de publicação)	Desenho de Estudo	Amostra utilizada e Período do Estudo	Critérios de Inclusão/ Exclusão	Endpoint Primário e Critério utilizado
Eziokwu et al., (2020)	Uma análise retrospectiva de uma única instituição de pacientes RH+ MBC	625 pacientes receberam palbociclibe inicialmente. 30 pacientes tiveram continuação sequencial, os quais foram incluídos no estudo atual. Foi	Os pacientes tinham câncer de mama RH-positivo e HER2-negativo confirmado histologicamente e receberam pelo menos um ciclo de terapia CDK4/6 com terapia endócrina e	Sobrevida Livre de Progressão da Doença: Sobrevida livre de progressão modificada (PFS)

		<p>realizado entre fevereiro de 2015 a janeiro de 2019</p>	<p>tiveram progressão documentada. Sexo masculino não receberam palbociclibe apesar de terem sido planejados ou receberam palbociclibe em um cenário de ensaio clínico. descontinuaram a terapia com inibidores de CDK4/6 após a primeira progressão da doença ou receberam um regime interveniente não contendo CDK4/6i antes do segundo.</p>	
<p>Gnant et al., (2021)</p>	<p>Estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado de fase III</p>	<p>5.796 pacientes incluídos na amostra de 406 centros em 21 países nos cinco continentes em todo o mundo final designados aleatoriamente. 2.884 foram designados aleatoriamente para receber</p>	<p>Pacientes com câncer de mama positivo para receptor hormonal em estágio II ou III confirmado histologicamente e com idade igual ou superior a 18 anos. A inclusão do ensaio foi possível independentemente da eventual resposta ao tratamento neoadjuvante.</p>	<p>Sobrevida Livre de Progressão da Doença: Critérios STEEP atualizados</p>

		<p>palbociclibe e o restante para o placebo</p>		
<p>Turner et al., (2015)</p>	<p>Estudo clínico randomizado duplo-cego de fase 3</p>	<p>521 pacientes aleatoriamente</p>	<p>Pacientes com câncer de mama avançado positivo para receptor de hormônio, negativo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2, que recidivou ou progrediu durante a terapia endócrina anterior. Mulheres na pré-menopausa ou na perimenopausa também receberam goserelina</p>	<p>Sobrevida Livre de Progressão da Doença: RECIST, versão 1.1.15</p>
<p>Finn et al. (2016)</p>	<p>Estudo clínico randomizado duplo-cego de fase 3, PALOMA-2</p>	<p>666 mulheres em 186 locais em 17 países grupo palbociclibe-letrozol (444 pacientes) ou para o grupo placebo-letrozol (222 pacientes)</p>	<p>Mulheres com câncer de mama avançado ER-positivo e HER2-negativo eram elegíveis para inscrição se não tivessem recebido terapia sistêmica anterior para doença avançada mulheres foram consideradas pós menopáusicas se tivessem</p>	<p>Sobrevida Livre de Progressão da Doença: RECIST, versão 1.1,8</p>

sido submetidas a ooforectomia bilateral anterior, tivessem cessado espontaneamente a menstruação por 12 meses consecutivos ou mais, ou tivessem níveis de hormônio folículo-estimulante e estradiol em faixas pós-menopáusicas sem uma causa alternativa. O tratamento prévio adjuvante ou neoadjuvante com um inibidor não esteroide da aromatase foi permitido, a menos que a doença tivesse recidiva enquanto o paciente estava recebendo a terapia ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia. Os critérios de elegibilidade também incluíram função adequada dos órgãos, um status de desempenho do

<p>Xu et al. (2021)</p>	<p>Estudo clínico duplo-cego, randomizado, de fase 3</p>	<p>361 pacientes legíveis foram designados aleatoriamente para receber dalciciclib mais fulvestranto (n=241) ou placebo mais fulvestranto (n=120). Um paciente no grupo dalciciclib mais fulvestranto não recebeu tratamento.</p>	<p>Eastern Cooperative Oncology Group de 0 a 2 (medido em uma escala de 5 pontos, com 0 indicando ausência de sintomas e números mais altos indicando maior incapacidade) e doença mensurável de acordo com RECIST</p>	<p>Sobrevida Livre de Progressão da Doença: Análise Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão</p>
<p>Fountzilias et al. (2020)</p>	<p>Análise prospectiva-retrospectiva descritivo através da</p>	<p>365 mulheres receberam terapia endócrina em combinação com um CDKi como tratamento de câncer de mama avançado.</p>	<p>18 anos ou mais, mulheres em qualquer estado de menopausa que receberam tratamento com CDKi em combinação com terapia endócrina para câncer</p>	<p>Sobrevida Livre de Progressão da Doença: Definido como o tempo desde o início do tratamento com CDKi até</p>

	<p>análise de prontuários</p>		<p>de mama avançado, independentemente da linha de tratamento. Combinações de tratamento de CDKi com qualquer terapia endócrina foram aceitas. Os pacientes foram incluídos na análise se tivessem recebido pelo menos 2 meses de tratamento com um CDKi.</p>	<p>a primeira progressão documentada, morte por qualquer causa ou último acompanhamento, o que ocorrer primeiro.</p>
<p>Finn et al. (2015)</p>	<p>Estudo internacional, fase 2, multicêntrico, aberto randomizado (PALOMA-1/TRIO-18),</p>	<p>165 mulheres foram designadas aleatoriamente, 84 para receber letrozol mais palbociclibe e 81 para receber apenas letrozol</p>	<p>Forma incluídos no estudo mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama avançado de receptor de estrogênio positivo e HER2 negativo que não receberam nenhum tratamento sistêmico para sua doença avançada foram elegíveis para participar. Todos os pacientes deveriam ter</p>	<p>Sobrevida Livre de Progressão da Doença: RECIST versão 1.0</p>

		<p>doença localmente recorrente não passível de cirurgia ou evidência de doença metastática, determinação laboratorial central da amplificação de CCND1 ou perda de p16. Foram excluídos os pacientes foram excluídos do estudo se tivessem recebido letrozol como tratamento neoadjuvante ou adjuvante nos 12 meses anteriores à entrada no estudo, tivessem recebido qualquer tratamento anterior para câncer de mama avançado, tivessem metástase cerebral ou tivessem sido tratados anteriormente com um inibidor de CDK</p>		
--	--	--	--	--

Turner et al. (2018)	Estudo de fase 3 prospectivo, internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Um total de 345 pacientes no grupo palbociclibe e fulvestrant e 172 no grupo placebo-fulvestrant receberam pelo menos uma dose da intervenção designada (população de segurança). Após solicitação do investigador, o desmascaramento ocorreu em 12 pacientes (3%) que receberam palbociclibe e em 18 (10%) que receberam placebo	Foram incluídas as mulheres foram inscritas independentemente do status da menopausa; as mulheres pós-menopáusicas tinham pelo menos 60 anos de idade, haviam sido submetidas a ooforectomia bilateral ou tinham menos de 60 anos de idade e tiveram uma interrupção da menstruação regular por pelo menos 12 meses consecutivos.	Sobrevida Global: o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa.
----------------------	--	---	---	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

No Quadro 3, estão os esquemas de tratamento pelos estudos incluídos na amostra final da revisão. O palbociclibe foi o medicamento utilizado em 7 dos 8 estudos envolvidos na pesquisa, o qual dentre estes um estudo utilizou tanto palbociclibe como ribociclibe, enquanto somente 1 estudo utilizou o dalciclib (XU et al., 2021). A dose estabelecida em todos os estudos envolvendo palbociclibe foi de 125 mg, sendo destacado em 2 estudos a permissão para redução de dose em caso de eventos adversos pré-estabelecidos por cada um (GNANT et al., 2021; TURNER et al., 2015).

Em relação a combinação do tratamento endócrino, 4 dos trabalhos utilizaram somente o esquema de palbociclibe/letrozol (FINN et al., 2015; FINN et al., 2016), 3 utilizaram somente palbociclibe/fulvestrant (TURNER et al., 2015; TURNER et al., 2018; XU et al., 2021), 1 utilizou tamoxifeno e inibidor de aromatase, com ou sem supressão da função ovariana (GNANT et al., 2021), enquanto 1 trabalho utilizou diferentes esquemas com palbociclibe/letrozol, palbociclibe/fulvestrant e palbociclibe/anastrozol (EZIOKWU et al., 2020) e 1 outro estudo não destacou o tratamento endócrino associado (FOUNTZILAS et al., 2020).

Quadro 3 - Esquemas utilizados dos estudos selecionados para amostra final da revisão

Autores (ano de publicação)	Esquema utilizado
Eziokwu et al., (2020)	<p>O regime inicial de inibidores endócrinos de CDK4/6 na maioria dos pacientes foi palbociclibe/letrozol (66,7%).</p> <p>23,3% receberam palbociclibe/fulvestrant e 10% palbociclibe/anastrozol. O esquema de continuação predominante após a primeira progressão da doença foi palbociclibe/fulvestrant em 56,7% das mulheres, seguido por palbociclibe/letrozol e palbociclibe/tamoxifeno em 16,7% e 13,3% das mulheres, respectivamente.</p> <p>Os pacientes continuaram com a mesma dose de palbociclibe que receberam com terapia endócrina antes da primeira progressão da doença, tipicamente 125 mg.</p>
Gnant et al., (2021)	<p>Os participantes do grupo A receberam palbociclibe em uma dose inicial de 125 mg por via oral uma vez ao dia, dias 1-21, seguido de 7 dias de folga, em um ciclo de 28 dias por uma duração total de 2 anos, além de</p>

	<p>tratamento endócrino adjuvante padrão (tamoxifeno e inibidor de aromatase, com ou sem supressão da função ovariana) por pelo menos 5 anos. O protocolo permitiu reduções da dose de palbociclibe (para 100 mg e 75 mg, uma vez ao dia, respectivamente) e interrupções, com descontinuação necessária para neutropenia grave repetida (grau 3 ou superior). Pacientes aleatoriamente designados para o braço B receberam terapia endócrina sozinha por um período de pelo menos 5 anos.</p>
<p>Turner et al., (2015)</p>	<p>521 pacientes distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 2:1 para receber palbociclibe (125 mg por dia por via oral durante 3 semanas, seguido de 1 semana de folga) e fulvestranto (500 mg por via intramuscular por padrão de tratamento a cada 14 dias para as três primeiras injeções e depois a cada 28 dias) ou placebo e fulvestrant na mesma dose. A redução da dose diária de palbociclibe ou placebo devido a eventos adversos foi permitida em etapas (para 100 mg, depois para 75 mg e depois para 75 mg em esquema de 2 semanas sim e 2 semanas sem), com critérios definidos no protocolo do estudo.</p>
<p>Finn et al. (2016)</p>	<p>Os pacientes foram designados aleatoriamente, em uma proporção de 2:1, para receber 125 mg de palbociclibe por dia, administrados por via oral em ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamento seguidas de 1 semana de folga), ou placebo correspondente; todos os pacientes receberam 2,5 mg de letrozol por dia, via oral (tratamento contínuo). Não foram permitidas reduções da dose de letrozol. O início de um novo ciclo de palbociclibe ou placebo foi adiado até que a gravidade de um evento adverso diminuísse para grau 2 ou inferior.</p>
<p>Xu et al. (2021)</p>	<p>361 pacientes foram randomizados 2:1 para receber dalcipiclib mais fulvestrant ou placebo mais fulvestrant</p>

Fountzilas et al. (2020)	365 mulheres receberam terapia endócrina em combinação com um CDKi, palbociclibe e ribociclibe, como tratamento de câncer de mama avançado.
Finn et al. (2015)	Os pacientes foram inscritos em duas coortes separadas que se acumularam sequencialmente na coorte 1, os pacientes foram inscritos com base apenas em seu status de biomarcador positivo para receptor de estrogênio e negativo para HER2, enquanto na coorte 2 eles também deveriam ter cânceres com amplificação de ciclina D1 (CCND1), perda de p16 (INK4A ou CDKN2A) ou ambos. Em ambas as coortes, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente 1:1 por meio de um sistema de randomização interativo baseado na web, estratificado por local da doença e intervalo livre de doença, para receber letrozol oral contínuo 2,5 mg diariamente ou letrozol oral contínuo 2,5 mg diariamente mais palbociclibe oral 125 mg, administrado uma vez ao dia por 3 semanas, seguido de 1 semana de intervalo em ciclos de 28 dias
Turner et al. (2018)	Distribuídos aleatoriamente, em uma proporção de 2:1, para receber palbociclibe (na dose de 125 mg, administrado por via oral, uma vez ao dia por 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias de folga, para compreender um ciclo completo de 28 dias) mais fulvestrant (na dose de 500 mg, administrado como injeção intramuscular de acordo com o padrão de tratamento, a cada 14 dias nas três primeiras injeções e depois a cada 28 dias) ou placebo mais fulvestrant. O cruzamento entre os dois grupos não foi permitido Pacientes na pré-menopausa ou na perimenopausa receberam goserelina concomitante por pelo menos 4 semanas antes do início da intervenção do estudo e continuaram a recebê-la a cada 28 dias durante a intervenção do estudo

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

No Quadro 4, estão expostos os principais resultados do tratamento com inibidores de CDK na sobrevida livre de progressão de doença ou na sobrevida global em paciente com câncer de mama RH + e HE2. Dentre os 8 trabalhos da amostra final da revisão 4 demonstraram que a terapia com um inibidor de CDK mais terapia endócrina apresentaram maiores taxas de

sobrevida livre de progressão da doença em comparação com os pacientes que haviam sido tratados com a terapia endócrina mais placebo (FINN et al., 2016; FINN et al., 2015; TURNER et al., 2015; XU et al., 2021). Enquanto isso, 2 trabalhos evidenciaram que não houveram diferença estatística entre os grupos (FOUNTZILAS et al. 2020; GNANT et al., 2021). Ademais, dados não comparativos relataram uma taxa de sobrevida livre de progressão mediana estimada desde o início da terapia com inibidor de CDK4/6 até uma segunda progressão da doença variando em seu limite inferior e superior, respectivamente, de 9,2 meses (TURNER et al., 2015) e 24,8 meses Finn et al. (2016)

Sobre a taxa de sobrevida global, os dois trabalhos que contemplaram a variável estabeleceram um tempo médio de 45,4 meses para os pacientes que usaram o inibidor de CDK para o estudo de Eziokwu et al. (2020) e de 34,9 meses (IC de 95%, 28,8 a 40,0 meses) no grupo palbociclibe-fulvestrant e 28,0 meses (IC 95%, 23,6 a 34,6) no grupo placebo-fulvestrant no estudo de Turner et al. (2018)

Quadro 4 - Principais resultados dos estudos selecionados para amostra final da revisão

Autores (ano de publicação)	Resultados
Eziokwu et al., (2020)	<p>No momento da análise em fevereiro de 2019, 25 pacientes (83,3%) ainda estavam vivos e 19 pacientes (63,3%) haviam documentado a segunda progressão da doença enquanto continuavam com os inibidores de CDK.</p> <p>Dezesseis pacientes (53,3%) ainda estavam recebendo inibidores de CDK4/6. O tempo médio geral de acompanhamento durante a terapia com inibidores de CDK4/6 foi de 27,2 meses. A sobrevida livre de progressão mediana estimada desde o início da terapia com inibidor de CDK4/6 até uma segunda progressão da doença foi de 23,5 meses (95% CI, 12,8 a 27,8). A sobrevida livre de progressão para a continuação sequencial de um</p>

Gnant et al., (2021)	<p>inibidor de CDK4/6 após a primeira progressão da doença foi de 11,8 meses (IC 95, 5,3 a 13,1) . O tempo médio estimado de sobrevida global desde o início da terapia com palbociclibe nesta coorte foi de 45,4 meses</p> <p>O desfecho primário de sobrevida livre de progressão da doença não foi significativamente diferente em pacientes recebendo palbociclibe e terapia endócrina versus aqueles recebendo apenas terapia endócrina, com um RH de 0,96 (IC, 0,81 a 1,14; P 5,65) e taxas de iDFS no ano 4 de 84,2% contra 84,5%. Os dois grupos de tratamento também não diferiram em relação aos desfechos secundários: taxas de sobrevida de 4 anos para sobrevida livre de câncer de mama invasivo: 85,4% versus 86,0%; sobrevida livre de recorrência à distância: 86,2% versus 87,8%; sobrevida livre de recorrência locorregional: 96,8% versus 95,4%; e OS de 93,8% versus 95,2%, respectivamente.</p>
Turner et al., (2015)	<p>A sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,2 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 7,5 a não estimável) com palbociclibe-fulvestrant e 3,8 meses (IC 95%, 3,5 a 5,5) com placebo-fulvestrant (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,42; IC 95%, 0,32 a 0,56; P <0,001).</p>
Finn et al. (2016)	<p>A sobrevida livre de progressão mediana foi de 24,8 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 22,1 a não estimável) no grupo palbociclibe-letrozol, em comparação com 14,5 meses (IC 95%, 12,9 a 17,1) no grupo placebo-letrozol (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,58; IC 95%, 0,46 a 0,72; P<0,001).</p>
Xu et al. (2021)	<p>O esquema dalpociclib mais fulvestranto (mediana = 15,7 meses, intervalo de confiança (CI) de 95% = 11,1 – não alcançado) versus placebo mais fulvestranto (mediana de 7,2 meses, IC de 95% = 5,6–9,2 meses)</p>
Fountzilas et al. (2020)	<p>No momento da análise, com um acompanhamento médio de 8,4 meses (IC 95%: 7,5–9,2), ocorreram 43 óbitos.</p> <p>A sobrevida livre de progressão da doença mediana, independentemente da linha de terapia, foi de 13,5 meses (95% CI: 11,1–18,1) para os 361 pacientes incluídos na análise de sobrevida. A taxa em 12 meses foi de 55,0%;</p>

Finn et al. (2015)	<p>28,8% dos pacientes permaneceram livres de progressão em 24 meses. Os pacientes que receberam tratamento de primeira linha com um CDKi tiveram uma PFS mediana de 18,7 meses (95% CI: 13,5–NR) . .</p> <p>No momento da análise final para sobrevida livre de progressão (acompanhamento médio de 29,6 meses [95% CI 27,9–36,0] para o grupo palbociclibe mais letrozol e 27,9 meses [25,5–31,1] para o grupo letrozol), 41 eventos de sobrevida livre de progressão ocorreram no grupo palbociclibe mais letrozol e 59 no grupo letrozol. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 10,2 meses (95% CI 5,7–12,6) para o grupo letrozol e 20,2 meses (13,8–27,5) para o grupo palbociclibe mais letrozol (RH 0,488, 95% CI 0,319–0,748; unilateral p=0,0004). Na coorte 1 (n=66), a sobrevida mediana livre de progressão foi de 5,7 meses (2,6–10,5) para o grupo letrozol e 26,1 meses (11,2– não estimável) para o palbociclibe mais letrozol grupo (RH 0,299, 0,156–0,572; unilateral p<0,0001); na coorte 2 (n=99), a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11,1 meses (7,1–16,4) para o grupo letrozol e 18,1 meses (13,1–27,5) para o palbociclibe mais grupo letrozol (RH 0,508, 0,303–0,853; unilateral p=0,0046).</p>
Turner et al. (2018)	<p>Entre 521 pacientes submetidos à randomização, a sobrevida global mediana foi de 34,9 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 28,8 a 40,0) no grupo palbociclibe-fulvestrant e 28,0 meses (IC 95%, 23,6 a 34,6) no grupo placebo-fulves grupo transante (taxa de risco para morte, 0,81; IC 95%, 0,64 a 1,03; P=0,09; diferença absoluta, 6,9 meses). O tratamento com inibidor de CDK4/6 após a conclusão do regime experimental ocorreu em 16% dos pacientes no grupo placebo-fulvestrant. Entre 410 pacientes com sensibilidade à terapia endócrina anterior, a sobrevida global mediana foi de 39,7 meses (95% CI, 34,8 a 45,7) no grupo palbociclibe-fulves trant e 29,7 meses (95% CI, 23,8 a 37,9) no grupo placebo-fulvestrant grupo (taxa de risco, 0,72; IC 95%, 0,55 a 0,94; diferença absoluta, 10,0 meses). A duração mediana da terapia subsequente foi semelhante nos dois grupos, e o tempo médio até o recebimento da quimioterapia foi de 17,6 meses no grupo palbociclibe-fulvestrant, em comparação com 8,8 meses no grupo placebo-fulvestrant (taxa de risco, 0,58; 95 % CI, 0,47 a 0,73; P<0,001</p>

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

No quadro 5 estão apontados os principais efeitos colaterais encontrados durante a utilização dos ensaios clínicos incluídos na amostra final dos resultados da presente revisão sistemática, além do esquema utilizado em cada um com o intuito de fazer a correlação entre as duas variáveis. Apenas um trabalho não apresentou informações sobre eventos adversos (EZIOKWUET al., 2018). O evento adverso mais comum encontrado nos pacientes na terapia com inibidor de CDK fora neutropenia, com uma incidência variando em seu limite inferior e superior, respectivamente, de 84,2% em Xu et al. (2021) e 46,0% no estudo de Fountzilias et al. (2020). Outros eventos adversos com menor incidência, porém com diferença estatística para o grupo placebo foi leucopenia, anemia, fadiga, trombocitopenia, embolia pulmonar, dor nas costas e diarreia.

Quadro 5 - Efeitos colaterais relatados nos estudos selecionados para amostra final da revisão

Autores (ano de publicação)	Efeitos Colaterais
Eziokwu et al., (2020)	-
Gnant et al., (2021)	As respectivas frequências de eventos adversos graves são 369 (13,0%) para o grupo de palbocicibe e terapia endócrina e 229 (7,9%) para o grupo de pacientes recebendo apenas terapia endócrina. Os eventos adversos

	<p>mais comuns em pacientes que receberam palbociclibe e terapia endócrina foram neutropenia (83,5%), leucopenia (55,1%) e fadiga (41,0%), que foram menos comuns em pacientes que receberam apenas terapia endócrina (5%, 7,5% , e 19,3%, respectivamente). Outros eventos adversos mais comuns em pacientes que receberam palbociclibe e terapia endócrina em comparação com aqueles que receberam apenas terapia endócrina foram infecção do trato respiratório superior (29,5% v 16,6%), anemia (23,5% v 5,5%), trombocitopenia (21,8% v 1,7%) e alopecia (18,0% v 5,1%). Nenhuma das 176 mortes no estudo foi considerada relacionada ao tratamento do estudo.</p>
Turner et al., (2015)	<p>Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns no grupo palbociclibe-fulvestrant foram neutropenia (62,0%, vs. 0,6% no grupo placebo-fulvestrant), leucopenia (25,2% vs. 0,6%), anemia (2,6% vs. 1,7 %), trombocitopenia (2,3% vs. 0%) e fadiga (2,0% vs. 1,2%). Neutropenia febril foi relatada em 0,6% dos pacientes tratados com palbociclibe e 0,6% dos pacientes tratados com placebo. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi de 2,6% com palbociclibe e 1,7% com placebo.</p>
Finn et al. (2016)	<p>Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns foram neutropenia (ocorrendo em 66,4% dos pacientes no grupo palbociclibe-letrozol vs. 1,4% no grupo placebo-letrozol), leucopenia (24,8% vs. 0%), anemia (5,4 % vs. 1,8%) e fadiga (1,8% vs. 0,5%). Neutropenia febril foi relatada em 1,8% dos pacientes no grupo palbociclibe-letrozol e em nenhum dos pacientes no grupo placebo-letrozol. A descontinuação permanente de qualquer tratamento do estudo como resultado de eventos adversos ocorreu em 43 pacientes (9,7%) no grupo palbociclibe-letrozol e em 13 pacientes (5,9%) no grupo placebo-letrozol</p>
Xu et al. (2021)	<p>Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns com dalpiciclib mais fulvestrant foram neutropenia (84,2%) e leucopenia (62,1%). A incidência de eventos adversos graves foi de 5,8% com dalpiciclib mais fulvestrant versus 6,7% com placebo mais fulvestrant. Nossos achados apoiam dalpiciclib mais fulvestrant como uma nova</p>

	<p>opção de tratamento para AB. Eventos adversos (EAs) de grau 3 ou 4 foram relatados em 212 (88,3%) de 240 pacientes tratados com dalcipiclib mais fulvestrant e 16 (13,3%) de 120 pacientes tratados com placebo mais fulvestrant. EAs levaram à redução da dose de dalcipiclib em 67 (27,9%) pacientes no grupo dalcipiclib mais fulvestrant e de placebo em 2 (1,7%) pacientes no grupo placebo mais fulvestrant; o número de pacientes que descontinuaram qualquer componente do tratamento devido a EAs foi de 6 (2,5%) e 4 (3,3%), respectivamente. EAs graves foram relatados em 14 (5,8%) pacientes no grupo dalcipiclib mais fulvestrant e 8 (6,7%) no grupo placebo mais fulvestrant; destes, 2 casos (bronquite (n=1), pneumonia (n=1)) no grupo dalcipiclib mais fulvestrant e 1 caso (meningite criptocócica) no grupo placebo mais fulvestrant foram relacionados à infecção. EAs fatais foram relatados para 2 (0,8%) pacientes no grupo dalcipiclib mais fulvestrant e 4 (3,3%) no grupo placebo mais fulvestrant. Destes, 1 caso cada no grupo dalcipiclib mais fulvestrant (insuficiência hepática/respiratória) e no grupo placebo mais fulvestrant (morte de causa desconhecida) foram possivelmente relacionados ao tratamento conforme avaliado pelo investigador.</p>
Fountzilas et al. (2020)	<p>Neutropenia de todos os graus foi observada em 168 (46,0%) pacientes, enquanto neutropenia de grau 3–4 foi observada em 77 (21%) pacientes. Eventos adversos de grau 3 e 4 foram registrados em 86 (23,6%) pacientes. Nenhuma morte foi relacionada ao tratamento. Os dados de toxicidade estavam disponíveis para 363 (99,5%) pacientes de nosso estudo. Eventos adversos foram relatados em 218 (60%) pacientes durante o tratamento com CDKi. Os eventos adversos mais comuns foram distúrbios hematológicos (neutropenia). Os dados de toxicidade foram semelhantes entre pacientes idosos (≥75 anos, n=43), com 25 (58,1%) pacientes apresentando pelo menos um evento adverso e 8 (18,6%) pacientes apresentando grau 3–4 eventos adversos.</p>
Finn et al. (2015)	<p>Neutropenia de grau 3–4 foi relatada em 45 (54%) de 83 pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol versus um (1%) de 77 pacientes no grupo letrozol, leucopenia em 16 (19%) versus nenhum e fadiga em quatro (4%)</p>

	<p>contra um (1%). Eventos adversos graves que ocorreram em mais de um paciente no grupo palbociclibe mais letrozol foram embolia pulmonar (três [4%] pacientes), dor nas costas (dois [2%]) e diarreia (dois [2%]). Nenhum caso de neutropenia febril ou infecções relacionadas à neutropenia foi relatado durante o estudo. 11 (13%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e dois (2%) no grupo letrozol descontinuaram o estudo devido a eventos adversos.</p>
<p>Turner et al. (2018)</p>	<p>Neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 70% dos pacientes que receberam palbociclib –fulvestrant e em nenhum dos pacientes que receberam placebo–fulvestrant, anemia de grau 3 ou 4 ocorreu em 4% e 2% dos pacientes, respectivamente, e trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 3% e nenhum dos pacientes, respectivamente. A neutropenia febril permaneceu incomum, ocorrendo em 1% dos pacientes (3 de 345 pacientes) que receberam palbociclibe-fulvestrant e em nenhum daqueles que receberam placebo-fulvestrant. Eventos adversos não hematológicos de grau 3 ou 4 também foram incomuns. Os eventos de grau 3 ou 4 que ocorreram com uma frequência de mais de 2% dos pacientes no grupo palbociclibe-fulvestrant foram infecções (em 5% dos pacientes no grupo palbociclibe-fulvestrant e em 3% daqueles no grupo placebo- grupo fulvestrant), fadiga (em 3% e 1%, respectivamente) e elevação do nível de aspartato aminotransferase (em 3% e 2%).</p>

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

4. DISCUSSÃO

A investigação de novas medidas de tratamento para uma patologia que pode ser em muitos casos tão agressiva é essencial para o oferecimento de qualidade de vida da população. Os estudos incluídos na amostra final de resultados da presente revisão indicaram que a utilização de medicamentos inibidores das enzimas CDKs, especialmente 4 e 6, são eficazes para uma sobrevida livre de progressão de doença em mulheres com câncer de mama avançado com fator hormonal positivo e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2.

É válido destacar que todos os estudos presentes nos resultados da presente revisão que demonstraram eficácia quando analisado a sobrevida livre de doença em CM avançados. Em um estudo de revisão sistemática conduzido por Messina et al. (2018), que avaliou a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama metastático HR+/HER2-, independentemente do estado da menopausa e do local da metástase, os pesquisadores chegaram à conclusão de que essa abordagem terapêutica foi efetiva para o grupo analisado, independentemente do estado da menopausa, tratamentos hormonais ou quimioterápicos prévios e localização das metástases.

Cabe destacar ainda o estudo de Gnant et al. (2021), o qual os autores concluíram que a adição de palbociclibe adjuvante à terapia endócrina padrão não melhorou os resultados em relação à terapia endócrina isolada em pacientes com câncer de mama positivo para receptores hormonais. Todavia, um dos contrapontos que podem ser considerados foi a utilização de uma amostra com pacientes com câncer de mama inicial. Desta forma, a terapia não pôde contribuir com a sobrevida livre de progressão da doença, contrariamente dos outros estudos incluídos na pesquisa que avaliaram a doença mais avançada.

Nesse contexto, em outra revisão realizada por Gao et al. (2019), investigou-se o benefício de adicionar os inibidores de CDKIs à terapia endócrina em pacientes cujos tumores podem ter diferentes graus de sensibilidade endócrina. O estudo apresentou como conclusão final que todos os subgrupos de pacientes obtiveram benefício semelhante da adição de um CDKI à terapia endócrina neste cenário, e apenas o status de receptor hormonal positivo continua sendo o

melhor biomarcador preditivo para o benefício da adição de CDKIs à terapia endócrina.

Neste viés, é imprescindível ressaltar que, na versão preliminar das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde do Brasil (2022), os medicamentos bemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe já considerados como opções de tratamento para mulheres adultas que possuem câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Outras indicações do ministério da saúde brasileiro podem ser encontradas de acordo com o estágio do CM, como para os pacientes com tumores operáveis que podem ser tratados com cirurgia conservadora e sem comprometimento dos linfonodos axilares, cuja primeira opção de tratamento deve ser a cirurgia parcial (BRASIL, 2022).

Por fim, sobre os eventos adversos na utilização dos inibidores de CDK, o mais comum e com diferença estatisticamente significativa apresentado nos estudos envolvidos na amostra da revisão foi neutropenia. Entretanto, não houve nenhum relato de evento adverso grave e ameaçador a vida correlacionado a utilização dos inibidores de CDKs, sendo considerados como seguros por todos os estudos incluídos na revisão.

Em um estudo conduzido por Abdelmalak et al. (2022), foi realizada uma análise aprofundada dos efeitos colaterais desses medicamentos. De acordo com os pesquisadores, é recomendado realizar o monitoramento regular de efeitos adversos por meio de hemogramas, sendo indicado no dia 14 e caso surja alguma complicação durante o período de tratamento. Além disso, chama-se a atenção para a possibilidade de cardiotoxicidade associada ao uso de ribociclibe, a qual pode ser acompanhada por meio de eletrocardiogramas (ECGs). Os autores também destacam que esses efeitos adversos são considerados benignos e podem ser controlados por meio de reduções ou ajustes na dose, principalmente durante os dois primeiros meses do tratamento inicial.

Uma das limitações que podem ser mencionadas na presente revisão sistemática é a pequena quantidade de estudos apresentados na amostra final. Entretanto, tal fato está relacionado com a pequena quantidade de estudos disponível na literatura sobre a temática. Ademais, prezando pela qualidade metodológica, com a sustentação dos critérios de inclusão e exclusão propostos

inicialmente, a presente revisão aponta os melhores estudos que abordam sobre o assunto, publicados em revistas com fatores de impacto expressivos na comunidade científica e médica.

Desta forma, vale ressaltar que é imprescindível o aprofundamento sobre a temática, tendo em vista a importância da prevalência da patologia em questão e da melhoria contínua das terapêuticas envolvidas nesta. Nesse contexto, vale ressaltar outro estudo envolvido dentro do processo metodológico da atual revisão, o qual, porém, fora excluído da amostra final por ainda está em processo de coleta de dados. O protocolo de estudo de Ommen-Nijhof et al. (2018) publicado na BMC Cancer está comparando se a inibição de CDK4/6 adicionada ao inibidor não esteroide da aromatase no tratamento de primeira linha é mais eficaz do que a adição da inibição de CDK4/6 ao fulvestranto no tratamento de segunda linha em mulheres com câncer de mama avançado HR+/HER2-negativo que não receberam nenhuma terapia anticancerígena sistêmica anterior para doença avançada.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o tratamento de pacientes com câncer de mama RH+/HER2- com inibidores de CDKs é eficiente, especialmente para os pacientes com o curso avançado da doença, tendo maior impacto sob a sobrevida livre de progressão da doença. Desta forma, cabe destacar, assim como já faz o ministério da saúde brasileiro, a indicação terapêutica com inibidores de CDKs para os pacientes com câncer de mama RH+/HER2- avançados, visando uma melhor qualidade de vida para estes.

Ademais, vale ressaltar que o inibidor de CDK mais utilizado nos estudos envolvidos na amostra da presente revisão foi o palbociclibe, sendo este uma das três opções ofertada pelo Sistema Único de Saúde do Brasil. Desta forma, como os estudos estão focados substancialmente para esta droga, é preferível sua indicação pela maior quantidade de evidências a seu respeito. Além disso, foram evidenciados poucos eventos adversos graves, sendo a prescrição do medicamento considerada segura, tendo em vista a comparação entre riscos e benefícios ao paciente.

Por fim, cabe ressaltar que é necessário a realização de mais estudos clínicos sobre a temática a fim do desenvolvimento de uma terapêutica ainda mais eficaz para o público em questão. Ademais, a investigação da utilização da classe de medicamentos de inibidores de CDKs para outros públicos, como aqueles com diagnósticos recentes, também pode ser alvo para mais investigações.

REFERÊNCIAS

ABDELMALAK, Mary et al. The renaissance of CDK inhibitors in breast cancer therapy: an update on clinical trials and therapy resistance. **Cancers**, v. 14, n. 21, p. 5388, 2022.

ANDERSON, E. J. et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in RH+/HER2- Metastatic Breast Cancer. **International Journal of Breast Cancer**, v. 2020, 2020.

BROOME, M. E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafelz KA, editors. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia (USA): W.B Saunders Company, 2000.

CHENG, W. et al. Recent development of CDK inhibitors: An overview of CDK/inhibitor co-crystal structures. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 164, p. 615–639, 2019.

ELFGEN, C.; BJELIC-RADISIC, V. Targeted therapy in RH+ HER2- Metastatic breast cancer: Current clinical trials and their implications for CDK4/6 inhibitor therapy and beyond treatment options. **Cancers**, v. 13, n. 23, 2021.

EZIOKWU, Akaolisa Samuel et al. Real-world outcomes of cyclin-dependent kinase inhibitors continued beyond first disease progression in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 21, n. 3, p. 205-209, 2021.

FINN, Richard S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. **New England journal of medicine**, v. 375, n. 20, p. 1925-1936, 2016.

FINN, Richard S. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. **The lancet oncology**, v. 16, n. 1, p. 25-35, 2015.

FOUNTZILAS, Elena et al. Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. **ESMO open**, v. 5, n. 4, p. e000774, 2020.

GNANT, Michael et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSCG-42/AFT-05/BIG-14-03). **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 3, p. 282-293, 2022.

HARBECK, N. et al. Advanced / Metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies. v. 17, p. 2107–2122, 2021.

HORTOBAGYI, Gabriel N. et al. Ribociclib as first-line therapy for RH-positive, advanced breast cancer. **New England journal of medicine**, v. 375, n. 18, p. 1738-1748, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//>.

KLEIN, Mary E. et al. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. **Cancer cell**, v. 34, n. 1, p. 9-20, 2018.

LI, J., WANG, C., LIU, Y., & YIN, J. The expression and clinical significance of Ki-67, Bcl-2, and Cox-2 in breast cancer patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative phenotype. **Journal of International Medical Research**, v. 47, n.6, p. 2567-2577, 2019. <https://doi.org/10.1177/0300060519844806>

MAROTTI, Marcelo. Por que revisar os critérios de resposta em tumores sólidos?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, p. 369-371, 2009.

MARTIN, M. et al. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. **Future Oncology**, v. 16, n. 33, p. 2763–2778, 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão Integrativa: Método de Pesquisa para a Incorporação de Evidências na Saúde e na Enfermagem. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis , v. 17, n. 4, p. 758-764, Dez. 2008.

MESSINA, Carlo et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Breast cancer research and treatment**, v. 172, p. 9-21, 2018.

MOLLON, L. E. et al. A Systematic Literature Review of the Prognostic and Predictive Value of PIK3CA Mutations in RH+/HER2– Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 20, n. 3, p. e232–e243, 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

O'SHAUGHNESSY, J.; THADDEUS BECK, J.; ROYCE, M. Everolimus-based combination therapies for RH+, HER2– metastatic breast cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 69, n. July, p. 204–214, 2018

PIEZZO, M. et al. Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 1–17, 2020.

PRESTI, D.; QUAQUARINI, E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 pathways in

endocrine resistant RH+/HER2- metastatic breast cancer: Biological mechanisms and new treatments. **Cancers**, v. 11, n. 9, p. 1–20, 2019.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E.C. Metodologia do trabalho científico [recurso eletrônico]: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

PORTMAN, Neil et al. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. **Endocrine-related cancer**, v. 26, n. 1, p. R15-R30, 2019.

RUGO, H. S. et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of RH+/HER2-metastatic breast cancer. **Future Oncology**, v. 16, n. 12, p. 705–712, 2020.

SCHEIDEMANN, E. R.; SHAJAHAN-HAQ, A. N. Resistance to CDK4/6 inhibitors in estrogen receptor-positive breast cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 22, 2021.

SCHETTINI, F. et al. CDK 4/6 inhibitors as single agent in advanced solid tumors. **Frontiers in Oncology**, v. 8, n. December, p. 1–12, 2018.

SCOTT, E. S.; JENKINS, A. J.; FULCHER, G. R. Challenges of diabetes management during the COVID-19 pandemic. **Medical Journal of Australia**, v. 213, n. 2, p. 56- 57.e1, 2020.

SLAMON, D. J. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 8, p. 1015-1024, 2021.

SOBRAL, F. R; CAMPOS, C. J. G. Utilização de metodologia ativa no ensino e assistência de enfermagem na produção nacional: revisão integrativa. **Rev Esc Enferm USP**, V. 46, n.1, p.208-218, 2012.

SOUZA, M. T; SILVA, M. D; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v.8, n.1, p.102-106, Mar. 2010.

TANGUY, M. L. et al. Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer. **NPJ Breast Cancer**, v. 4, n. 1, p. 4–7, 2018.

TRIPATHY, Debu et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 7, p. 904-915, 2018.

TURNER, Nicholas C. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. **New England journal of medicine**, v. 379, n. 20, p. 1926-1936, 2018.

TURNER, Nicholas C. et al. Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced

breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p. 209-219, 2015.

XU, Binghe et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1904-1909, 2021.

ZHANG, M. et al. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. **American journal of cancer research**, v. 11, n. 5, p. 1913–1935, 2021.