

**IMPACTO PROGNÓSTICO E CRIAÇÃO DE UM
ESCORE ESPECÍFICO PARA AVALIAÇÃO
DE COMORBIDADES EM MULHERES
COM CÂNCER DE MAMA**

ELIANE DOS ANJOS QUEIROZ

**Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação *Stricto Senso* em Ciências da Fundação
Antônio Prudente**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Karina de Cássia Braga Ribeiro

Co-Orientadora: Dra. Maria do Socorro Maciel

São Paulo

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Queiroz, Eliane dos Anjos

Impacto prognóstico e criação de um escore específico para avaliação de comorbidades em mulheres com câncer de mama / Eliane dos Anjos Queiroz – São Paulo, 2007.

91p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de Concentração: Oncologia.

Orientadora: Karina de Cássia Braga Ribeiro

Descritores: 1. CÂNCER DA MAMA. 2. COMORBIDADE. 3. PROGNOSTICO. 4. ANÁLISE DE SOBREVIDA. 5. MULHERES.

DEDICATÓRIA

Aos meus avós Rosemiro e Erundina (*in memoriam*), pois as melhores lembranças de minha vida sempre estarão associadas a eles.

Aos meus pais Gilberto e Vildete, grandes incentivadores e amigos.

Aos meus irmãos Gildete e Roberto...

Dedico este trabalho, com todo meu amor.

AGRADECIMENTOS

À Dra Karina de Cássia Braga Ribeiro, minha orientadora neste trabalho, pela oportunidade, paciência e competência, sempre “temperadas” com alegria e simplicidade, com que me ensinou.

À Dra. Maria do Socorro Maciel, pela disponibilidade, pelo conhecimento em Oncologia e Mastologia e pela co-orientação.

Ao Prof. Dr. Josias de Andrade Sobrinho, homem probo e grande cirurgião oncológico, por me guiar em meus primeiros passos como pós-graduanda no mestrado, e por me ensinar a não esquecer nunca da ética, simplicidade e do bem-estar dos pacientes.

A todos os docentes do Curso de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente, pela contribuição na minha formação em Oncologia.

A todos os colegas pós-graduandos, em especial Nair Hideko Muto e Valentina Pigosse, que além de serem modelos em competência e profissionalismo em suas áreas de atuação, me presentearam com seu incentivo, bom humor e amizade.

Às sras. Iza Alzira Cavalheri Sconza, Maria Rita de Cássia Gomes dos Santos e Célia de Souza, do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital A.C. Camargo, pela amizade e pela contribuição de alto padrão de qualidade sem a qual este trabalho não poderia ser realizado.

Às Sras. Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari e Luciana Pitombeira, pela competência, seriedade e humanitarismo com que tratam a mim e a todos os pós-graduandos.

À Sra. Hirde Contesini e a todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), pelo auxílio na fase de coleta de dados deste estudo.

Às bibliotecárias Suely Francisco e Rosinéia Aguiar Carneiro, e a todas as funcionárias da Biblioteca da Fundação Antônio Prudente, pela atenção e carinho com que sempre contribuíram na aquisição de material científico ao longo dos anos, desde a minha residência nesta instituição.

À Prof^a Elza Bernardes Vieira, pelo convívio, amizade, paciência no ensino da língua inglesa e auxílio na elaboração do *summary*.

Aos Departamentos de Mastologia, Oncologia Clínica, Radioterapia, Radiologia, Anatomia Patológica, e todos os outros que possam estar envolvidos no tratamento de excelência que é oferecido às pacientes que procuram esta instituição.

Ao Dr. Edmur Flávio Pastorelo, presidente da Fundação Oncocentro de São Paulo, pelo constante incentivo e oportunidades concedidas.

Aos colegas de trabalho, residentes e estagiários do Hospital Regional Sul de São Paulo e da Fundação Oncocentro de São Paulo, pelo companheirismo, acolhimento, e pelos novos ensinamentos a cada dia.

A todos os meus amigos, por estarem sempre comigo, dando-me alegria e apoio.

RESUMO

Queiroz EA. **Impacto prognóstico e criação de um escore específico para avaliação de comorbidades em mulheres com câncer de mama.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A determinação do prognóstico do câncer de mama requer uma cuidadosa avaliação de múltiplos parâmetros clínicos e patológicos e biomoleculares. Vários estudos sugerem que as comorbidades podem afetar negativamente o prognóstico de pacientes com câncer de mama. Todavia, apesar da magnitude do problema do câncer de mama na população brasileira, até o presente momento nenhum estudo avaliou a prevalência e o impacto das comorbidades no prognóstico das pacientes portadoras desta neoplasia, o que justifica a realização do estudo proposto. **Objetivos:** Avaliar a prevalência e o impacto das comorbidades em pacientes com câncer de mama, medidos através dos índices de comorbidades de Charlson e do NCI/NIA, no prognóstico de pacientes com câncer de mama. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, incluindo mulheres portadoras de câncer de mama, sem tratamento oncológico prévio, admitidas para tratamento no Hospital A C Camargo no período de 1999 a 2000. Foram avaliadas variáveis sócio-demográficas, características das pacientes, comorbidades presentes ao diagnóstico, características do tumor, tratamento, e aquelas relativas ao seguimento. A análise estatística incluiu a estatística descritiva e a estimativa da prevalência das comorbidades com o respectivo intervalo de confiança de 95%. Para a avaliação do impacto prognóstico das comorbidades, foram utilizados a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier e o modelo dos riscos proporcionais de Cox. A curva ROC foi utilizada para a comparação entre os índices de comorbidades. Para todos os testes estatísticos, foi estabelecido um erro alfa=5%. **Resultados:** Foram avaliadas 430 pacientes, predominantemente da raça branca e com tumores de estágio II (41,4%), com idade média de 54,4 anos. A prevalência das comorbidades foi igual a 87% (IC 95% = [83,5-90,5]). As comorbidades mais frequentes foram: hipertensão arterial sistêmica (31,6%), alcoolismo (19,1%),

tabagismo (21,6%) e obesidade (14,9%). A taxa de sobrevida global após 5 anos foi de 85,8%. Os fatores prognósticos independentes foram: estágio clínico, status do receptor de estrógeno, realização de quimioterapia, idade e índice de comorbidades do NCI. **Conclusões:** A prevalência de comorbidades em mulheres com câncer de mama é bastante alta. Nenhuma comorbidade isolada pôde ser considerada como fator prognóstico independente. No entanto, as comorbidades, medidas pelo índice do NCI, são um fator prognóstico independente, tanto na determinação da sobrevida global como na sobrevida livre de eventos. Na comparação entre os índices ASA, NCI e Charlson, os dois últimos se apresentaram superiores ao primeiro na predição do óbito.

SUMMARY

Queiroz EA. **The impact of comorbidities on the prognosis of women with breast cancer and the creation of a specific comorbidity score.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: The determination of prognosis for breast cancer patients requires a careful evaluation of multiple clinical, pathological and molecular parameters. Several studies suggest that comorbidities may adversely affect the prognosis of patients with breast cancer. However, despite the magnitude of the breast cancer in Brazilian population, so far no study assessed the prevalence and the impact of comorbidities in patients with breast cancer. **Objectives:** To estimate the prevalence of comorbidities among women with breast cancer and also to evaluate their impact on prognosis. **Patients and Methods:** This is a retrospective cohort study, which has included female breast cancer patients, with no previous oncologic treatment, admitted at Hospital A C Camargo between 1999 and 2000. The data extracted from medical records included socio-demographic variables, patients characteristics comprising comorbidities, diagnosis, tumor characteristics, treatment, and variables related to follow-up. Statistical analysis consisted of: descriptive statistics and the prevalence estimation of comorbidities with the respective 95% confidence interval. Also, Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression model were used to evaluate the impact of comorbidity indexes on prognosis. ROC Curve analysis was utilized for the comparison of comorbidity indexes, For all statistical tests an alpha error=5% was adopted. **Results:** The sample consisted of 430 patients, predominantly white, with a mean age of 54.4 years. The majority of patients (41.4%) presented tumors stage II. The prevalence of comorbidities was 87% (95%CI = [83.5-90.5])). The most frequent comorbidities were: hypertension (31.6%), alcohol abuse (19.1%), smoking (21.6%), and obesity (14.9%). Five-year overall survival was 85.8%. Independent prognostic factors were: TNM clinical stage, estrogen receptor status, age, chemotherapy, and NCI comorbidity index. **Conclusions:** The prevalence of comorbidity indexes among women with breast cancer is

quite high. No single comorbidity could be considered as an independent prognostic factor. However, the burden of comorbidities, assessed through the NCI index, is an independent prognostic factor, either for overall or event-free survival. When comparing ASA, NCI and Charlson indexes, the first ones were superior to the last one in the prediction of death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	26
Figura 2	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo método de detecção do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	27
Figura 3	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo categoria de admissão ao serviço de saúde, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	28
Figura 4	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, estágio clínico agrupado, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	29
Figura 5	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo risco cirúrgico-ASA, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	30
Figura 6	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo comorbidade: asma, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	31
Figura 7	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo invasão linfática, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	32
Figura 8	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo status de receptores de estrógeno, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	33
Figura 9	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo comprometimento linfonodal (pN), Hospital A C Camargo, 1999-2000.	34
Figura 10	Curvas de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo faixa etária, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	35
Figura 11	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo tamanho do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	36

Figura 12	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo índice de comorbidades do NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	37
Figura 13	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo realização de hormonioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	38
Figura 14	Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo realização de quimioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	39
Figura 15	Curva ROC, comparando a capacidade preditiva de óbito dos escores ASA, NCI e Charlson, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	46
Figura 16	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	48
Figura 17	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo modo de detecção do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	49
Figura 18	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo estágio clínico agrupado, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	50
Figura 19	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo classificação do risco cirúrgico - ASA, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	51
Figura 20	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo presença de invasão linfática, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	52
Figura 21	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo status dos receptores de estrógeno, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	53
Figura 22	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo comprometimento linfonodal (pN), Hospital A C Camargo, 1999-2000.	54

Figura 23	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo faixa etária, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	55
Figura 24	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo tamanho do tumor (cm), Hospital A C Camargo, 1999-2000.	56
Figura 25	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo índice de comorbidades do NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	57
Figura 26	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo presença de comorbidade: asma, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	58
Figura 27	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo realização de hormonioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	59
Figura 28	Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo realização de quimioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo variáveis demográficas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	14
Tabela 2	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo história familiar de câncer de mama e método de detecção do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	15
Tabela 3	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo características clínicas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	16
Tabela 4	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, de acordo com as comorbidades, índice de Charlson e NCI, Hospital , A C Camargo, 1999-2000.	17
Tabela 5	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo características anátomo-patológicas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	20
Tabela 6	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	22
Tabela 7	Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo recidiva, metástase à distância, tratamento da recidiva e estado da paciente no último seguimento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	23
Tabela 8	Probabilidades de sobrevida global acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	40
Tabela 9	Análise múltipla dos fatores prognósticos, relacionados à sobrevida global, em pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	45

Tabela 10	Probabilidades de sobrevida livre de eventos (SLE) acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	61
Tabela 11	Análise múltipla dos fatores prognósticos, relacionados à sobrevida livre de eventos, em pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.	65

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivos Gerais	9
2.2	Objetivos Específicos	9
3	PACIENTES E MÉTODOS	10
3.1	Desenho do Estudo	10
3.2	População de Estudo	10
3.2.1	Critérios de inclusão	10
3.2.2	Critérios de exclusão	10
3.3	Metodologia	11
3.4	Análise Estatística	13
4	RESULTADOS	14
4.1	História Familiar e Prevenção	15
4.2	Características clínicas	16
4.3	Comorbidades	17
4.4	Características Anátomo-Patológicas	20
4.5	Tratamento	21
4.6	Recidiva e Estado da Paciente na Última Avaliação	23
4.7	Avaliação da Prevalência das Comorbidades	24
4.8	Análise de Sobrevida e Avaliação do Impacto Prognóstico das Comorbidades	25
4.8.1	Análise de Sobrevida Global	25
4.8.2	Análise Múltipla – Fatores Prognósticos Independentes	44
4.9	Comparação da habilidade preditiva dos escores de comorbidade: ASA, Charlson e NCI	46
4.10	Análise de Sobrevida Livre de Eventos	47

4.11	Análise Múltipla - Fatores Prognósticos Independentes - Sobrevida Livre de Eventos	65
5	DISCUSSÃO	66
6	CONCLUSÕES	80
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

ANEXOS

Anexo 1 Impacto prognóstico e criação de um escore específico para avaliação de comorbidades em mulheres com câncer de mama

Anexo 2 Índice de Comorbidades de Charlson

Anexo 3 Lista de comorbidades segundo a classificação do *National Cancer Institute/National Institute on Aging* (NCI/NIA).

Anexo 4 Lista de Comorbidades Encontradas nas Pacientes deste Estudo

Anexo 5 Sistema de Classificação do Estado Físico segundo a ASA

Anexo 6 Ficha de Avaliação Pré- Anestésica do Hospital A C Camargo

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer invasivo na população feminina, com mais de 1 milhão de casos novos e cerca de 400.000 óbitos ocorrendo anualmente (CRONIN et al. 2007). Os países desenvolvidos apresentam uma taxa de mortalidade ajustada por idade (18,6 óbitos/100.000 mulheres) duas vezes maior do que a observada nos países em desenvolvimento (9,1/100.000) (FERLAY et al. 2001). Durante o século 20, as taxas de incidência de câncer de mama aumentaram em diversos países, como resultado de programas de rastreamento e melhor qualidade técnica dos aparelhos de mamografia (MILLER et al. 1993; GARFINKEL et al. 1994; CIANFROCCA e GOLDSTEIN 2004) e da mudança dos padrões reprodutivos (ARMSTRONG 1976; KING e SCHOTTENFELD 1996; CHU et al. 1996).

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência nas mulheres brasileiras, com uma taxa anual de 53 casos novos/100.000 mulheres, desconsiderando o câncer de pele não melanoma. Nas regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro - Oeste ocupa o 2º lugar na incidência, sendo superado pelo câncer de pele não melanoma (Ministério da Saúde 2004). Segundo dados dos Registros de Câncer de Base Populacional, as maiores taxas de incidência no Brasil são observadas em Belo Horizonte (99,79 casos novos/100.000 mulheres), São Paulo (94/100.000) e Distrito Federal (86,10/100.000) (Ministério da Saúde 2005).

Os fatores de risco para desenvolvimento de câncer de mama, incluindo idade, história familiar (o risco é aumentado de 1,5 a 3,0 vezes em mulheres com

mãe ou irmã com câncer de mama), exposição a hormônios reprodutivos femininos (tanto endógenos quanto exógenos), fatores dietéticos (diretamente relacionados ao peso e estoques de gordura corporal, que são depósitos para os hormônios), doença mamária benigna proliferativa (sem atipia: risco relativo de 1,5 a 2,0; com atipia: risco relativo: 4,0 a 5,0), e fatores ambientais. A maioria destes fatores contribui para um pequeno a moderado aumento no risco para uma mulher. A idade exerce um papel importante no risco do câncer de mama. A incidência continua a aumentar, embora mais gradualmente, em mulheres com idade entre 60 e 70 anos (ERNSTER et al. 1996; HANKINSON e HUNTER 2002; HARRIS et al. 2006).

O câncer de mama é uma doença heterogênea, por isso, a determinação do prognóstico requer uma cuidadosa avaliação de múltiplos parâmetros clínicos e patológicos, considerando fatores relacionados ao tumor e ao paciente. Segundo FITZGIBBONS (2001), os fatores relacionados ao tumor são:

- Estado dos linfonodos axilares: é o mais importante fator prognóstico relacionado à doença. Cerca de 70% das pacientes com metástases nodais axilares desenvolverão recorrência em 10 anos, comparado com 20 a 30% das pacientes com linfonodos negativos. As taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global são piores quando 4 ou mais linfonodos estão comprometidos, incluindo as micrometástases e o linfonodo sentinela.
- Tamanho do tumor: é um importante fator preditivo do comportamento do tumor tanto para pacientes com linfonodos positivos como para aquelas com linfonodos negativos.
- Grau histológico: cerca de 10% dos tumores bem diferenciados recorrem em 5 anos, comparado com cerca de 30% dos tumores mal diferenciados.

- Tipo histológico: o carcinoma ductal invasivo compreende 70% dos tumores de mama e, para este tipo, o tamanho do tumor e o grau histológico são variáveis patológicas mais importantes.

Os fatores relacionados ao paciente são:

- Idade: este fator confunde-se com outros, como “status” menopausal e diferenças no tratamento. Há fortes evidências de que ser de faixa etária mais jovem é um efeito prognóstico adverso, o efeito da idade mais avançada sobre o prognóstico permanece incerto, porque há grandes diferenças no tratamento destas mulheres.
- Gravidez
- Raça e nível sócio-econômico: alguns estudos sugerem que mulheres negras e hispânicas têm pior prognóstico que as mulheres brancas
- Hereditariedade: comparado com o câncer de mama esporádico, o hereditário apresenta uma série de fatores prognósticos desfavoráveis como: idade (mulheres jovens), grau histológico, ausência de receptores hormonais, aneuploidia, e marcadores de proliferação.

Outros fatores são:

- Efeito do tratamento local e sistêmico
- Momento do diagnóstico: o intervalo entre a detecção do tumor e o início do tratamento pode afetar a evolução; quando maior que 3 meses, há uma associação com redução da sobrevida.

Há mais de 30 anos o sistema TNM (**T**umor, **N**odos e **M**etástase) é universalmente aceito e amplamente utilizado como base para o estadiamento do

câncer. Suas classificações macro e microscópica oferecem uma descrição razoavelmente precisa da extensão anatômica da doença. Contudo, não inclui informações sobre o comportamento biológico do câncer, expresso tanto pelas características estruturais e potencial agressividade biológica do tumor, como por suas implicações na fisiologia do paciente. A anatomia macroscópica (extensão da doença), a aparência microscópica (tipo celular, grau de diferenciação, etc.), e as características biomoleculares (marcadores tumorais, ploidia, etc.) são maneiras diferentes de descrevermos a estrutura morfológica e o potencial de agressividade do tumor (PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996; HLUPIC et al. 2004; SOERJOMATARAM et al. 2007).

Comorbidades são doenças pré-existentes ou coexistentes no momento do diagnóstico do câncer, por exemplo, cardiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, artrite, etc. (YANCIK et al. 2001). Apesar de não estarem diretamente relacionadas ao câncer, constituem-se em um aspecto clínico-biológico importante, por terem a capacidade de afetar a escolha do tratamento (HALL et al. 2002; HOOPER et al. 2002), o risco de complicações (DE MELO et al. 2001; DEAN et al. 2001; RIBEIRO et al. 2003; HOLLAUS et al. 2003) e, conseqüentemente, o prognóstico (FEINSTEIN 1985; WELLS et al. 1984; CLEMENS et al. 1986; SATARIANO e RAGLAND 1994; RIBEIRO et al. 2000; REID et al. 2001; POST et al. 2001; RIBEIRO et al. 2003).

Exemplos de comorbidades de grau mais severo, algumas vezes chamadas de “comorbidades prognósticas,” são a doença cardíaca grave, tuberculose avançada, doença hepática grave, e acidente vascular cerebral recente. Exemplos de “comorbidade não prognóstica” incluem hipertensão arterial leve controlada com

medicação, doença cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio ocorrido há mais de 6 meses, ataques recorrentes de asma, e hemorragia digestiva leve que não requer transfusão (PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996). Para YANCIK et al. (2001), o seguinte grupo de comorbidades é considerado como de doenças de “alta severidade”: doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes insulino-dependente, cardiopatia grave com histórico de parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, angina, arritmia, doença cardiovascular, infarto do miocárdio, neoplasia maligna prévia e insuficiência renal.

O estado geral do paciente influencia diretamente o planejamento terapêutico e as estimativas do prognóstico. Um tratamento menos agressivo ou até mesmo paliativo pode ser proposto para um paciente que é considerado “muito doente” para tolerar o tratamento padrão. Portanto, uma análise das comorbidades deve estar incluída em qualquer avaliação do prognóstico (FEINSTEIN 1970; FEINSTEIN et al. 1977; WELLS et al. 1984; CLEMENS et al. 1986; PICCIRILLO et al. 1994). A presença de comorbidades prognósticas pode determinar a seleção do tratamento e a evolução do paciente mais até que o próprio TNM (PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996).

O impacto das comorbidades é mais nítido nos cânceres que não são rapidamente fatais e que afetam pessoas com mais de 50 anos de idade (por exemplo, próstata, mama, boca, faringe, laringe, bexiga, ovário, útero e linfoma não Hodgkin) (FEINSTEIN et al. 1977; CLEMENS et al. 1986; SATARIANO 1992; PEIPERT et al. 1993, 1994; PICCIRILLO et al. 1994; HALL et al. 2000; RIBEIRO et al. 2000; YANCIK et al. 2001; CHEN et al. 2001; SONNEN et al. 2002; MILLER et al. 2003).

Quando as comorbidades são incluídas em um sistema de estadiamento, os pacientes com as melhores taxas de sobrevida mostram os maiores ganhos na estratificação prognóstica. Por outro lado, tem sido descrito que os efeitos das comorbidades são mais importantes nos pacientes idosos e merecem uma avaliação, independentemente do seu “performance status” ou capacidade física (EXTERMANN et al. 1998).

Além dos efeitos diretos sobre a sobrevida e influência na seleção do tratamento, os estudos sobre o câncer usualmente não incluem ou coletam a comorbidade como variável na avaliação dos resultados terapêuticos, de modo que a omissão continua a produzir imprecisão na classificação dos pacientes e na interpretação subsequente das taxas de sobrevida em 5 anos e eficácia terapêutica (PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996; YANCIK et al. 2001).

As informações sobre as comorbidades em pacientes com câncer podem ser obtidas de diversas maneiras incluindo: entrevistas, revisão de prontuários médicos, revisão de atestados de óbito e uso de dados hospitalares administrativos. Existem vários instrumentos validados para mensuração das comorbidades em pesquisa clínica, incluindo o índice de Charlson e o índice do *National Cancer Institute/National Institute on Aging* (NCI/NIA). O índice de Charlson foi criado para avaliar a mortalidade em uma coorte incluindo 559 pacientes internados em um hospital universitário. O escore de comorbidades é derivado de um índice ponderado, baseado no risco relativo da mortalidade associada com cada uma das doenças (CHARLSON et al. 1987). Em 1992, o *National Cancer Institute* (NCI) e o *National Institute on Aging* (NIA) iniciaram um estudo para avaliar a prevalência de comorbidades em pacientes idosos com câncer, sendo que sete topografias foram

escolhidas: mama, colo de útero, ovário, próstata, cólon, estômago e bexiga (HAVLIK et al. 1994). O índice de comorbidades do NCI/NIA foi desenvolvido em pacientes com câncer de cólon e é obtido através da soma de 27 condições (YANCIK et al. 1998). Apesar de serem amplamente utilizados para medir o impacto das comorbidades em pacientes com câncer, os dois primeiros índices não foram especificamente desenhados para tal finalidade.

Vários estudos sugerem que as comorbidades podem afetar negativamente o prognóstico de pacientes com câncer de mama (SATARIANO 1992; SATARIANO e RAGLAND 1994; WEST et al. 1996; YANCIK et al. 2001; MCPHERSON et al. 2002; MASKARINEC et al. 2003). A presença de comorbidades em pacientes com câncer está associada ao atraso no diagnóstico, estádios avançados e maior mortalidade (GONZALEZ et al. 2001). Em 1999, FLEMING et al. desenvolveram um Índice Prognóstico Ampliado (*Comprehensive Prognostic Index*) específico para pacientes com câncer de mama, através de um *linkage* de dados de cobrança do *Medicare* com os dados do Registro de Câncer de Kentucky. Neste estudo, os modelos preditivos de sobrevida global e sobrevida específica após 1 ano de seguimento identificaram as comorbidades específicas que têm impacto negativo no prognóstico destas pacientes. O índice final foi produzido através da integração deste índice específico de comorbidades a outras variáveis como idade e estágio da doença, e foi descrito como uma ferramenta útil no estabelecimento do prognóstico das pacientes com câncer de mama (FLEMING et al. 1999). No entanto, sabe-se que algumas comorbidades são comuns a todas as populações, mas a frequência e o impacto prognóstico de cada condição é variável, não somente entre populações, mas também entre os diversos tipos de câncer (PICCIRILLO et al. 2002).

Todavia, apesar da magnitude do problema do câncer de mama na população brasileira, até o presente momento nenhum estudo avaliou a prevalência e o impacto das comorbidades no prognóstico das pacientes portadoras desta neoplasia, o que justifica a realização do estudo proposto.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar a prevalência de comorbidades em pacientes com câncer de mama.
- Avaliar o impacto das comorbidades, medidas através dos índices de comorbidades de Charlson e do NCI/NIA, no prognóstico de pacientes com câncer de mama.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o impacto prognóstico individual das comorbidades em pacientes com câncer de mama e combiná-las para criar um índice de comorbidades específico para este tipo de câncer.
- Comparar os índices de comorbidades já existentes (NCI/NIA, ASA e índice de Charlson), para verificar qual apresenta a melhor habilidade na predição do óbito.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram incluídas no estudo todas as pacientes do sexo feminino, portadoras de câncer de mama (C50), registradas no banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital A C Camargo dos anos de 1999 e 2000.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de câncer de mama (C50), com comprovação histológica.
- Ausência de tratamento oncológico para este tumor, prévio à admissão no hospital.
- Pacientes que receberam tratamento cirúrgico para o câncer de mama, nesta instituição.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes que não receberam nenhum tipo de tratamento oncológico após a admissão na instituição.

- Pacientes tratadas exclusivamente com radioterapia ou quimioterapia, pois neste caso não são submetidas à avaliação pré-anestésica (Anexo 5), que inclui o risco cirúrgico segundo a *American Society of Anesthesiologists- ASA* (Anexo 6) e a descrição das comorbidades .
- Pacientes portadoras de sarcomas de mama (Morfologias CID-O 8800/3 a 9581/3) ou linfomas primários de mama (Morfologias CID-O 9590/3 a 9729/3), pois o estadiamento, comportamento biológico, tratamento, prognóstico e sobrevida são diversos.

3.3 METODOLOGIA

As pacientes elegíveis para o estudo foram identificadas na base de dados do Registro Hospitalar de Câncer do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo.

Os dados foram extraídos dos prontuários médicos e compilados para um questionário especialmente desenhado para este estudo (Anexo 1), incluindo as seguintes variáveis:

- Variáveis sócio-demográficas: raça, idade, tipo de seguro-saúde.
- Variáveis relativas a antecedentes pessoais: história familiar de câncer
- Variáveis relativas às características das pacientes: comorbidades, índice de comorbidades de *Charlson* (CHARLSON et al. 1987) (Anexo 2), índice de comorbidades do NCI/NIA (Anexo 3), risco cirúrgico segundo SAKLAD (1941) e *American Society of Anesthesiologists* (ASA) em 1987.

As comorbidades que foram estudadas são as relacionadas no Anexo 2 e 3, sendo que foram incluídas neste estudo as que tiveram prevalência superior a 1% e inferior a 51%.

- Variáveis relativas ao diagnóstico: data do diagnóstico, métodos de detecção utilizados.
- Variáveis relativas às características do tumor: sub-localização anatômica segundo a CID-O 2ª edição (PERCY et al. 1996), tipo histológico segundo a CID-O 2ª edição (PERCY et al. 1996), grau histológico de *Scarff-Bloom-Richardson* modificado (ELSTON e ELLIS 1991), estágio clínico TNM (SOBIN e WITTEKIND 2004), tamanho do tumor (cm), invasão perivascular sanguínea e linfática, número de linfonodos dissecados, número de linfonodos comprometidos, invasão capsular, status dos receptores de estrógeno e progesterona (por imunistoquímica), status do produto dos oncogenes C-erbB-2 e p53 (por imunistoquímica).
- Variáveis relativas ao tratamento: data da admissão na instituição, data do início do tratamento, tratamento cirúrgico do tumor primário, status das margens cirúrgicas, reconstrução mamária, esvaziamento axilar, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, esquemas de quimioterapia utilizados, resposta à quimioterapia neoadjuvante.
- Variáveis relativas ao seguimento: recidiva, data da recidiva, localização anatômica de recidiva à distância, tratamento da recidiva, data da última observação, estado do paciente na última observação, tempo de sobrevida (tempo compreendido entre a data do diagnóstico e a data da última observação ou óbito), tempo de sobrevida livre de evento (tempo

compreendido entre a data do diagnóstico e a data da recidiva, óbito ou última observação).

Posteriormente, os dados foram digitados em um banco de dados com a utilização do software SPSS for Windows versão 14.0. Periodicamente, foram realizadas análises preliminares, para avaliar a consistência interna dos dados.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística incluiu:

- Cálculo de medidas de tendência central e dispersão, frequências absolutas e relativas, para descrição das variáveis quantitativas e qualitativas, respectivamente.
- Avaliação da prevalência das comorbidades através de estimativa por ponto e respectivo intervalo de confiança de 95%
- Para avaliação do impacto prognóstico das comorbidades, utilização da análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier (com o teste de log-rank para a comparação entre as curvas). Para a análise múltipla, utilização do modelo dos riscos proporcionais de Cox.
- Comparação entre os índices, realizada através da construção de curvas ROC, para verificação da capacidade preditiva de óbito de cada índice.
- Para todos os testes estatísticos, foi estabelecido um erro $\alpha=5\%$.

4 RESULTADOS

A amostra foi constituída predominantemente por mulheres da raça branca (88,1%), com idade média de 54,4 anos e mediana de 52 anos (variando de 26 a 87 anos; desvio-padrão=12,6 anos) e que possuíam algum plano de saúde (convênio) (75,8%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo variáveis demográficas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Raça	Branca	379 (88,1)
	Negra	12 (2,8)
	Amarela	29 (6,7)
	Outras	2 (0,5)
	Ignorado	8 (1,9)
Seguro Saúde	SUS	92 (21,4)
	Convênio	326 (75,8)
	Particular	12 (2,8)

4.1 HISTÓRIA FAMILIAR E PREVENÇÃO

A maioria das pacientes não tinha histórico familiar de câncer de mama (60,9%). Em 37,2% dos casos, o tumor foi detectado pela mamografia, mas um número significativo de mulheres constatou uma alteração durante o auto-exame das mamas (27%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo história familiar de câncer de mama e método de detecção do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
História familiar de câncer de mama	Não	262 (60,9)
	Sim, parente de 1º grau	51 (11,9)
	Sim, parente de outro grau	75 (17,4)
	Ignorado	42 (9,8)
Método de detecção	Sem detecção precoce	103 (24)
	Mamografia	160 (37,2)
	Auto-exame	116 (27)
	Exame clínico	37 (8,6)
	Ignorado	14 (3,3)

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A maiorias das mulheres apresentou tumor estágio T2 (37,2%), N0 (69,3%), e M0 (97,7%), e estadiamento clínico IIa (27,4%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo características clínicas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Tamanho	Tis	62 (14,4)
	T1a	15 (3,5)
	T1b	30 (7,0)
	T1c	83 (19,3)
	T2	160 (37,2)
	T3	17 (4,0)
	T4a	1 (0,2)
	T4b	50 (11,6)
	T4c	2 (0,5)
	T4d	5 (1,2)
	Tx	5 (1,2)
Linfonodos	N0	298 (69,3)
	N1	85 (19,8)
	N2	45 (10,5)
	Nx	2 (0,5)
Metástase à distância	M0	422 (98,1)
	M1	6 (1,4)
	Mx	2 (0,5)
Estádio Clínico	0	61 (14,2)
	I	111 (25,8)
	IIa	115 (26,7)
	IIb	60 (14,0)
	IIIa	19 (4,4)
	IIIb	55 (12,8)
	IV	6 (1,4)
	Ignorado	3 (0,7)

4.3 COMORBIDADES

Foi constatada a existência de 107 comorbidades, sendo as mais frequentes: hipertensão arterial sistêmica (31,6%), tabagismo (21,6%), alcoolismo (19,1%), obesidade (14,9%) e alergia (13,0%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, de acordo com a presença de comorbidades, índice de Charlson e NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Comorbidades	Asma	11 (2,6)
	Alergia	56 (13,0)
	Alcoolismo	82 (19,1)
	Anemia	13 (3,0)
	Amigdalite, SOE	7 (1,6)
	Acidente Vascular Cerebral	8 (1,9)
	Ansiedade	16 (3,7)
	Alzheimer	10 (2,9)
	Apendicite	14 (3,3)
	Agnesia Renal	1 (0,3)
	Aterosclerose	5 (1,4)
	Bronquite	12 (2,8)
	Catarata	4 (0,9)
	Calculose do Rim, Não Especificada	8 (1,9)
	Cefaléia e Enxaqueca	11 (2,6)
	Cistos Ovarianos	2 (0,6)
	Cistos Renais	7 (2)
	Colecistite	12 (2,8)
	Colelitíase, SOE	3 (0,9)
	Depressão	15 (3,5)
	Divertículo do Esôfago Adquirido	2 (0,6)
	Diabetes Mellitus	37 (8,6)
	Distúrbio do Depósito de Lípidos	8 (2,3)
	Desnutrição	1 (0,3)
	Distúrbios da Tireóide	49 (11,4)
	Doenças Articulares	24 (5,6)
	Doenças Cardíacas	64 (14,9)
	Doença de Paget, Óssea	1 (0,3)

Tabela 4 (cont.) - Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, de acordo com a presença de comorbidades, índice de Charlson e NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Comorbidades	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	13 (3,7)
	Doenças Vasculares	12 (2,8)
	Entesopatia	1 (0,3)
	Esclerodermia	1 (0,3)
	Epilepsia	4 (0,9)
	Febre Amarela	1 (0,3)
	Fibromialgia	1 (0,3)
	Fratura dos Ossos do Tórax	2 (0,6)
	Fratura do Fêmur	1 (0,3)
	Fratura do Antebraço	1 (0,3)
	Gravidez Tubária	1 (0,3)
	Gastrite	33 (7,7)
	Glaucoma	9 (2,1)
	Hérnia de Hiato	7 (1,6)
	Hipertensão Arterial Sistêmica	136 (31,6)
	Hemorragia Epidural	1 (0,3)
	Hemorróida	1 (0,3)
	Hepatite	6 (1,4)
	Hipopotassemia	1 (0,3)
	Hipercolesterolemia Pura	15 (3,5)
	Hipotensão	2 (0,6)
	Infecção por HIV	1 (0,3)
	Infecção do Trato Urinário (ITU)	4 (0,9)
	Infecção da Vias Aéreas Superiores	3 (0,9)
	Labirintite	13 (3,0)
	Nefrite	1 (0,3)
	Neuralgia do Trigêmio	1 (0,3)
	Obesidade SOE	64 (14,9)
	Osteoporose	10 (2,3)
	Outros Tumores	9 (2,6)
	Ovário Policístico	3 (0,9)
	Perda de Audição Não Especificada	1 (0,3)
	Presença de Implantes Articulares	1 (0,3)
	Ortopédicos	
Pneumonia	1 (0,3)	
Pólipo Uterino	2 (0,6)	
Pré-Eclâmpsia	2 (0,6)	

Tabela 4 (cont.) - Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, de acordo com a presença de comorbidades, índice de Charlson e NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Comorbidades	Refluxo Gastroesofágico	2 (0,6)
	Rinite Alérgica	12 (2,8)
	Seqüela de Tuberculosa das Vias Aéreas	4 (0,9)
	Seqüela de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE)	1 (0,3)
	Seqüela de Poliomielite	1 (0,3)
	Síndrome de Sjögren	12 (3,4)
	Sinusite	2 (0,6)
	Síndrome com Malformações Congênitas	1 (0,3)
	Tabagismo	93 (21,6)
	Talassemia Minor	1 (0,3)
	Tuberculose do Aparelho Gênit-Urinário	1 (0,3)
	Tromboflebite	2 (0,6)
	Tumor Benigno de Ovário	1 (0,3)
	Tosse	1(0,3)
	Transtornos Mentais Devido ao Fumo	17 (4,9)
	Transtornos da Valva Aórtica	2 (0,6)
Outros Tumores	14 (3,3)	
Índice de Charlson	0	314 (73,0)
	1	74 (17,2)
	2	28 (6,5)
	3	6 (1,4)
	4	5 (1,2)
	6	1 (0,2)
	9	2 (0,5)
	Índice Nacional Cancer Institute (NCI)	0
1		132 (30,7)
2		101 (23,5)
3		60 (14,0)
4		32 (7,4)
5		10 (2,3)
6		6 (1,4)
7		1 (0,2)

4.4 CARACTERÍSTICAS ANÁTOMO-PATOLÓGICAS:

O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal invasivo (82,1%), o grau histológico mais freqüente foi o baixo (41,9%), em 86,5% dos casos as margens eram livres (Tabelas 5).

O número de linfonodos dissecados variou de 0 a 58, (mediana=24).O número de linfonodos comprometidos variou de 0 a 39 (mediana=0) e o tamanho do tumor variou de 0,1 cm a 22 cm (mediana= 2 cm). As demais características anatomo-patológicas estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5 – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo características anatomo-patológicas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Tipo Histológico	Carcinoma ductal invasivo	353 (82,1)
	Carcinoma intraductal	9 (2,1)
	Ca ductal <i>in situ</i>	30 (7,0)
	Carcinoma lobular invasivo	10 (2,3)
	Carcinoma intraductal tipo comedocarcinoma	2 (0,5)
	Carcinoma <i>in situ</i>	21 (4,9)
	Carcinoma medular atípico	1 (0,2)
	Carcinoma mucinoso	3 (0,7)
	Carcinoma lobular <i>in situ</i>	1 (0,2)
Grau Histológico	Grau histológico alto	35 (8,1)
	Grau histológico intermediário	171 (39,8)
	Grau histológico baixo	180 (41,9)
	Ignorado	44 (10,2)
Margens Cirúrgicas	Livres	392 (91,2)
	Exíguas	19 (4,4)
	Comprometidas	11 (2,6)
	Ignorado	8 (1,9)
Invasão Linfática	Sim	100 (23,3)
	Não	318 (74,0)
	Ignorado	12 (2,8)

Tabela 5 (cont.) – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo características anátomo-patológicas, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Receptor de Estrógeno	Positivo	195 (45,3)
	Negativo	192 (44,7)
	Ignorado	43 (10,0)
Receptor de Progesterona	Positivo	229 (53,3)
	Negativo	142 (33)
	Ignorado	59 (13,7)
Cerb2	Positivo	137 (31,9)
	Negativo	224 (52,1)
	Ignorado	69 (16,0)
P53	Positivo	103 (24)
	Negativo	257 (59,8)
	Ignorado	70 (16,3)

4.5 TRATAMENTO

A maioria das pacientes foi submetida à quadrantectomia e mastectomia radical modificada (45,8%, respectivamente), esvaziamento axilar (88,4%), radioterapia (74,7%) e quimioterapia adjuvante (49,8%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Tratamento Cirúrgico	Quadrantectomia	197 (45,8)
	Mastectomia radical modificada à Patey	197 (45,8)
	Mastectomia simples	11 (2,6)
	Tumorectomia	7 (1,6)
	Outras técnicas	18 (4,2)
Reconstrução	Não	254 (59,1)
	Reconstrução imediata	105 (24,4)
	Reconstrução tardia	13 (3,0)
	Ignorado	1 (0,2)
Esvaziamento Axilar	Sim	380 (88,4)
	Não	50 (11,6)
Radioterapia	Sim	321 (74,7)
	Não	104 (24,2)
	Ignorado	5 (1,2)
Quimioterapia	Não	156 (36,3)
	Neoadjuvante	9 (2,1)
	Adjuvante	214 (49,8)
	Neoadjuvante + adjuvante	47 (10,9)
	Ignorado	4 (0,9)
Hormonioterapia	Sim	243 (56,5)
	Não	180 (41,9)
	Ignorado	7 (1,6)

4.6 RECIDIVA e ESTADO DA PACIENTE NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

A maioria das pacientes (73,7%) não apresentou recorrência local ou à distância durante o seguimento. Entre aquelas que tiveram recorrência, apenas 4 não receberam tratamento, e 70,9 % das pacientes encontram-se vivas e sem evidências de doença em atividade na última avaliação (Tabela 7). O tempo de seguimento variou de 0,69 a 137,6 meses (mediana=82,4 meses). Somente 6,7% das pacientes encontravam-se perdidas de seguimento na última avaliação.

Tabela 7 – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo recidiva, metástase à distância, tratamento da recidiva e estado da paciente na última avaliação, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Recidiva	Não	317 (73,7)
	Recidiva local	14 (3,2)
	Recidiva à distância	92 (21,4)
	Nunca esteve livre da doença	7 (1,6)
Metástase à Distância	Não	338 (78,6)
	Pulmonar	9 (2,1)
	Ossos	15 (3,5)
	Fígado	3 (0,7)
	Sistema nervoso central	3 (0,7)
	Mama contra-lateral	10 (2,3)
	Outra localização	1 (0,2)
	Múltiplos sítios	43 (10,0)
	Nunca esteve livre da doença	7 (1,6)
	Ignorado	1 (0,2)
Tratamento da Recidiva	Não aplicável	317 (73,7)
	Sim	107 (24,9)
	Não	4 (0,9)
	Ignorado	2 (0,5)

Tabela 7 (cont.) – Número e porcentagem de pacientes com câncer de mama, segundo recidiva, metástase à distância, tratamento da recidiva e estado da paciente na última avaliação, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	n (%)
Estado do Paciente	Viva sem doença	305 (70,9)
	Viva com doença	14 (3,3)
	Viva, SOE	11 (2,6)
	Óbito por câncer	62 (14,4)
	Óbito por outra causa	9 (2,1)
	Perdida de seguimento	29 (6,7)

4.7 AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DAS COMORBIDADES

A prevalência global de comorbidades (presença de pelo menos uma comorbidade) foi de 87% (IC 95% = [83,5-90,5]).

Foram identificadas 35 comorbidades com prevalência superior a 1% e inferior a 51%: hipertensão arterial sistêmica (31,6%), alcoolismo (19,1%), tabagismo (21,6%), obesidade (14,9%), doenças cardíacas (14,9%), alergia (13%), distúrbios da tireóide (11,4%), gastrite (7,7%), diabetes mellitus (8,6%), doenças articulares (5,6%), apendicite (3,3%), depressão (3,5%), colecistite (2,8%), labirintite (3,0%), rinite (2,8%), cefaléia e enxaqueca (2,6%), hipercolesterolemia (3,5%), bronquite (2,8%), osteoporose (2,3%), doença vascular periférica (2,8%), asma (2,6%), acidente vâsculo-cerebral (1,9%), amigdalite (1,6%), calculose renal (1,9%), glaucoma (2,1%), ansiedade (3,7%), anemia (3%), hérnia de hiato (1,6%), hepatite (1,4%) e outros tumores malignos (3,3%).

4.8 ANÁLISE DE SOBREVIDA E AVALIAÇÃO DO IMPACTO PROGNÓSTICO DAS COMORBIDADES

4.8.1 Análise de Sobrevida Global

A taxa de sobrevida global após 5 anos de seguimento foi de 87,5% (Figura 1).

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas probabilidades de sobrevida global após cinco anos em relação ao modo de detecção do tumor ($p=0,001$) (Figura 2), categoria de admissão ao serviço de saúde ($p=0,006$) (Figura 3), estadiamento clínico agrupado ($p<0,001$) (Figura 4), risco cirúrgico – ASA ($p=0,002$) (Figura 5), asma ($p=0,043$) (Figura 6), invasão linfática ($p<0,001$) (Figura 7), status dos receptores de estrógeno ($p<0,001$) (Figura 8), comprometimento linfonodal ($p<0,001$) (Figura 9), idade ($p=0,001$) (Figura 10), tamanho do tumor ($p<0,001$) (Figura 11), índice de comorbidades do NCI ($p=0,010$) (Figura 12), hormonioterapia ($p<0,001$) (Figura 13) e quimioterapia ($p<0,001$) (Figura 14) (Tabela 9).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas probabilidades de sobrevida global após cinco anos em relação à raça ($p=0,202$), história familiar de câncer de mama ($p=0,200$), tratamento cirúrgico do tumor primário ($p=0,969$), tipo histológico do tumor ($p=0,160$), grau histológico ($p=0,179$), índice de comorbidades de Charlson ($p=0,056$), hipertensão arterial sistêmica ($p=0,149$), diabetes ($p=0,353$), tabagismo ($p=0,128$), obesidade ($p=0,702$), distúrbios da tireóide ($p=0,890$), doenças cardíacas ($p=0,827$), alergia ($p=0,655$), alcoolismo ($p=0,379$), cefaléia e enxaqueca ($p=0,491$), anemia ($p=0,119$), doenças articulares

($p=0,712$), amigdalite ($p=0,980$), acidente vascular cerebral ($p=0,285$), ansiedade ($p=0,789$), apendicite ($p=0,376$), bronquite ($p=0,513$), colelitíase e colecistite ($p=0,468$), depressão ($p=0,459$), doenças vasculares ($p=0,443$), gastrite ($p=0,255$), glaucoma ($p=0,813$), hepatite ($p=0,324$) hipercolesterolemia ($p=0,109$), labirintite ($p=0,590$), osteoporose ($p=0,714$), calculose renal ($p=0,232$), hérnia de hiato ($p=0,835$), rinite ($p=0,502$), outros tumores malignos ($p=0,808$), esvaziamento axilar ($p=0,051$), reconstrução cirúrgica da mama ($p=0,082$), invasão sanguínea ($p=0,095$), invasão capsular ($p=0,143$), status do receptor de progesterona ($p=0,211$), *cerbB2* ($p=0,434$), *p53* ($p=0,560$), status das margens cirúrgicas ($p=0,320$) e realização de radioterapia ($p=0,757$) (Tabela 8).

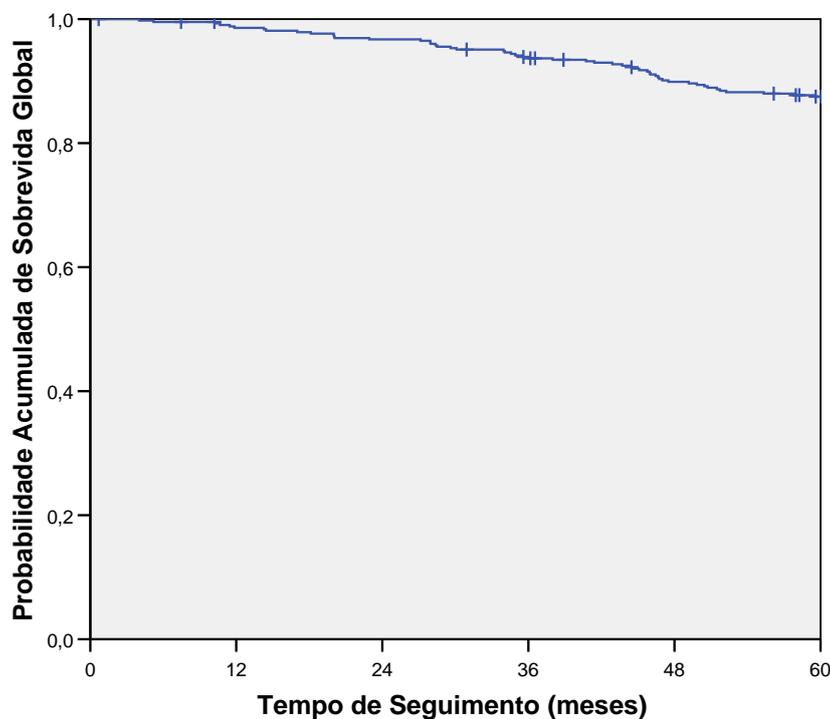


Figura 1 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

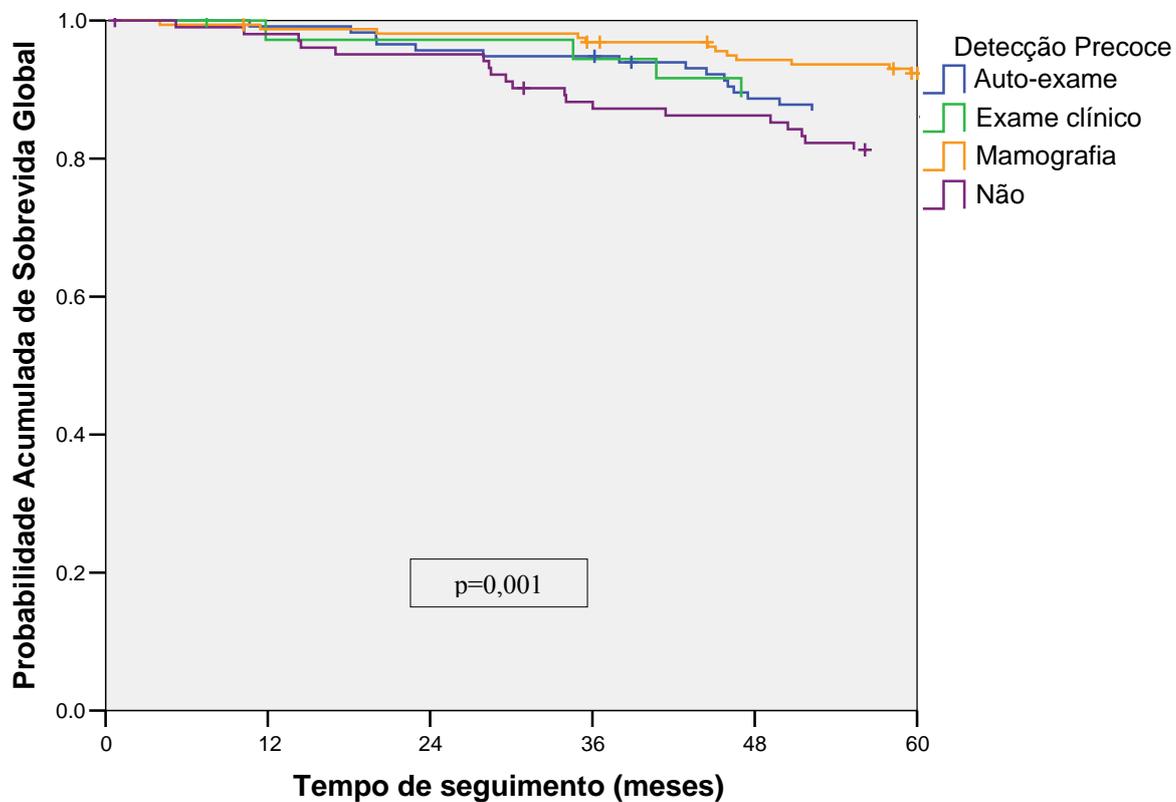


Figura 2 - Curva de sobrevida global de mulheres com câncer de mama, segundo método de detecção precoce do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

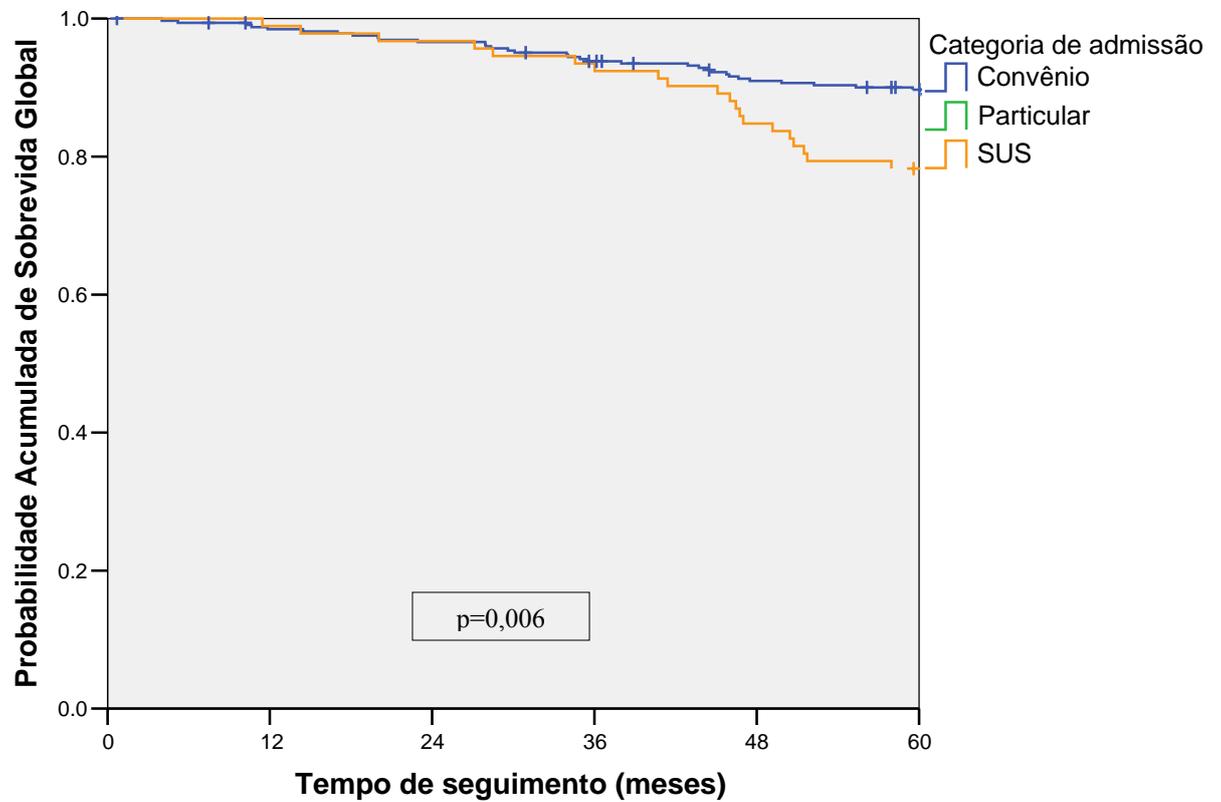


Figura 3 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo categoria de admissão no serviço de saúde, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

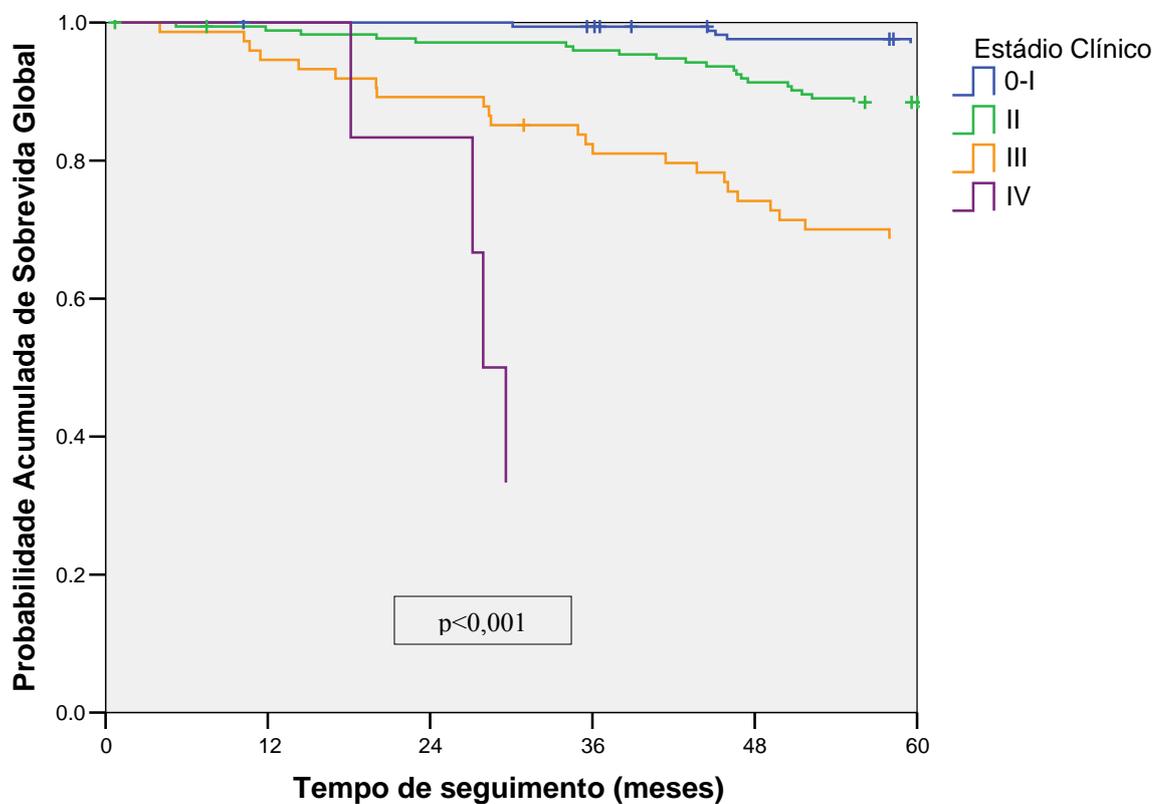


Figura 4 – Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo estadio clínico agrupado, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

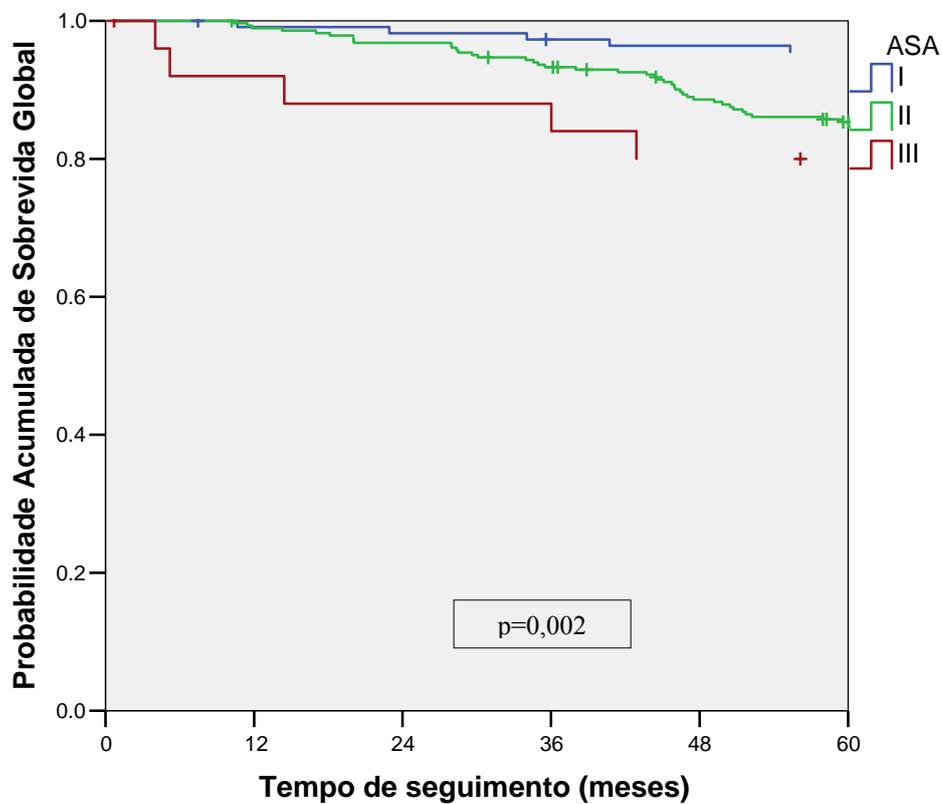


Figura 5 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo risco cirúrgico- ASA, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

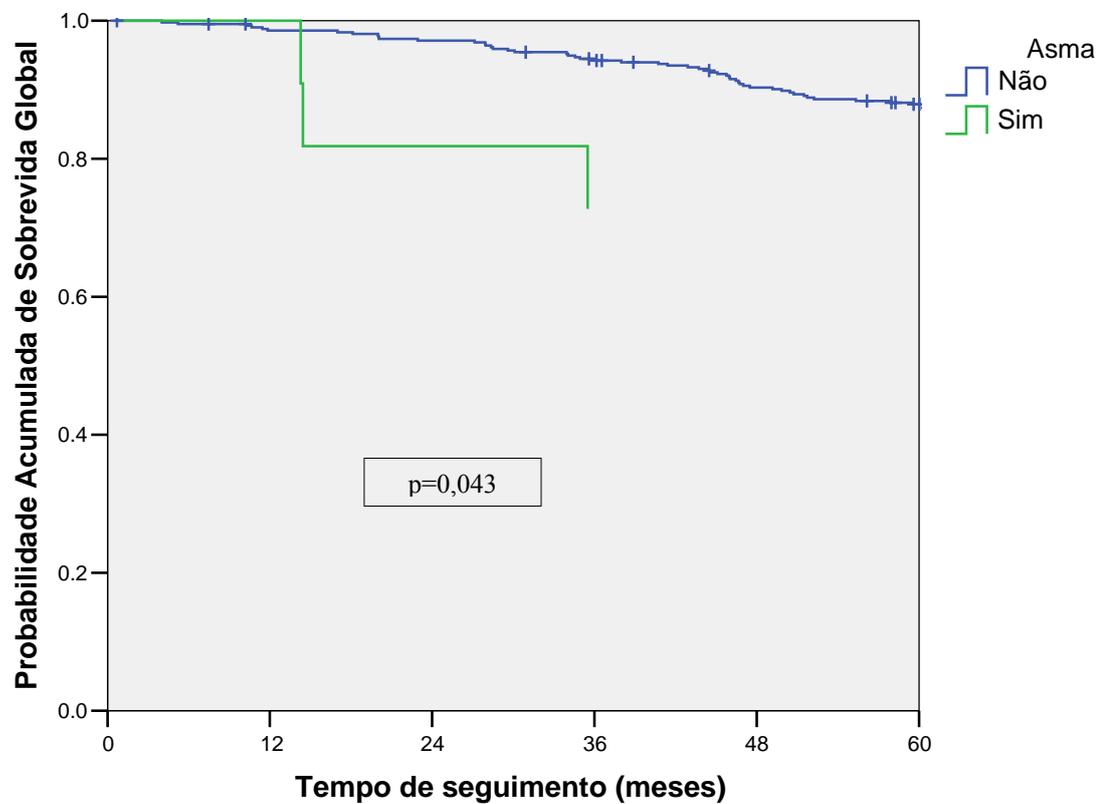


Figura 6 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo comorbidade: asma, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

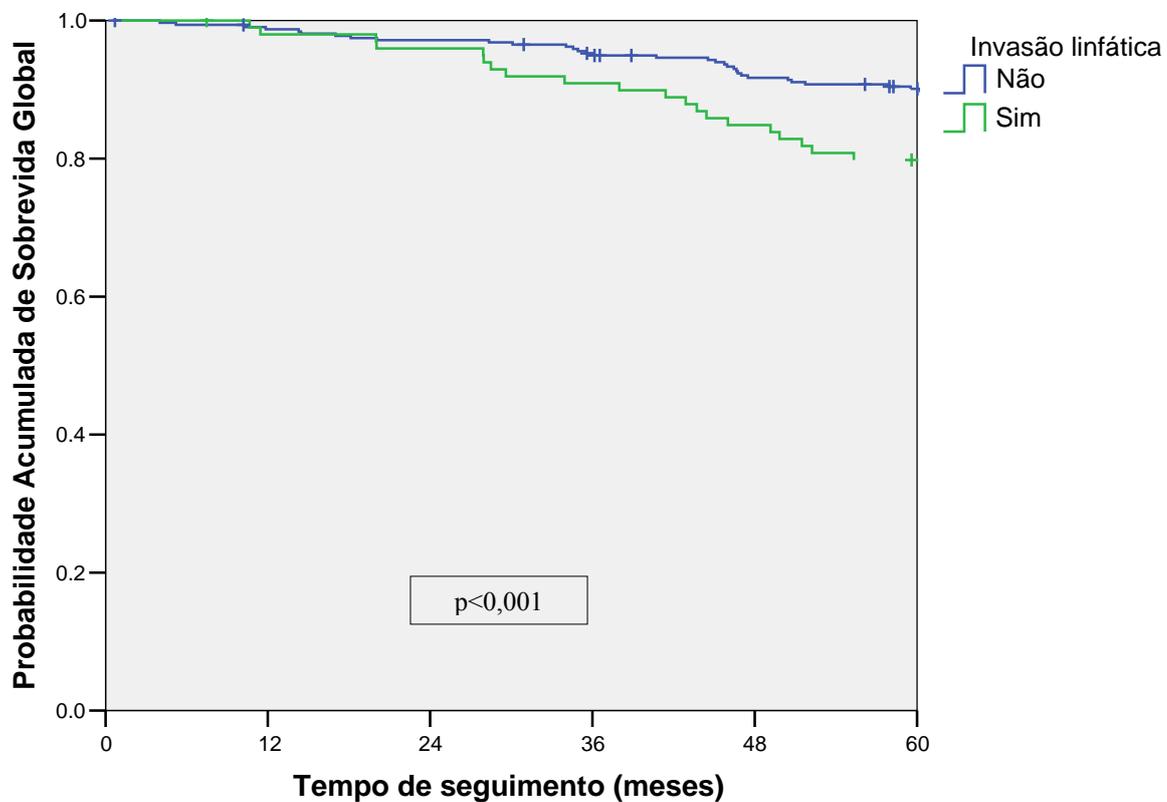


Figura 7 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo presença de invasão linfática, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

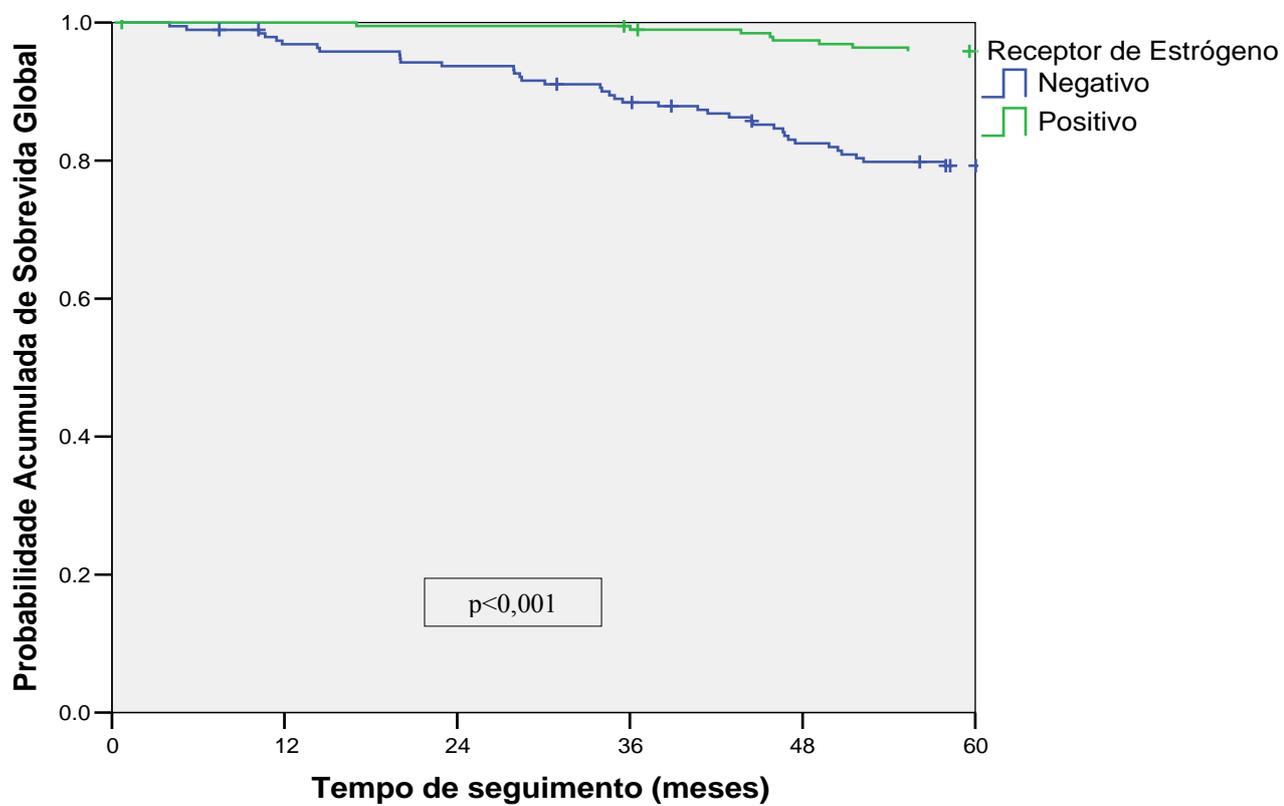


Figura 8 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo status de receptor de estrógeno, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

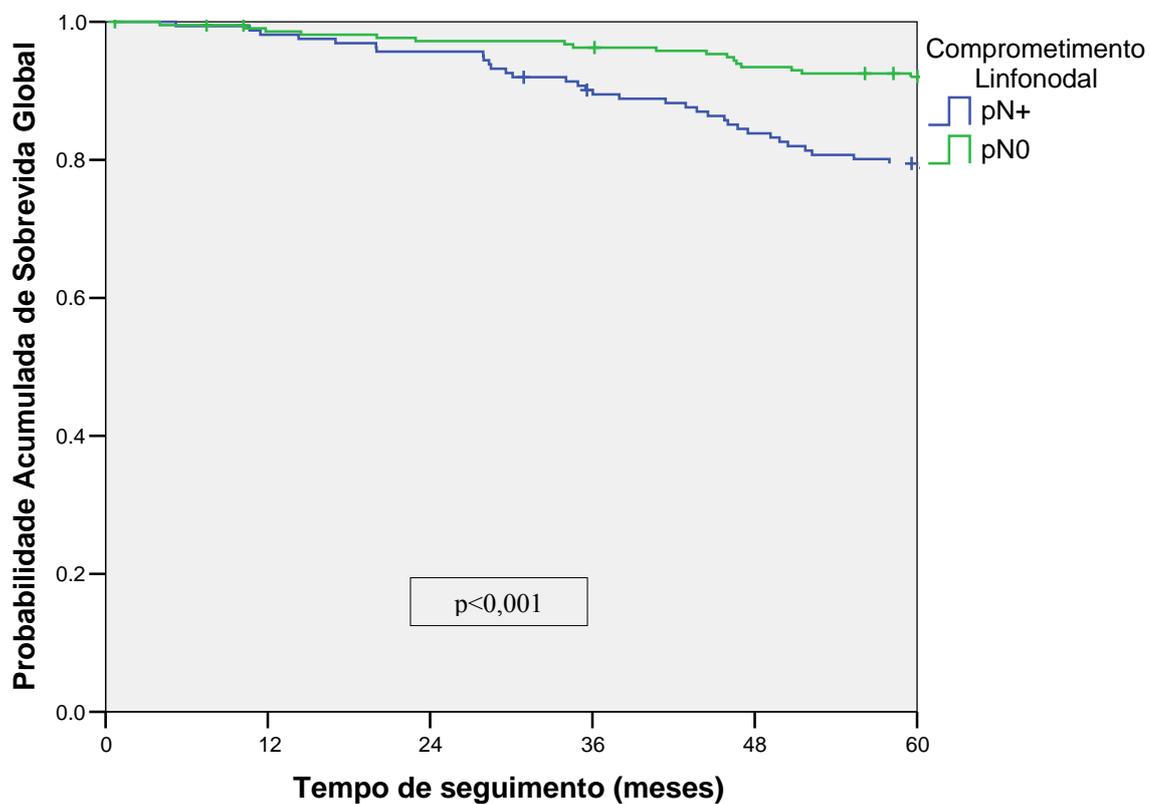


Figura 9 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo comprometimento linfonodal (pN), Hospital A C Camargo, 1999-2000.

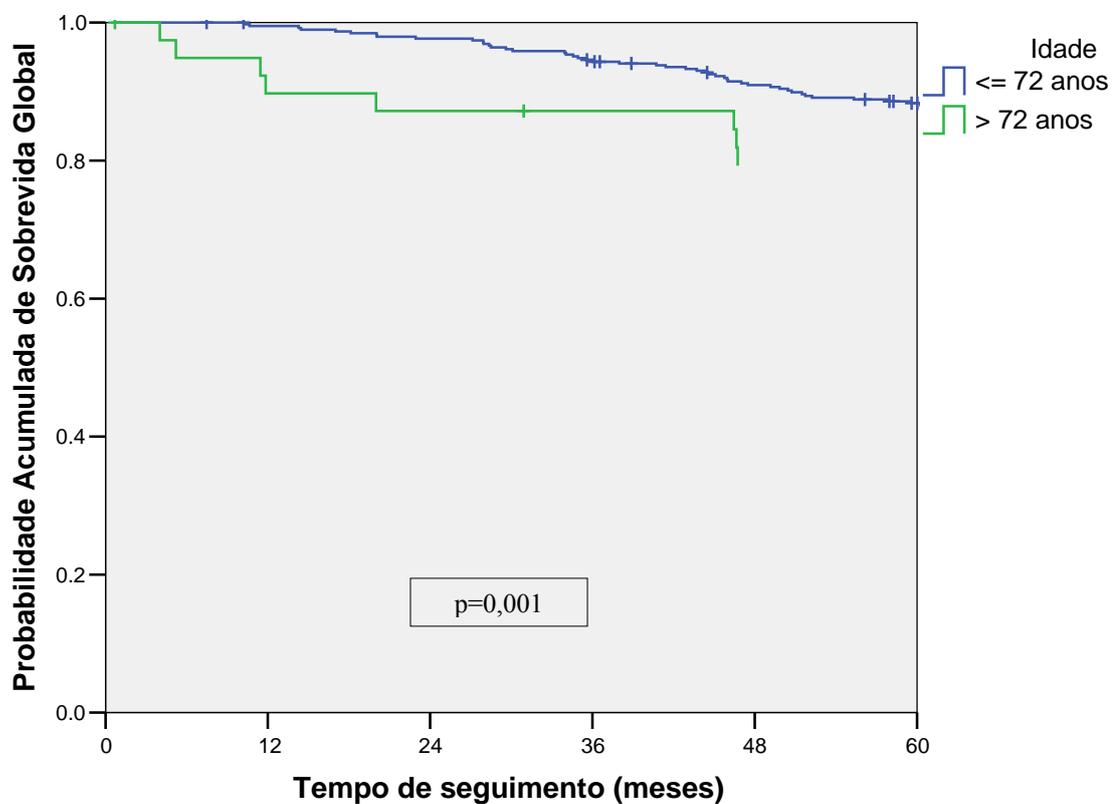


Figura 10 - Curva de sobrevivência global de pacientes com câncer de mama, segundo faixa etária, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

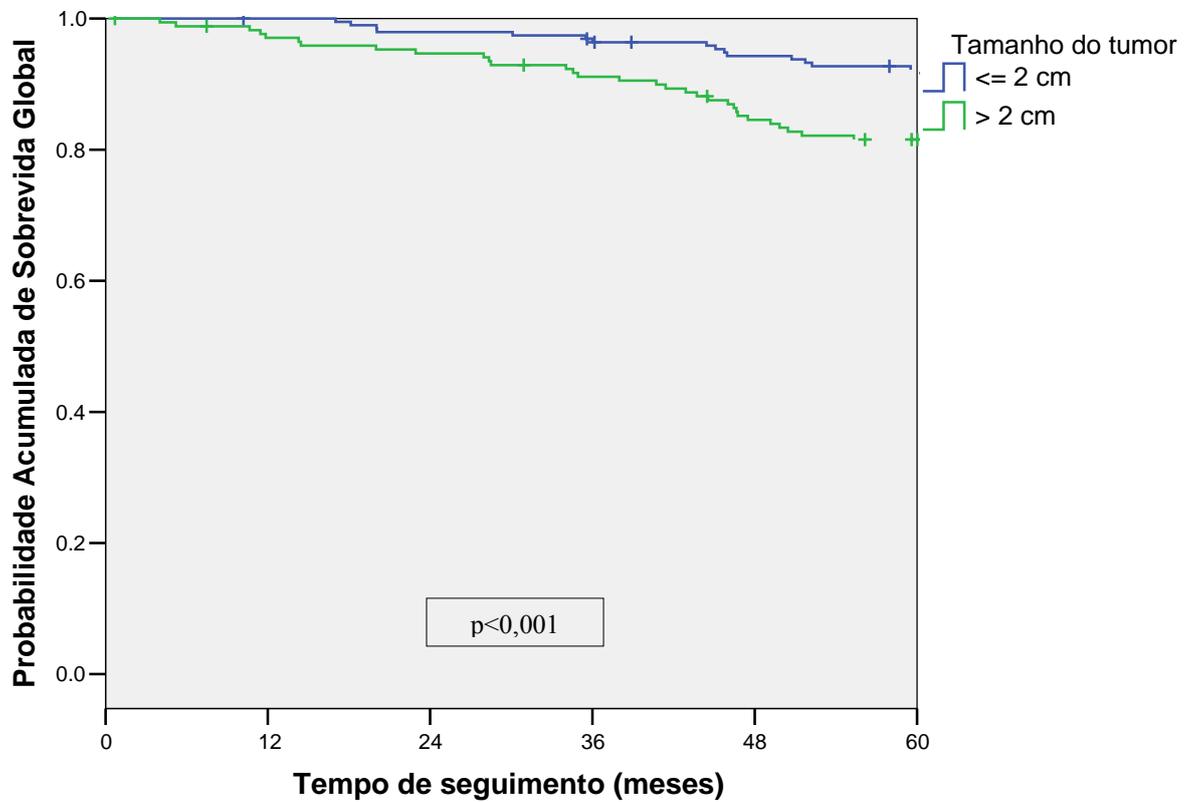


Figura 11 - Gráfico da curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo tamanho do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

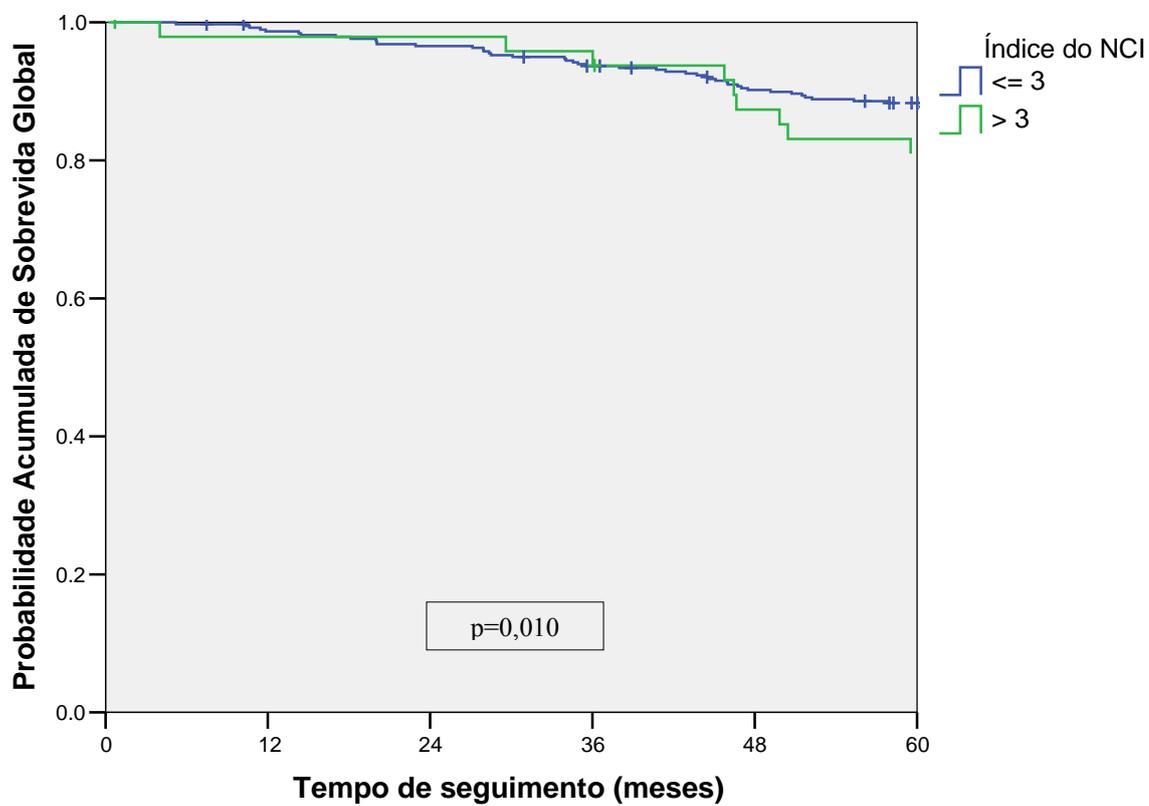


Figura 12 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo índice de comorbidades do NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

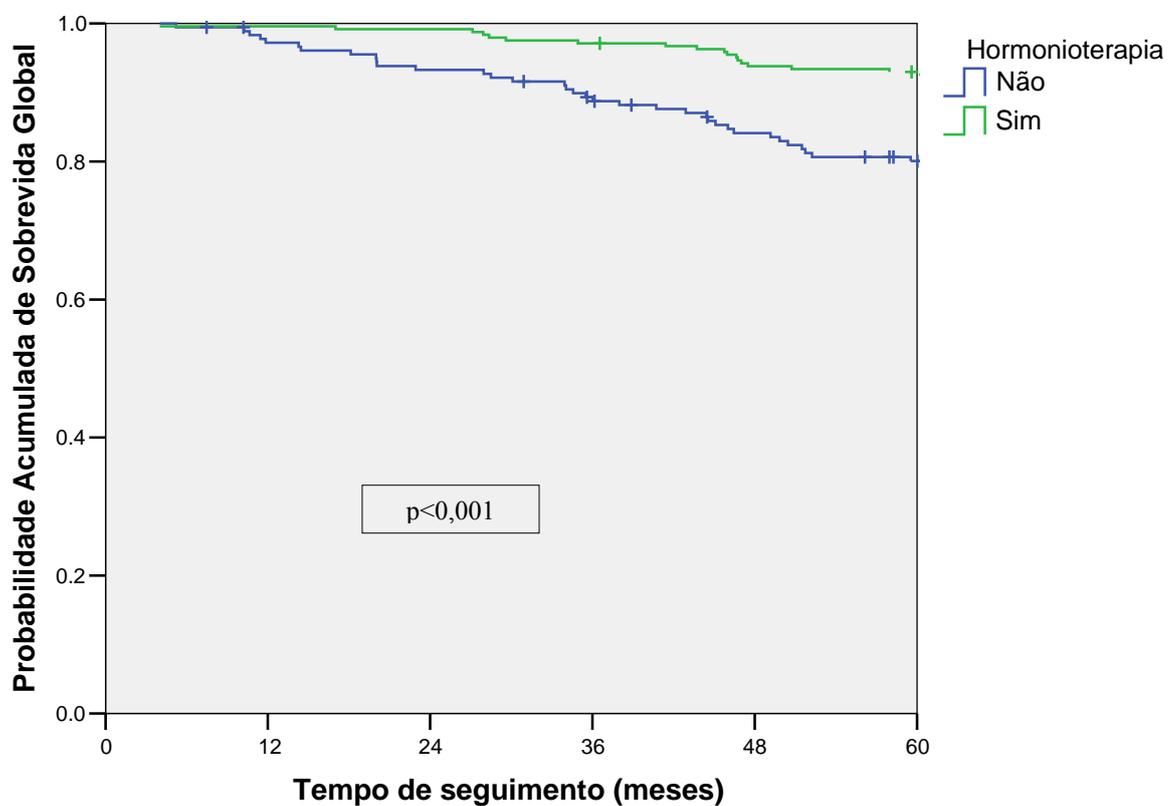


Figura 13 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo realização de hormonioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

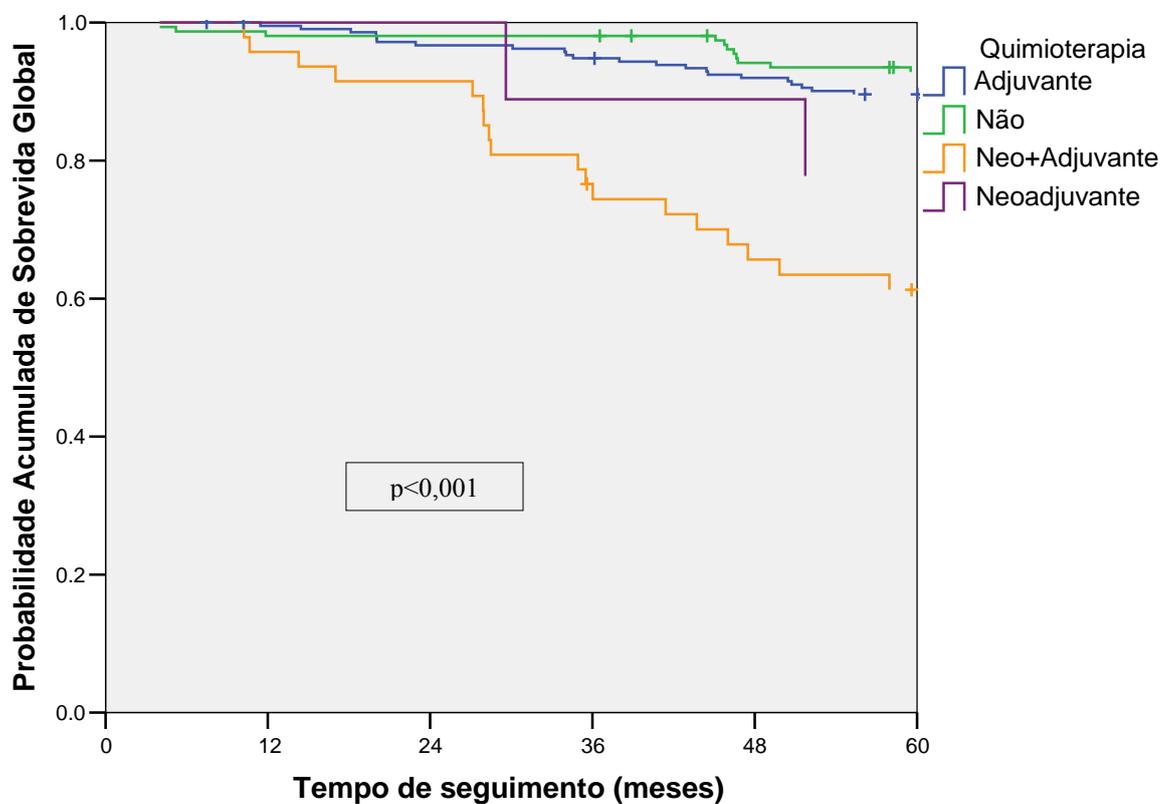


Figura 14 - Curva de sobrevida global de pacientes com câncer de mama, segundo realização de quimioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Tabela 8 - Probabilidades de sobrevida global acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	Sobrevida (%)	p
Seguro-Saúde	SUS	78,3	0,006
	Convênio	89,7	
	Particular	100,0	
Raça	Branca	87,4	0,202
	Outras	90,7	
Detecção Precoce	Não	81,3	0,001
	Mamografia	92,4	
	Auto-exame	86,9	
	Exame clínico	88,9	
História Familiar de Câncer de Mama	Sim, parente de 1º grau	88,2	0,200
	Sim, parente de outro grau	91,8	
	Não	85,7	
Grau histológico	Baixo	89,4	0,179
	Intermediário	85,1	
	Alto	85,1	
ASA	I	95,5	0,002
	II	85,4	
	III	80,0	
Estádio Clínico Agrupado	0-I	97,0	<0,001
	II	88,4	
	III	68,7	
	IV	33,3	
HAS	Não	89,0	0,149
	Sim	84,2	
Tabagismo	Não	88,2	0,128
	Sim	84,8	
Diabetes	Não	88,1	0,353
	Sim	80,6	

Tabela 8 (cont.) Probabilidades de sobrevida global acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	Sobrevida (%)	p
Obesidade	Não	87,5	0,702
	Sim	87,5	
Distúrbios da Tireóide	Não	87,5	0,890
	Sim	87,4	
Doenças Cardíacas	Não	87,8	0,827
	Sim	85,9	
Alergia	Não	87,2	0,655
	Sim	89,2	
Asma	Não	87,9	0,043
	Sim	72,7	
Alcoolismo	Não	88,0	0,379
	Sim	85,2	
Anemia	Não	87,1	0,119
	Sim	100,0	
Doença articular	Não	87,1	0,712
	Sim	95,6	
Amigdalite	Não	87,5	0,980
	Sim	83,3	
AVC	Não	87,7	0,285
	Sim	75,0	
Ansiedade	Não	87,5	0,789
	Sim	87,0	
Apendicite	Não	87,3	0,376
	Sim	92,3	
Bronquite	Não	87,4	0,513
	Sim	90,9	
Colelitíase/Colecistite	Não	87,4	0,468
	Sim	91,7	

Tabela 8 (cont.) Probabilidades de sobrevida global acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	Sobrevida (%)	p
Doença vascular	Não	87,6	0,443
	Sim	82,5	
Depressão	Não	87,0	0,459
	Sim	100,0	
Hipercolesterolemia	Não	87,1	0,109
	Sim	100,0	
Labirintite	Não	87,3	0,590
	Sim	92,3	
Osteoporose	Não	87,4	0,714
	Sim	90,0	
Calculose Renal	Não	87,2	0,232
	Sim	100,0	
Hérnia de Hiato	Não	87,3	0,835
	Sim	100,0	
Rinite	Não	87,4	0,502
	Sim	91,7	
Outros tumores malignos	Não	87,3	0,808
	Sim	92,9	
Gastrite	Não	86,7	0,255
	Sim	96,9	
Glaucoma	Não	87,5	0,813
	Sim	87,5	
Hepatite	Não	87,3	0,324
	Sim	100,0	
Tratamento Cirúrgico do Tumor Primário	Tumorectomia	85,7	0,969
	Quadrantectomia	88,1	
	Mastectomia simples	90,9	
	Mastectomia radical modificada	86,2	
	Outras	94,1	

Tabela 8 (cont.) Probabilidades de sobrevida global acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	Sobrevida (%)	p
Reconstrução	Não	84,1	0,082
	Imediata	90,0	
	Tardia	100,0	
Esvaziamento Axilar	Não	93,9	0,051
	Sim	86,7	
Margens Cirúrgicas	Livres	87,5	0,320
	Exíguas	77,3	
	Comprometidas	96,3	
Invasão Capsular	Não	83,9	0,143
	Sim	90,5	
Invasão Sangüínea	Não	88,6	0,095
	Sim	73,1	
Invasão Linfática	Não	90,1	<0,001
	Sim	79,8	
Receptor - Estrógeno	Negativo	79,3	<0,001
	Positivo	95,8	
Receptor - Progesterona	Negativo	86,3	0,211
	Positivo	88,5	
CerbB2	Negativo	89,1	0,434
	Positivo	84,4	
p53	Negativo	88,5	0,560
	Positivo	84,2	
Hormonioterapia	Não	80,0	<0,001
	Sim	93,0	
Quimioterapia	Não	92,8	<0,001
	Neoadjuvante	77,8	
	Adjuvante	89,6	
Linfonodos Comprometidos	Neoadjuvante + adjuvante	61,3	<0,001
	Não	92,0	
	Sim	79,5	

Tabela 8 (cont.) Probabilidades de sobrevida global acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	Sobrevida (%)	p
Idade (anos)	> 72	88,3	0,001
	≤ 72	79,2	
Tamanho do Tumor (cm)	≤ 2	92,2	<0,001
	> 2	81,5	
Índice do NCI	≤ 3	88,3	0,010
	> 3	80,9	
Índice de Charlson	≤ 2	88,2	0,056
	> 2	80,5	

4.8.2 Análise Múltipla – Fatores Prognósticos Independentes

Na análise múltipla, nenhuma comorbidade isolada teve influência no prognóstico. Os fatores prognósticos independentes foram: estágio clínico, status do receptor de estrógeno, idade, realização de quimioterapia e índice de comorbidades do NCI (Tabela 10).

Tabela 9 - Análise múltipla dos fatores prognósticos, relacionados à sobrevida global, em pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	HR _{bruta}	HR _{ajustada}	IC95% HR _{ajustada}	p
Estádio Clínico Agrupado	0/I	1,0	1,0	Ref.	
	II	4,7	3,5	[1,2-10,3]	0,024
	III	15,4	8,8	[2,8-27,4]	<0,001
	IV	37,4	11,3	[1,2-103,8]	0,032
Quimioterapia	Não	1,0	1,0	Ref.	
	Neoadjuvante	2,6	0,9	[0,1-8,1]	0,951
	Adjuvante	1,7	2,3	[0,9-5,6]	0,064
	Neoadjuvante + adjuvante	7,6	5,1	[1,9-13,4]	0,001
Receptor - Estrógeno	Negativo	1,0	1,0	Ref.	
	Positivo	0,3	0,3	[0,2-0,5]	<0,001
Idade (anos)	≤ 72	1,0	1,0	Ref.	
	> 72	2,6	3,4	[1,6-7,3]	0,002
Índice do NCI	≤ 3	1,0	1,0	Ref.	
	> 3	2,1	2,3	[1,2-4,6]	0,017

4.9 COMPARAÇÃO DA HABILIDADE PREDITIVA DOS ESCORES DE COMORBIDADE: ASA, CHARLSON E NCI

O escore de comorbidades com melhor habilidade na predição do óbito foi a classificação ASA (área sob a curva ROC = 60,7%, $p=0,005$). Os escores de Charlson e do NCI obtiveram áreas correspondentes a 54,7% ($p=0,221$) e 56,6% ($p=0,084$), respectivamente (Figura 15).

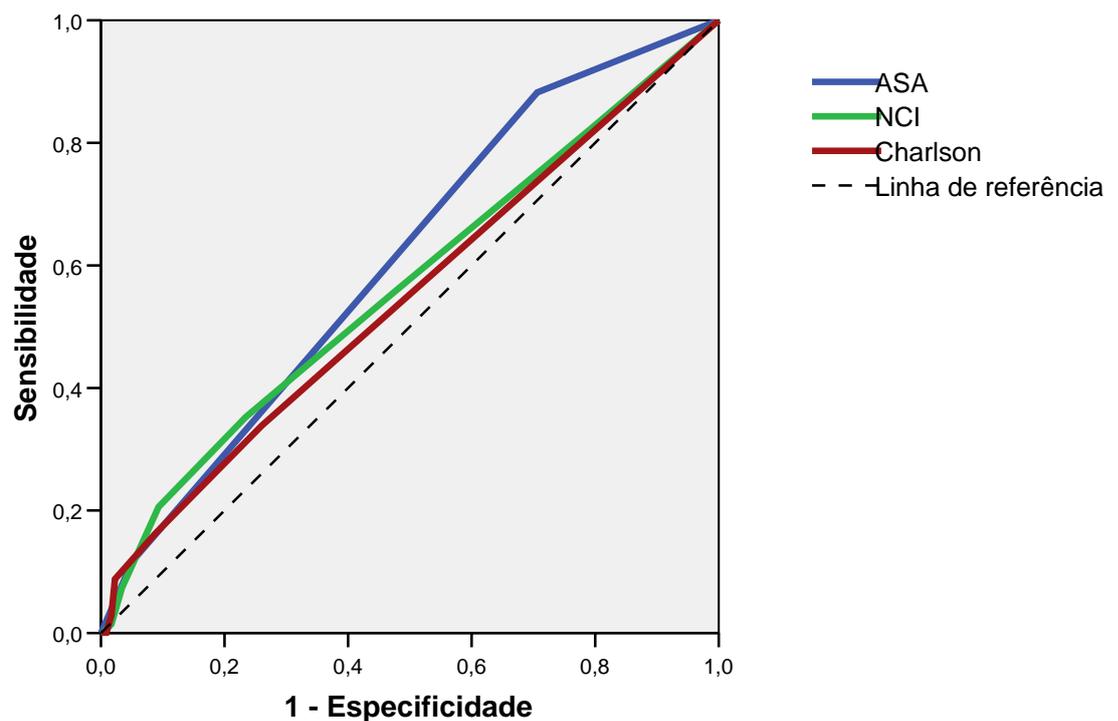


Figura 15 - Curva ROC, comparando a capacidade preditiva de óbito dos escores ASA, NCI e Charlson, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

4.10 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS

A taxa de sobrevida livre de eventos após 5 anos de seguimento foi de 78,6% (Figura 16).

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas probabilidades de sobrevida livre de eventos após cinco anos, em relação ao modo de detecção do tumor ($p=0,004$) (Figura 17), estadiamento clínico agrupado ($p<0,001$) (Figura 18), risco cirúrgico – ASA ($p=0,034$) (Figura 19), invasão linfática ($p<0,001$) (Figura 20), status dos receptores de estrógeno ($p=0,001$) (Figura 21), comprometimento linfonodal ($p<0,001$) (Figura 22), idade ($p=0,006$) (Figura 23), tamanho do tumor ($p=0,002$) (Figura 24), índice de comorbidades do NCI ($p=0,028$) (Figura 25), asma ($p=0,015$) (Figura 26), hormonioterapia ($p=0,016$) (Figura 27) e quimioterapia ($p<0,001$) (Figura 28) (Tabela 10).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas probabilidades de sobrevida livre de eventos após cinco anos, em relação ao seguro-saúde ($p=0,299$), raça ($p=0,295$), história familiar de câncer de mama ($p=0,515$), tipo histológico ($p=0,117$), tratamento cirúrgico do tumor primário ($p=0,824$), grau histológico ($p=0,132$), índice de comorbidades de Charlson ($p=0,377$), acidente vascular-cerebral ($p=0,112$), hipertensão arterial sistêmica ($p=0,423$), diabetes ($p=0,676$), tabagismo ($p=0,054$), obesidade ($p=0,583$), distúrbios da tireóide ($p=0,411$), doenças cardíacas ($p=0,767$), alergia ($p=0,523$), alcoolismo ($p=0,157$), cefaléia e enxaqueca ($p=0,606$), anemia ($p=0,754$), doenças articulares ($p=0,606$), amigdalite ($p=0,611$), acidente vascular cerebral ($p=0,112$), ansiedade ($p=0,559$), apendicite ($p=0,323$), bronquite ($p=0,520$), colelitíase e colecistite ($p=0,358$),

depressão ($p=0,899$), doenças vasculares ($p=0,172$), gastrite ($p=0,178$), glaucoma ($p=0,946$), hipercolesterolemia ($p=0,756$), labirintite ($p=0,770$), osteoporose ($p=0,683$), calculose renal ($p=0,398$), hérnia de hiato ($p=0,464$), rinite ($p=0,514$), outros tumores malignos ($p=0,622$), esvaziamento axilar ($p=0,117$), invasão sanguínea ($p=0,109$), invasão capsular ($p=0,097$), receptor de progesterona ($p=0,582$), cerbB2 ($p=0,954$), p53 ($p=0,795$), status das margens cirúrgicas ($p=0,948$), reconstrução cirúrgica da mama ($p=0,072$) e realização de radioterapia ($p=0,535$) (Tabela 10).

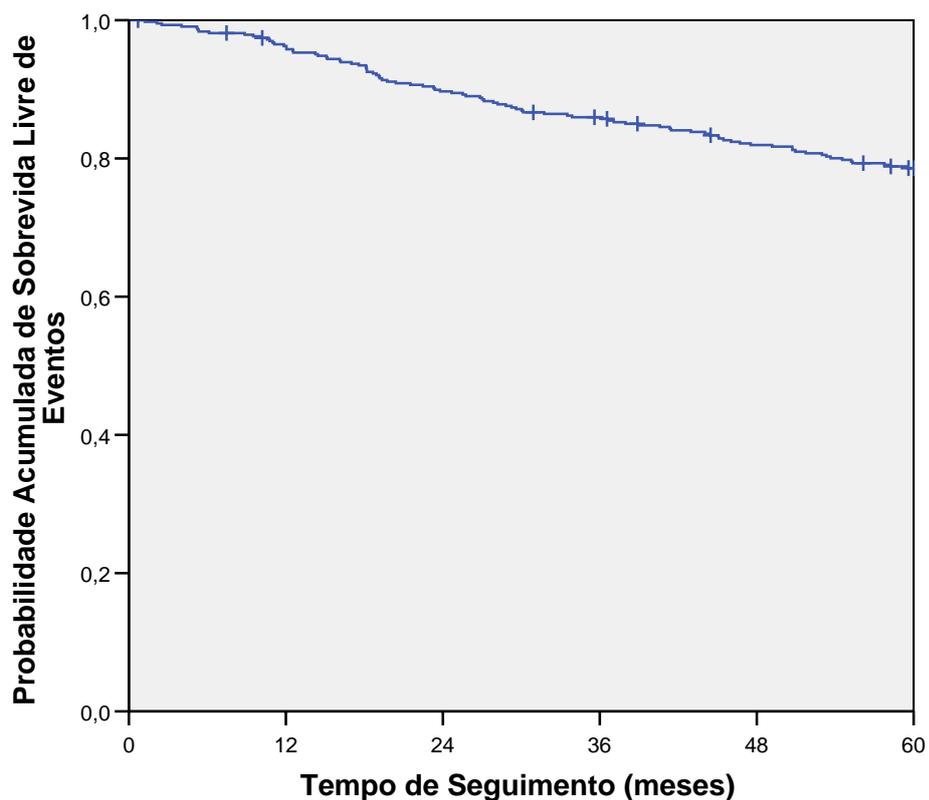


Figura 16 – Curva de sobrevivida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

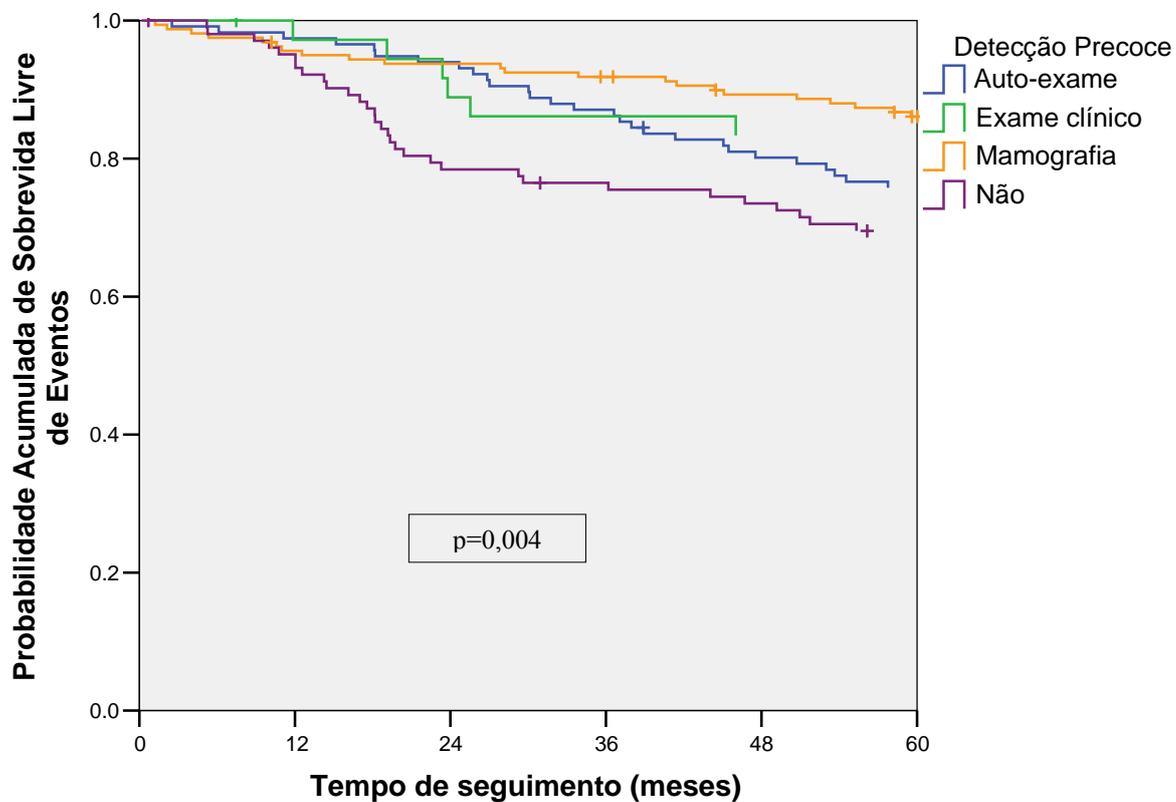


Figura 17 – Curva de sobrevivência livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo modo de detecção precoce do tumor, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

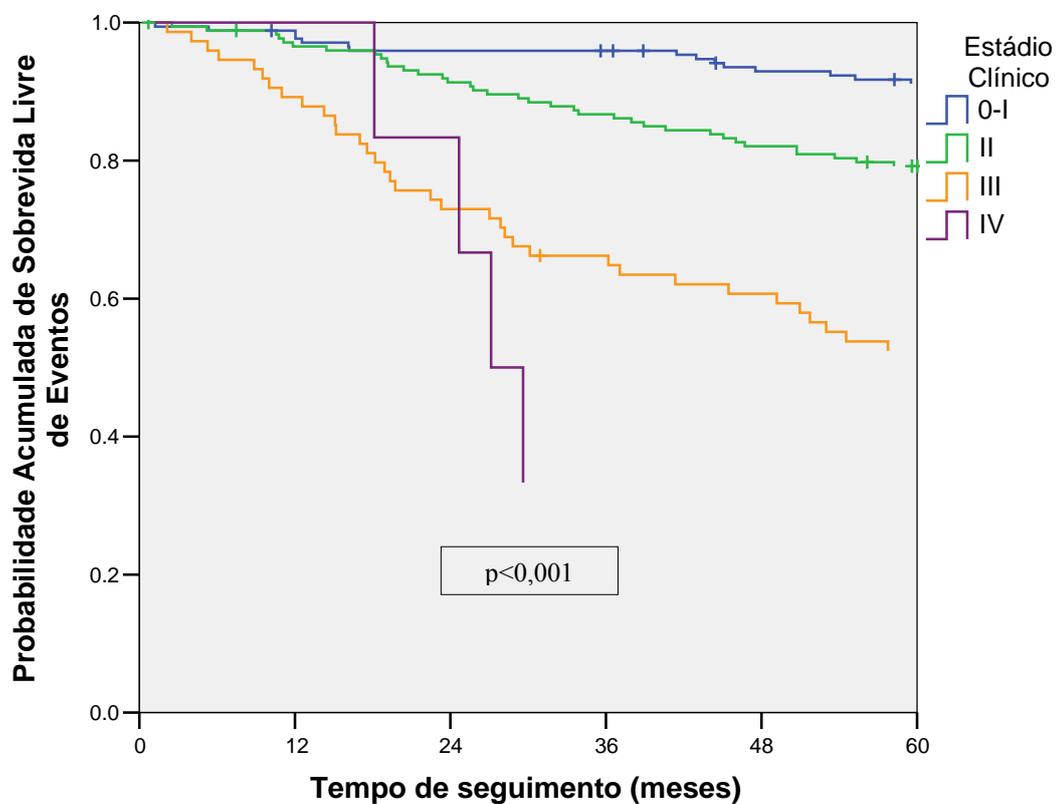


Figura 18 - Curva de sobrevivida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo estágio clínico agrupado, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

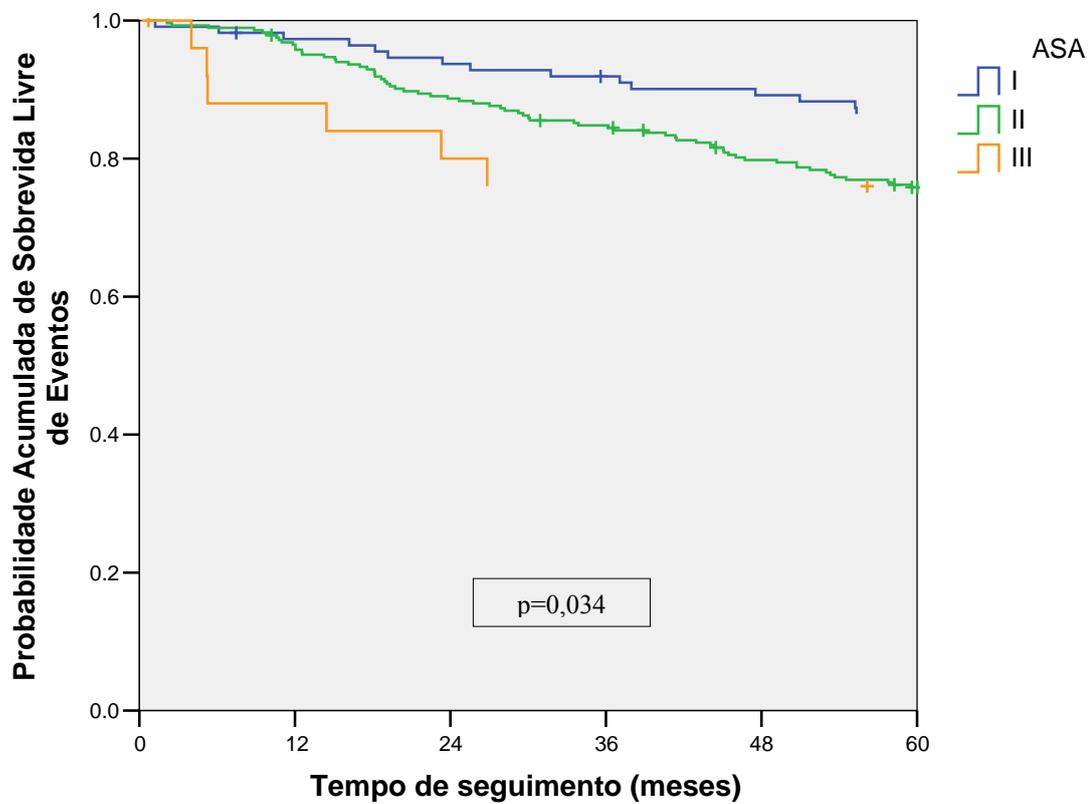


Figura 19 – Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo classificação do risco cirúrgico - ASA, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

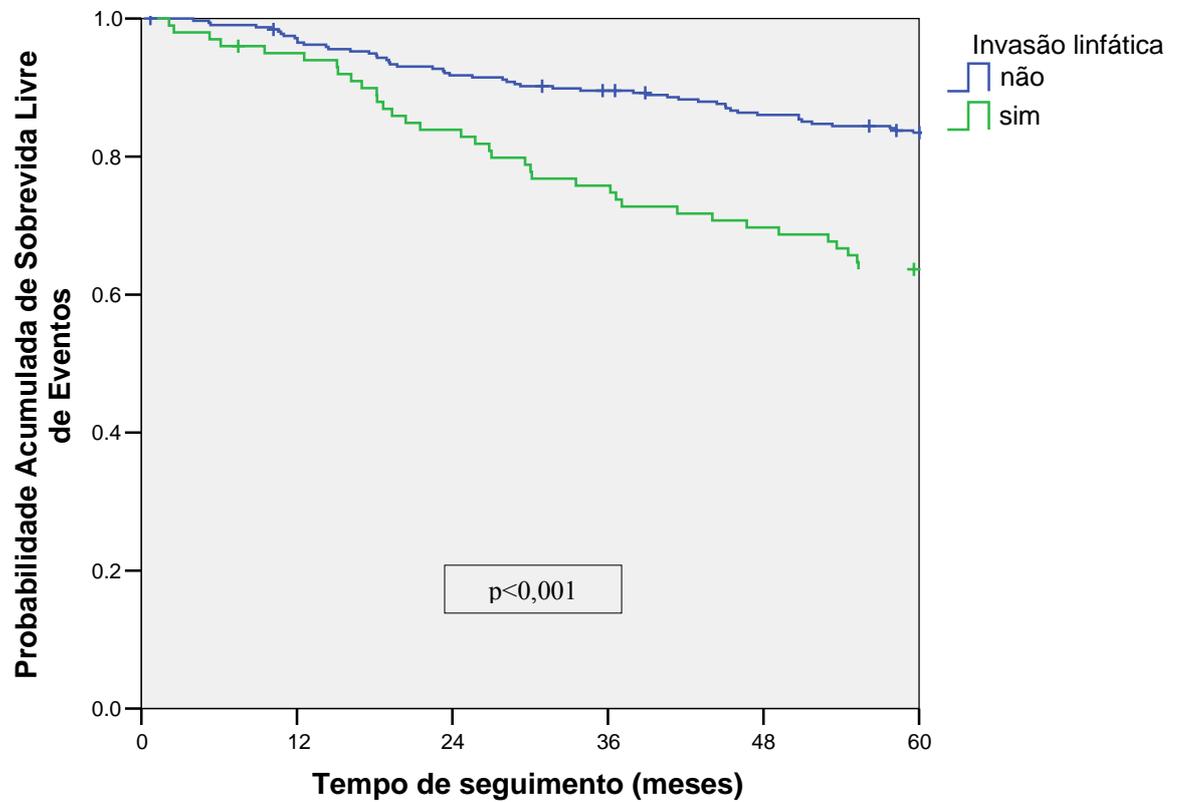


Figura 20 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo presença de invasão linfática, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

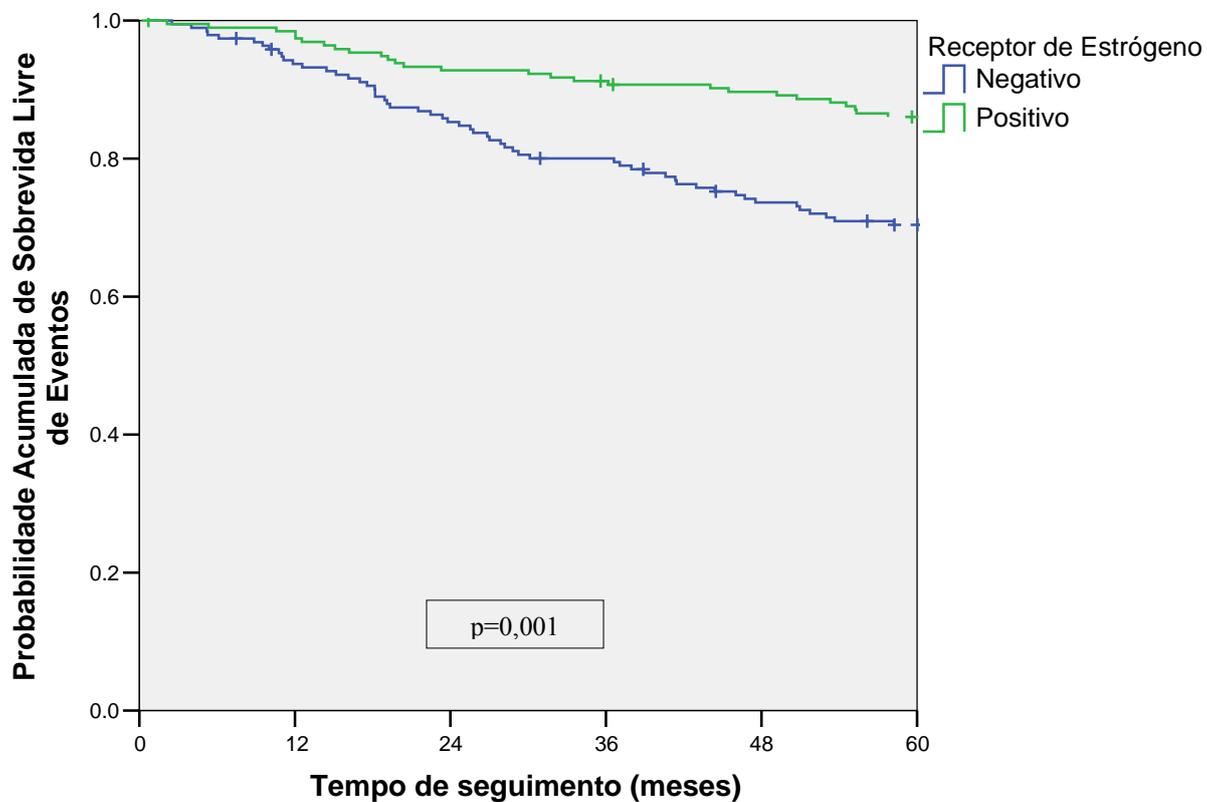


Figura 21 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo status dos receptores de estrógeno, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

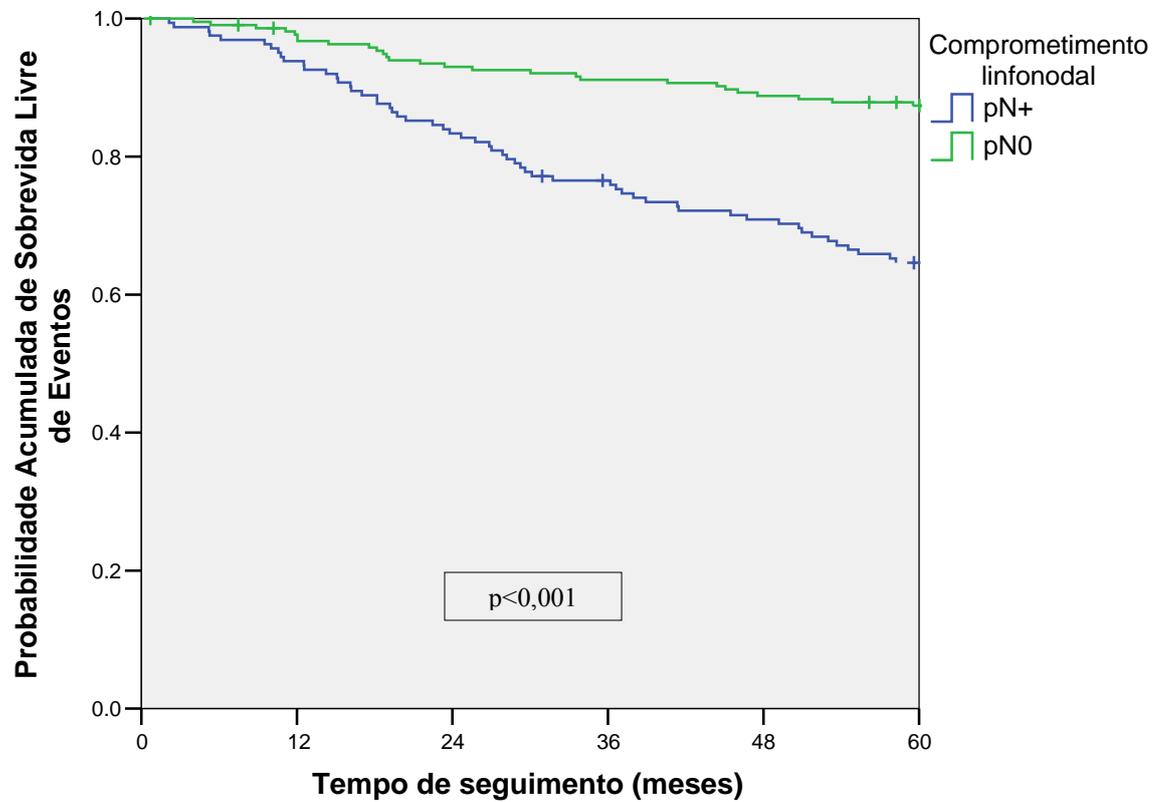


Figura 22 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo comprometimento linfonodal (pN), Hospital A C Camargo, 1999-2000.

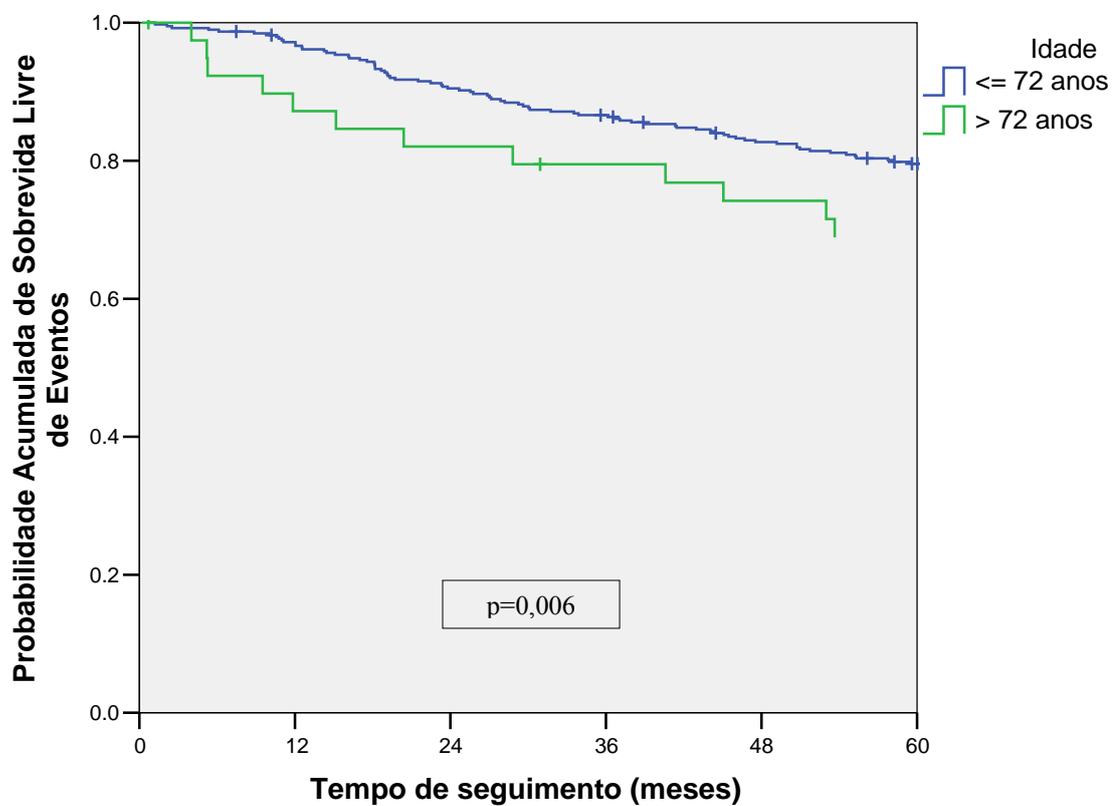


Figura 23 – Curva de sobrevivência livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo faixa etária, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

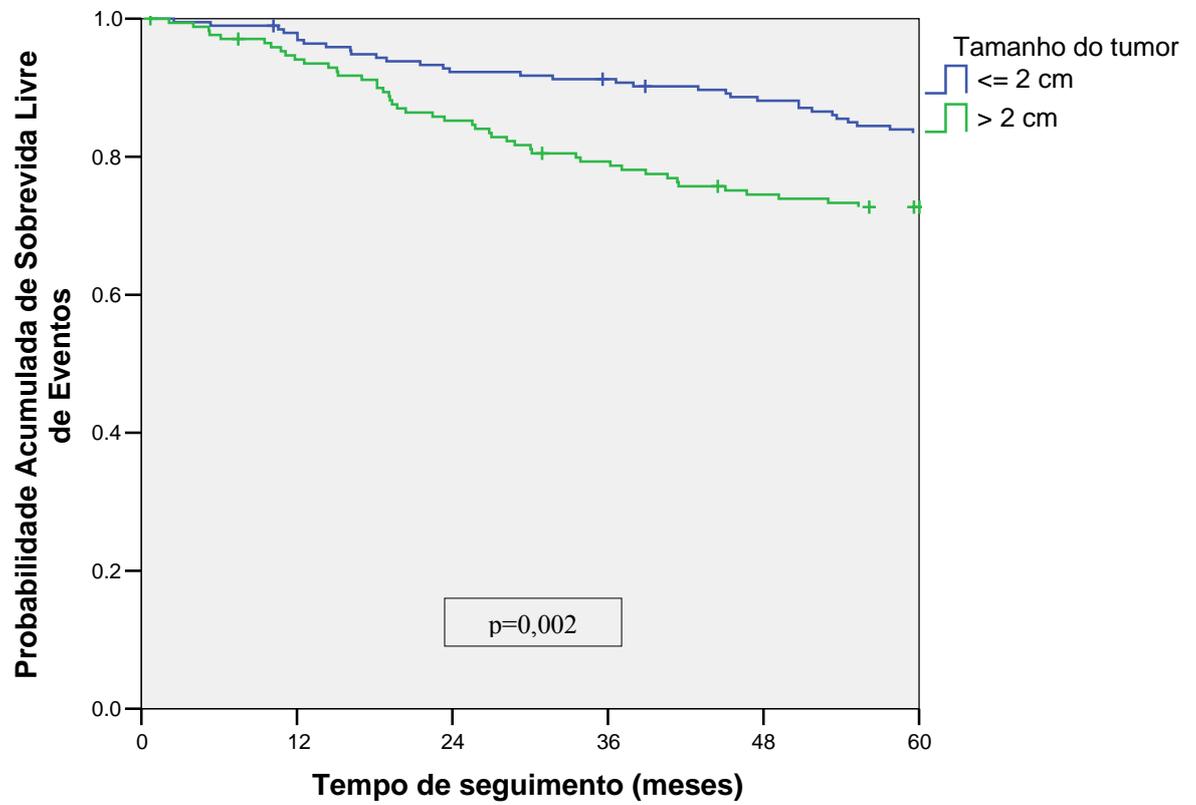


Figura 24 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo tamanho do tumor (cm), Hospital A C Camargo, 1999-2000.

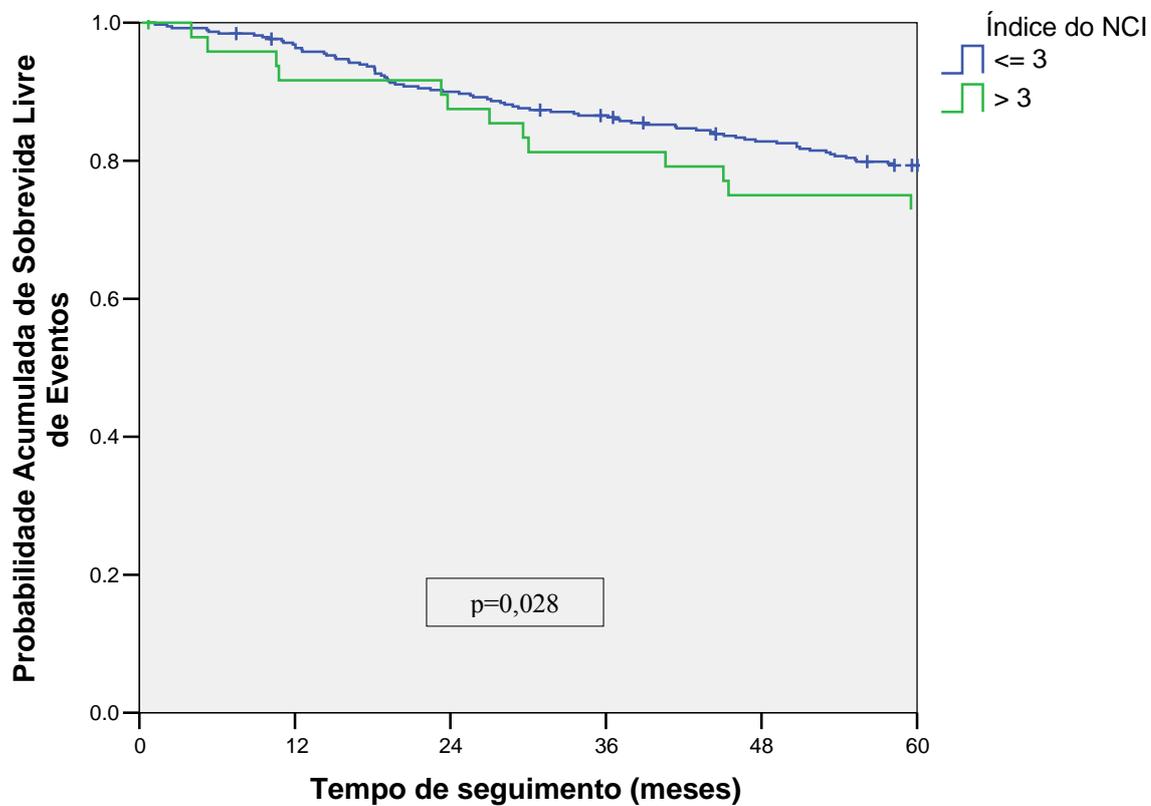


Figura 25 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo índice de comorbidades do NCI, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

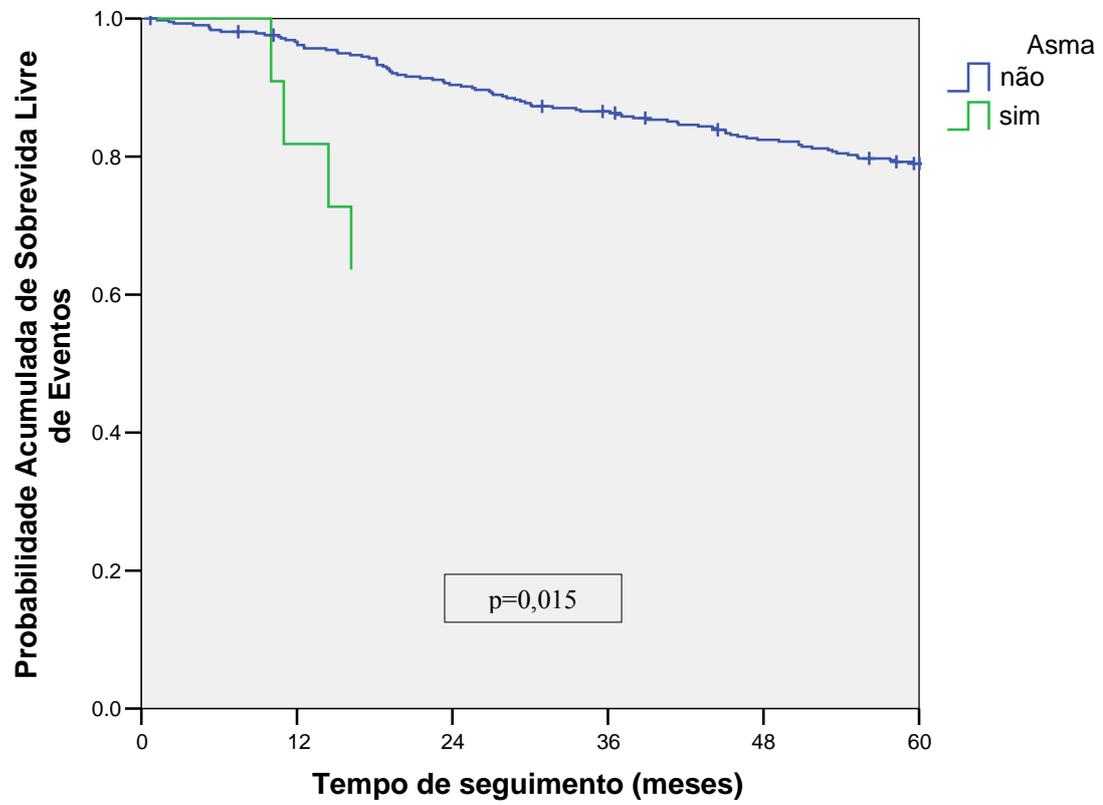


Figura 26 - Curva de sobrevivida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo presença de comorbidade: asma, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

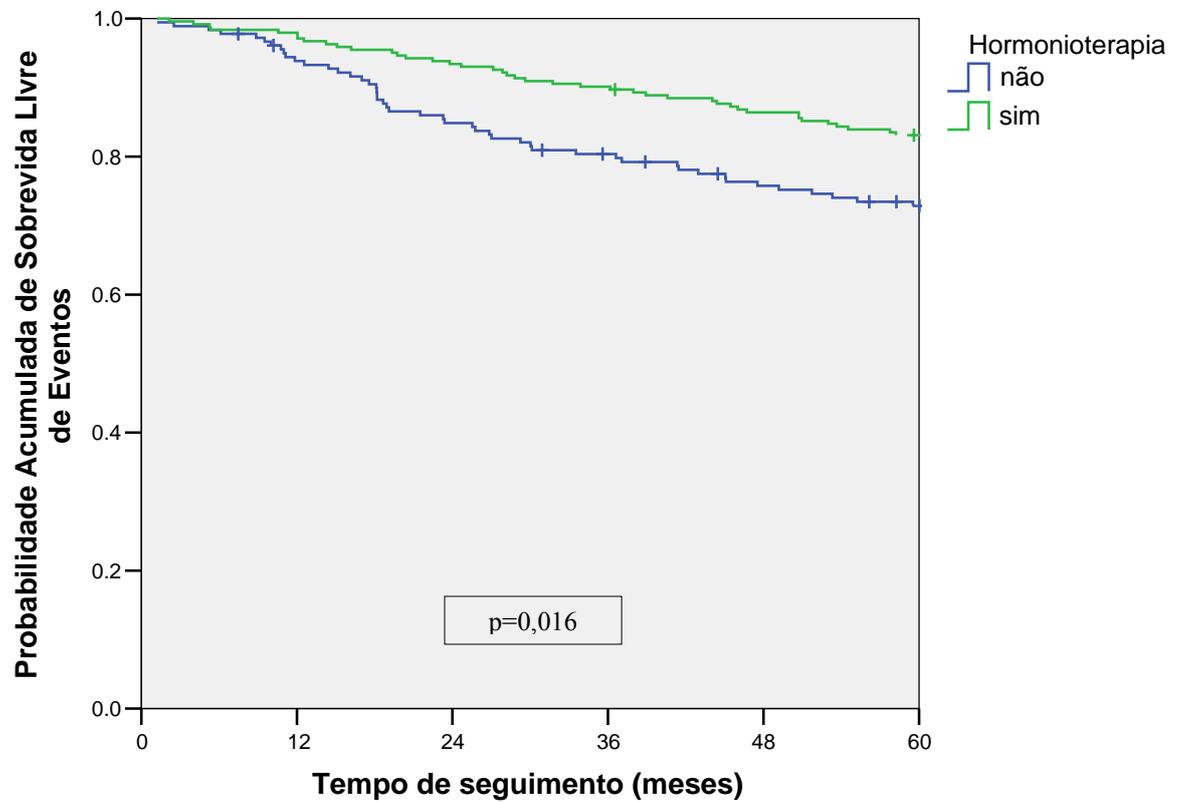


Figura 27 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo realização de hormonioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

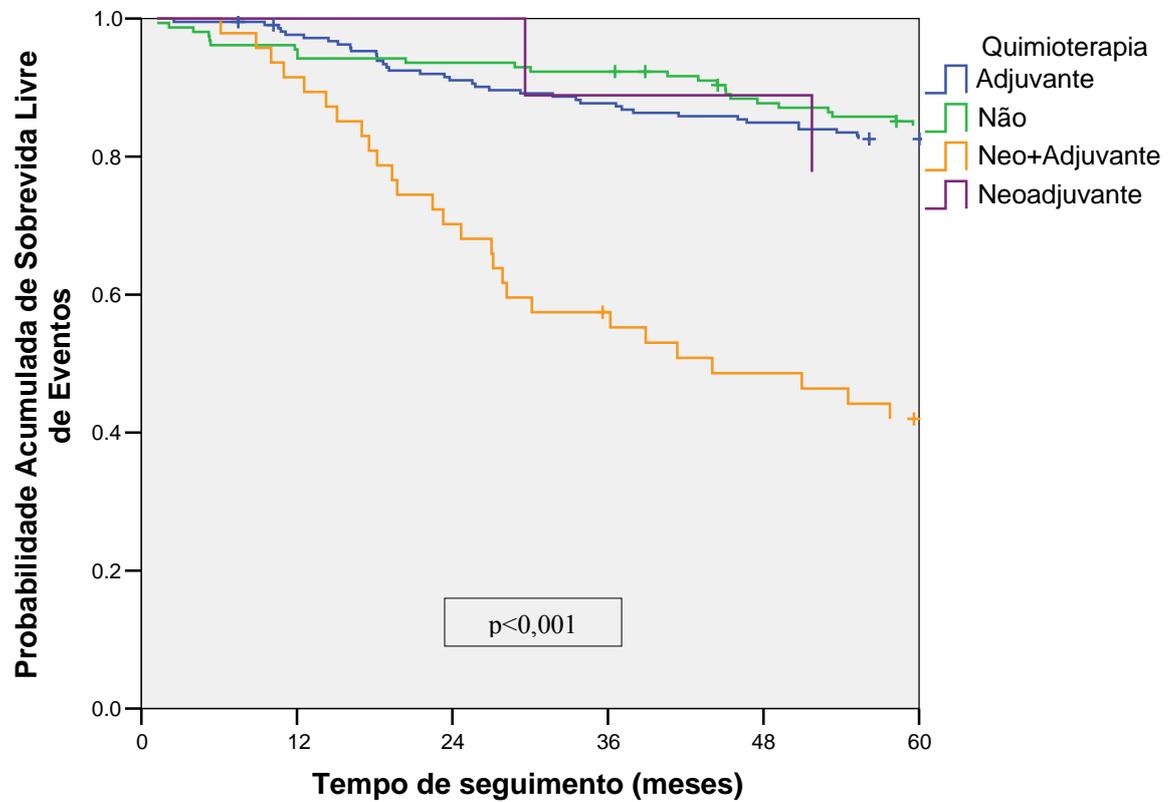


Figura 28 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com câncer de mama, segundo realização de quimioterapia, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Tabela 10 - Probabilidades de sobrevida livre de eventos (SLE) acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	SLE (%)	p
Seguro-Saúde	SUS	71,7	0,299
	Convênio	80,4	
	Particular	83,3	
Raça	Branca	78,1	0,295
	Outras	83,7	
Detecção Precoce	Não	69,5	0,004
	Mamografia	86,1	
	Auto-exame	75,8	
	Exame clínico	83,3	
História Familiar de Câncer de Mama	Não	78,5	0,515
	Sim, parente de 1º grau	70,6	
	Sim, parente de outro grau	80,9	
Grau Histológico	Baixo	82,7	0,132
	Intermediário	76,3	
	Alto	70,2	
ASA	I	86,4	0,034
	II	75,8	
	III	76,0	
Estádio Clínico Agrupado	0-I	91,1	<0,001
	II	79,2	
	III	52,4	
	IV	33,3	
HAS	Não	79,4	0,423
	Sim	76,8	
Tabagismo	Não	80,5	0,054
	Sim	66,7	
Diabetes	Não	74,8	0,676
	Sim	75,7	

Tabela 10 (cont.) Probabilidades de sobrevida livre de eventos (SLE) acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	SLE (%)	p
Obesidade	Não	75,4	0,583
	Sim	71,9	
Distúrbios da Tireóide	Não	74,3	0,411
	Sim	79,6	
Doenças Cardíacas	Não	74,3	0,767
	Sim	78,1	
Alergia	Não	74,6	0,523
	Sim	76,8	
Anemia	Não	75,1	0,754
	Sim	69,2	
Doença articular	Não	74,6	0,606
	Sim	79,2	
Amigdalite	Não	74,7	0,611
	Sim	85,7	
AVC	Não	75,4	0,112
	Sim	50,0	
Ansiedade	Não	74,6	0,559
	Sim	81,3	
Apendicite	Não	74,5	0,323
	Sim	75,7	
Bronquite	Não	74,6	0,520
	Sim	83,3	
Colelitíase/Colecistite	Não	75,4	0,358
	Sim	58,3	
Depressão	Não	74,9	0,899
	Sim	73,3	
Doença vascular	Não	75,4	0,172
	Sim	58,3	

Tabela 10 (cont.). Probabilidades de sobrevida livre de eventos (SLE) acumulada pós 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	SLE (%)	p
Gastrite	Não	74,1	0,178
	Sim	84,8	
Hipercolesterolemia	Não	74,7	0,756
	Sim	80,0	
Labirintite	Não	74,8	0,770
	Sim	76,9	
Osteoporose	Não	74,8	0,683
	Sim	80,0	
Calculose Renal	Não	74,6	0,398
	Sim	87,5	
Hérnia de Hiato	Não	74,4	0,464
	Sim	85,7	
Rinite	Não	74,6	0,514
	Sim	83,3	
Outros tumores malignos	Não	74,8	0,622
	Sim	78,6	
Tratamento Cirúrgico do Tumor Primário	Tumorectomia	71,4	0,824
	Quadrantectomia	78,4	
	Mastectomia simples	90,9	
	Mastectomia radical modificada	78,0	
	Outras	82,4	
Reconstrução	Não	70,8	0,072
	Imediata	78,0	
	Tardia	92,3	
Esvaziamento Axilar	Não	84,0	0,117
	Sim	73,7	

Tabela 10 (cont.) Probabilidades de sobrevida livre de eventos (SLE) acumulada após 5 anos, segundo variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e relativas ao tratamento, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	SLE (%)	p
Margens Cirúrgicas	Livres	75,0	0,948
	Exíguas	73,9	
	Comprometidas	77,8	
Invasão Capsular	Não	71,1	0,097
	Sim	77,7	
Invasão Sangüínea	Não	76,0	0,109
	Sim	65,4	
Receptor - Estrógeno	Negativo	66,7	<0,001
	Positivo	82,1	
Receptor - Progesterona	Negativo	73,2	0,582
	Positivo	74,7	
CerbB2	Negativo	74,1	0,954
	Positivo	74,5	
p53	Negativo	73,5	0,795
	Positivo	75,7	
Linfonodos Comprometidos	Não	81,9	<0,001
	Sim	62,6	
Idade (anos)	≤ 72	76,4	0,006
	> 72	60,0	
Tamanho do Tumor (cm)	≤ 2	81,0	0,002
	> 2	69,0	
Índice do NCI	≤ 3	76,6	0,028
	> 3	61,2	
Índice de Charlson	≤ 2	75,5	0,377
	> 2	69,0	

4.11 ANÁLISE MÚLTIPLA – FATORES PROGNÓSTICOS INDEPENDENTES – SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS

Na análise múltipla, os fatores prognósticos independentes, relacionados à sobrevida livre de eventos (recidiva ou óbito), foram: estágio clínico, status do receptor de estrógeno, idade, comprometimento linfonodal e índice de comorbidades do NCI (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise múltipla dos fatores prognósticos, relacionados à sobrevida livre de eventos, em pacientes com câncer de mama, Hospital A C Camargo, 1999-2000.

Variável	Categoria	HR _{bruta}	HR _{ajustada}	IC95% HR _{ajustada}	p
Estádio Clínico Agrupado	0-I	1,0	1,0	Ref.	
	II	2,2	1,9	[1,0-3,5]	0,048
	III	5,9	4,5	[2,3-8,6]	<0,001
	IV	10,9	4,1	[0,9-18,8]	0,066
Idade (anos)	≤ 72	1,0	1,0	Ref.	
	> 72	2,0	1,9	[1,1-3,4]	0,029
Receptor de estrógeno	Negativo	1,0	1,0	Ref.	
	Positivo	0,5	0,5	[0,3-0,7]	0,001
Comprometimento linfonodal	pN0	1,0	1,0	Ref.	
	pN+	2,3	1,7	[1,1-2,7]	0,017
Índice de comorbidades do NCI	≤ 3	1,0	1,0	Ref.	
	> 3	1,7	1,9	[1,1-3,4]	0,022

5 DISCUSSÃO

O sistema TNM (Tumor, Nodos e Metástase) é universalmente aceito e amplamente utilizado como base para o estadiamento do câncer, oferecendo uma descrição razoavelmente precisa da extensão anatômica da doença. Contudo, apresenta algumas falhas, por não incluir informações sobre o comportamento biológico do câncer (PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996), além do fato de uma análise exclusivamente morfológica excluir fatores relacionados ao paciente como seu quadro clínico e sua condição funcional, bem como a existência de comorbidades (FEINSTEIN 1985).

Apesar de comorbidades não estarem diretamente relacionadas ao câncer, constituem-se em um aspecto clínico-biológico importante, por terem a capacidade de afetar a escolha do tratamento (HALL et al. 2002; HOOPER et al. 2002), o risco de complicações (DE MELO et al. 2001; DEAN et al. 2001; RIBEIRO et al. 2003; HOLLAUS et al. 2003) e, conseqüentemente, o prognóstico (WELLS et al. 1984; FEINSTEIN 1985; CLEMENS et al. 1986; SATARIANO e RAGLAND 1994; RIBEIRO et al. 2000; REID et al. 2001; POST et al. 2001; RIBEIRO et al. 2003; CRONIN-FENTON et al. 2007).

O prognóstico de pacientes com câncer de mama com comorbidades graves é significativamente pior quando comparado ao de pacientes sem comorbidades após o ajuste para idade, comprometimento linfonodal e tratamento (HOUTERMAN et al. 2004). Outros estudos demonstram uma menor taxa de sobrevida de pacientes com

comorbidades em comparação a pacientes sem comorbidades, a despeito de outros fatores prognósticos (YANCIK et al. 2001).

Os fatores relacionados ao paciente e às comorbidades geralmente não são adicionados aos sistemas de estadiamento devido à dificuldade de mensurá-las, o que torna necessária a criação de escores que incluam fatores prognósticos, proporcionando uma análise individualizada com estimativas mais precisas. A construção de um escore prognóstico deve obedecer a critérios científicos rigorosos, como a inclusão de fatores que realmente tenham significado biológico, uma amostra com tamanho adequado para evitar erros estatísticos tipo I ou II, evitar viés de seleção dos pacientes do estudo e possibilidade de determinação de valor prognóstico independente de uma nova variável com comparação através de análise multivariada com fatores prognósticos já estabelecidos (FIELDING e HENSON 1993).

O câncer de mama é o mais comum e a segunda causa de morte por câncer entre mulheres ocidentais, sendo que o risco médio de desenvolver a doença durante a vida para uma mulher no mundo ocidental é de um para oito, com uma incidência menor em outras regiões do mundo e em não caucasianas. Ter um parente de primeiro grau com câncer de mama aumenta o risco da mulher em duas vezes, e ter dois parentes de primeiro grau como mãe e irmã, aumenta o risco ainda mais (LOHISCH e PICCART 2006). Toda mulher acima de 30 a 35 anos que procura o médico, por qualquer motivo, deve ser considerada como uma portadora em potencial de câncer de mama e ter suas mamas examinadas. As mulheres com idade acima de 40 anos são as de maior risco, aumentando até 70 anos (MARQUES et al. 1998).

Em nossa casuística as mulheres idosas (> 72 anos) tiveram menor sobrevida. Há na literatura uma controvérsia quanto ao fato de mulheres mais jovens terem pior prognóstico, talvez por que os estudos sejam realizados com diferentes metodologias e por nem sempre considerarem as causas que competem pela mortalidade e diferentes protocolos de tratamento. LOHISCH e PICCART (2006) afirmam que mulheres mais jovens têm pior prognóstico, enquanto SATARIANO em 1992 afirmou o contrário, acrescentando que mulheres mais idosas frequentemente são diagnosticadas mais tardiamente, quando o tumor atingiu estágios mais avançados, provavelmente porque, pelo menos em parte, muita não se submetem mais aos exames mastológicos regulares. Em um estudo realizado com 6.397 mulheres com câncer de mama, as menores taxas de sobrevida foram observadas entre as mulheres com mais de 75 anos de idade (CHIA et al. 2004). A prevalência de comorbidades é maior entre mulheres idosas, que estas frequentemente apresentam múltiplas comorbidades. Este fato pode ter uma influência importante na sobrevida e aumentar os riscos de complicações do tratamento (EXTERMANN et al. 1998; KOROUKIAN et al. 2006).

HOUTERMAN et al. (2004) afirmaram que a idade é um fator de escolha de tratamento e é mais utilizada do que as comorbidades. Os autores descrevem ainda que as comorbidades afetam a sobrevida, mas não a decisão terapêutica. Todavia, em seu estudo, as pacientes mais idosas receberam significativamente menos radioterapia e quimioterapia, e mais hormonioterapia (HOUTERMAN et al. 2004). OLMÍ et al. (2003) afirmou que a idade avançada não deve ser considerada isoladamente como um fator desfavorável para câncer de mama; o prognóstico e o tratamento devem ser preferencialmente baseados no estadiamento e nos parâmetros histológicos e

biológicos. Considerando-se o melhor controle local, melhor sobrevida, e mínimos efeitos colaterais, a idade cronológica somente não pode ser uma contra-indicação para o tratamento convencional (HARRIS et al. 2007).

Em nosso estudo, a maioria das mulheres relatou a detecção do tumor através da mamografia, sendo o auto-exame o segundo método mais freqüente. Porém, a literatura refere que cerca de 90% dos tumores são inicialmente palpados pela própria paciente, quando então procura o médico com uma lesão medindo já alguns centímetros (MARQUES et al. 1998). Há uma tendência atual de rastreamento com mamografia que pode ter se refletido em nossos resultados, o que demonstra a importância de aplicação da mamografia para a detecção do câncer de mama. Isto pode mudar a distribuição dos estádios, com uma maior quantidade de casos com tamanho de tumor menor e estágio inferior, fato que já vem acontecendo e resultou em uma redução global na mortalidade ao longo dos últimos 20 anos (LOHISCH e PICCART 2006). O rastreamento de câncer de mama por meio de mamografia está associado com um prognóstico mais favorável, independente dos fatores de risco ao tempo de apresentação ou variáveis histopatológicas como tamanho do tumor e comprometimento linfonodal, devendo portanto ser considerado durante a avaliação individual do risco de recorrência e seleção das terapias sistêmicas adjuvantes (BURKE et al. 2007).

Com relação ao seguro saúde, não encontramos nenhum dado na literatura nacional que oferecessem dados para comparação, porém a pior sobrevida das pacientes admitidas na instituição pelo SUS poderia relacionar-se a aspectos sócio-econômicos que implicariam em não participação dos programas de prevenção e detecção precoce, dificuldade de acesso ao especialista, e intervalo maior entre o

primeiro sinal/sintoma e o início do tratamento. Já foi demonstrado na literatura que mulheres pertencentes às classes sociais mais baixas têm taxas de sobrevida piores (inferiores, de 20 a 50%) comparadas com as pacientes de classes sociais mais altas. As pacientes com níveis sócio-econômicos mais baixos tendem a ter diagnóstico tardio e tumores mais agressivos, mas as diferenças nestes fatores prognósticos não explicam totalmente a variação na sobrevida (SOERJOMATARAM et al. 2007).

O estadiamento clínico teve significância tanto na sobrevida global quanto na sobrevida livre de eventos, o que é corroborado por vários estudos. Os cânceres de mama são classificados em estádios de acordo com o tamanho do tumor, o comprometimento linfonodal e a presença ou ausência de metástase a distância. Estes três parâmetros são considerados o padrão ouro da prática clínica, pois oferecem muita informação prognóstica e podem definir o tipo de tratamento (HLUPIC et al. 2007). Os estádios I, II e IIIa são considerados “iniciais”, e muitos destes tumores são considerados operáveis. A presença ou ausência de metástase nodal é considerado o fator mais importante no câncer inicial de mama, e o risco de recorrência aumenta com o número de linfonodos envolvidos (CARTER et al. 1989; LOHISCH e PICCART 2006). Os estudos sobre a sobrevida de acordo com o estadiamento variam um pouco, mas todas as fontes concordam que o prognóstico para uma mulher com tumores estágio 0 ou I é excelente e o prognóstico para pacientes com metástases à distância é pobre. Clinicamente, o estágio também tem implicações no tratamento. Tumores de estágio 0 a I são geralmente tratados com cirurgia, radiação e hormonioterapia, enquanto que tumores maiores que 1,5 a 2,0 cm, a despeito de outros fatores prognósticos e da presença ou ausência de doença localmente avançada, são geralmente tratados com quimioterapia sistêmica. Um

linfonodo positivo, não importa o tamanho do tumor ou outros fatores prognósticos, também é usualmente interpretado como uma indicação para quimioterapia (MIRSHAHIDI e ABRAHAM 2004; GLISSMEYER 2007; HLUPIC et al. 2007).

O tratamento cirúrgico neste estudo refletiu a associação entre o estadiamento e a sobrevida. Em uma equipe multidisciplinar, que segue protocolos internacionais que sintetizam os melhores resultados de tratamento, pode-se observar que os procedimentos cirúrgicos menos radicais como a quadrantectomia, são destinados a tumores em estadiamentos mais iniciais, portanto com melhor prognóstico (CIANFROCCA e GOLDSTEIN 2004; CLAYFORTH et al. 2007; NERI et al. 2007). Os resultados dos ensaios clínicos randomizados demonstraram que a cirurgia conservadora associada à radioterapia complementar apresentou taxa de controle local, intervalo livre de doença e sobrevida global semelhante às obtidas pela cirurgia radical. Desta forma, a abordagem conservadora vem sendo preconizada para o manejo cirúrgico do câncer de mama em estádios iniciais, o que proporciona à paciente melhor adequação psíquica e física ao tratamento (MORAES et al. 2006). A idade e as comorbidades podem influenciar nas decisões cirúrgicas. JANSSEN-HEIJNEN et al. (2007) demonstraram que, entre pacientes com câncer de mama com estágio I-III, com menos de 80 anos de idade, 99% foram submetidas à cirurgia, comparadas com somente 81% das mulheres com 80 anos ou mais ($p < 0,001$). Para as pacientes com 65 anos ou mais, a taxa de ressecção foi menor na presença de comorbidades, especialmente doença cardiovascular e diabetes. A taxa de dissecação axilar também diminuiu na presença de comorbidades, bem com a radioterapia adjuvante. Os estudos de LOUWMAN et al. (2005) e MCCARTHY et al. (2006) corroboram estes resultados.

Vários autores já descreveram a importância prognóstica, da invasão linfática, afirmando que há correlação entre a existência de invasão linfática e o risco aumentado de recorrência e morte (CIANFROCCA e GOLDSTEIN 2004; NERI et al. 2007; GÜLBEN et al. 2007). Além disso, a presença ou não de invasão linfática pode ser adicionada à análise do prognóstico dos pacientes sem comprometimento linfonodal axilar (SOERJOMATARAM et al. 2007).

O grau histológico não teve impacto nas taxas de sobrevida. Os resultados acerca de tal variável são controversos, tendo em vista as dificuldades de reprodutibilidade entre diferentes patologistas e entre diferentes serviços, devido à subjetividade da determinação do grau histológico (MORAES et al. 2006; SOERJOMATARAM et al. 2007).

Vários autores consideram que o tamanho do tumor é um dos mais fortes indicadores prognósticos, mesmo após 20 anos de seguimento. O tamanho do tumor correlaciona-se com a presença e o número de linfonodos comprometidos, e também é, segundo alguns estudos, um fator prognóstico independente. Pacientes com tumores menores que 1cm têm sobrevida global próxima a 99%, comparados à taxas de sobrevida de 88% para indivíduos com tumores entre 1 e 3 cm e de 86% para os pacientes com tumores entre 3 e 5 cm (CIANFROCCA e GOLDSTEIN 2004). Em 1989, ROSEN et al. avaliaram a relação entre tamanho do tumor e sobrevida livre de recorrência em 20 anos, com uma sobrevida de 88% para tumores ≤ 1 cm, 72% para tumores entre 1,1cm e 3cm, e 59% para tumores entre 3,1cm e 5 cm. Além disso, os autores também demonstraram que quanto maior o tamanho do tumor, menor é o intervalo de tempo necessário para o desenvolvimento de doença metastática.

Para pacientes sem comprometimento linfonodal, o tamanho do tumor é considerado o mais poderoso fator prognóstico e é usado rotineiramente para tomar decisões quanto ao tratamento adjuvante (CIANFROCCA e GOLDSTEIN 2004; KARLSSON et al. 2007).

O comprometimento linfonodal, neste estudo, produziu diferenças tanto nas taxas de sobrevida global como na sobrevida livre de eventos. Na análise multivariada, permaneceu somente como fator prognóstico independente para a sobrevida livre de eventos. Vários estudos que confirmam que o envolvimento linfonodal é um importante indicador de sobrevida a longo prazo. Pacientes com comprometimento linfonodal têm de 4 a 8 vezes maior mortalidade do que aqueles em envolvimento nodal. Quanto maior é o número de linfonodos comprometidos, pior é o prognóstico. O prognóstico para pacientes com 10 ou mais linfonodos axilares comprometidos mostrou 70% mais mortes em 10 anos do que para aqueles com 1 a 3 linfonodos comprometidos. A sobrevida para pacientes linfonodos-positivos pode melhorar devido a melhores procedimentos de estadiamento e aplicação de tratamento sistêmico (SCHAAPVELD et al. 2006; KARLSSON et al. 2007; SOERJOMATARAM et al. 2007).

Vários estudos citam a presença de receptores de estrógeno tanto com valor prognóstico quanto preditivo (AAPRO 2002; ALLEMANI et al. 2004; CIANFROCCA e GOLDSTEIN 2004; CHARAPUSTA et al 2004; HLUPIC et al. 2004; GLISSMEYER 2007). Seu efeito prognóstico é difícil de avaliar porque para tal deveria ser estudado na ausência de hormonioterapia adjuvante. Um estudo feito pelo *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* demonstrou 10% de redução do risco de óbito no grupo receptor de estrógeno positivo que recebeu tamoxifeno em

comparação a mulheres com positividade para receptor de estrógeno que não receberam esta droga (Anonymus 1998). Os tumores receptor-estrógeno positivo têm muito melhor prognóstico porque podem ser tratados com agentes anti-hormonais como o tamoxifeno ou inibidores de aromatase (GLISSMEYER 2007). A redução proporcional na mortalidade em 10 anos em mulheres de todas as idades com câncer de mama receptor de estrógeno positivo tratadas por 5 anos com tamoxifeno versus sem tamoxifeno é de 26% (reduções absolutas de mortalidade de 5,6% e 10,9% para câncer de mama linfonodo-negativo e linfonodo-positivo, respectivamente). O tamoxifeno adjuvante, por 5 anos, é recomendado, portanto, para todas as mulheres pré e pós-menopausadas, com câncer de mama receptor hormonal positivo (LORHISCH e PICCART 2006). A hormonioterapia com tamoxifeno permanece sendo o padrão-ouro de adjuvância. O tamoxifeno é um anti-estrógeno cujo exato mecanismo de ação ainda é desconhecido, acreditando-se que ele aja primariamente como um antagonista, bloqueando os receptores de estrógeno. Como o tamoxifeno atua quando a função ovariana está intacta, é o tratamento de escolha para todas as mulheres em estado pré-menopausal com tumor receptor-hormonal positivo. Já os inibidores de aromatase, como o anastrozole, são uma nova geração de agentes anti-hormonais que somente podem ser usados em mulheres pós-menopausadas. A hormonioterapia reduz mais o risco de recorrência do que a quimioterapia, mesmo quando esta está indicada. Assim, as pacientes são submetidas à hormonioterapia após o término da quimioterapia (GLISSMEYER 2007).

A quimioterapia, em nosso estudo, refletiu basicamente sua indicação: pacientes com estádios iniciais usualmente não recebem quimioterapia ou recebem quimioterapia adjuvante; pacientes com estádios avançados são as que necessitam ser

tratadas com protocolos de neoadjuvância ou de associação de neoadjuvância e adjuvância.

Neste estudo, a prevalência de comorbidades foi bastante alta (87%), porém muitas das comorbidades encontradas não constam tanto no índice de Charlson quanto do NCI/NIA, informação que pode ser útil na construção de um índice de comorbidades desenhado para as mulheres brasileiras. Porém, há algumas limitações neste trabalho que devem ser consideradas, como a dificuldade de obter maiores informações a respeito das comorbidades, como a sua severidade e se eram recentes ou não (no caso do infarto, a ocorrência há menos de seis meses pode afetar as opções de terapêuticas a serem aplicadas, por exemplo), mesmo havendo em cada prontuário uma ficha específica de avaliação pré-anestésica. Em alguns casos, a avaliação pré-anestésica foi realizada após o protocolo de quimioterapia neoadjuvante, e eventualmente algumas comorbidades citadas podem ser na verdade alterações sistêmicas decorrentes do tratamento, e mesmo o risco cirúrgico (ASA) pode ter sido modificado em função da aplicação de terapia neoadjuvante.

O estudo desenvolvido em 1992 pelo National Institute on Aging (NIA) e pelo National Cancer Institute (NCI) avaliou a prevalência das comorbidades em pacientes oncológicos, portadores de câncer de mama, útero, ovário, próstata, cólon, estômago e bexiga (HAVLIK et al. 1994). Em 1996, YANCIK et al. avaliaram 7.600 pacientes através do índice preconizado pelo NIA/NCI, com ênfase para seis condições: artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatias, problemas do trato gastro-intestinal, diabetes e hipertensão arterial. A condição mais prevalente foi a hipertensão, como neste estudo. SATARIANO e RAGLAND em 1994, estudaram

uma amostra de 936 mulheres especificamente com câncer mama, e também neste estudo a hipertensão foi a comorbidade mais prevalente (43,8%).

O alcoolismo e o tabagismo tiveram também alta prevalência entre nossas pacientes. De acordo com WEYMULLER (1997), o NCI recomenda que estudos multi-institucionais sejam realizados, estratificando as variáveis relativas às comorbidades, estado geral do paciente e mensuração do consumo de álcool e tabaco, sendo estas consideradas muito importantes e de fácil obtenção. Dadas as evidências laboratoriais da possível ação dos compostos N-nitrosos e aminas aromáticas e heterocíclicas na carcinogênese mamária, espera-se encontrar uma associação entre o tabagismo e o risco para câncer de mama em estudos epidemiológicos. Desde 1993, têm sido publicados vários estudos tentando demonstrar esta associação, não havendo ainda uma comprovação do efeito do tabagismo sobre o risco para câncer de mama, exceto para populações japonesas. Um estudo caso-controle realizado no Japão, incluindo 607 casos pré-menopausais e 15.084 controles, demonstrou que o tabagismo aumenta significativamente o risco de câncer de mama (AMBROSONE e SHIELDS 1998). Apesar de serem necessários mais estudos para comprovação, medidas de educação e prevenção que incluam o alcoolismo e o tabagismo poderiam beneficiar pacientes não somente no intuito de minimizar o risco, como também as comorbidades decorrentes destes vícios (doenças hepáticas, doença pulmonar obstrutiva, cardiovasculares, etc.), que influenciam negativamente no tratamento e prognóstico do câncer de mama.

Há vários estudos associando a diabetes mellitus a um pequeno porém significativo aumento de risco do câncer de mama, a fatores prognósticos negativos como maior tamanho de tumor, estágio mais avançado e maior frequência de status

negativo de receptores de estrógeno, além de sobrevida reduzida, provavelmente devido a causas relacionadas à própria diabetes, como efeitos diretos de resistência a insulina e/ou hiperinsulinemia (WOLF et al. 2006; EXTERMANN 2007; LIPSCOMBE et al. 2007). O controle da diabetes associado ao controle da hipertensão pode ter um importante impacto benéfico na sobrevida do câncer de mama (TAMMEMAGI et al. 2005).

A classificação do risco cirúrgico é amplamente utilizada, sendo uma estimativa do estado fisiológico que pode ser aplicada a cada paciente antes da cirurgia, havendo uma correlação entre a ASA e a morbi-mortalidade peri-operatória (WOLTERS et al. 1996). Entretanto, o risco cirúrgico não é utilizado rotineiramente como preditor de sobrevida, nem como índice de comorbidade. Este estudo demonstrou que o risco cirúrgico tem uma capacidade preditiva de óbito superior aos índices do NCI e Charlson, portanto podendo ser considerado como confiável na avaliação não somente pré-operatória mas também do quadro geral do paciente oncológico, incluindo comorbidades, alternativas terapêuticas, e sobrevida.

KLABUNDE et al. (2007) compararam 4 índices de comorbidades: NCI, Charlson, Pesos Uniformes e NCI Combinado, sendo o último uma modificação do NCI, em que são utilizados dados os coeficientes estimados para as comorbidades são multiplicados por indicadores de severidade. Concluíram que todos são importantes preditores de mortalidade, enfatizando, porém, que o ideal seria a criação de índices de comorbidades específicos para cada localização de tumor, pois a prevalência de certas comorbidades varia de acordo com o sítio do tumor. Por exemplo, 7% das mulheres com câncer de mama e 15% mulheres com câncer de pulmão têm doença pulmonar comórbida.

As pacientes deste estudo em sua maioria (73%), quando suas comorbidades foram avaliadas segundo o índice de Charlson, tiveram índice igual a zero. GONZALEZ et al. em 2001 avaliaram 10.976 mulheres com câncer de mama em relação à presença de comorbidades e à detecção precoce, e 87,5 % da amostra era constituída por mulheres com índice igual a zero. Ainda segundo GONZALEZ et al. (2001), o índice de Charlson é adequado porque foi validado especificamente para estudos com pacientes oncológicos, e porque não é uma lista exaustiva de todas as condições mórbidas, mas sim de 19 categorias de doenças que puderam ser associadas com a mortalidade e outros eventos importantes relacionados à saúde.

Este estudo sugere que as comorbidades afetam o tratamento e o prognóstico do câncer de mama, sendo recomendado estudos adicionais nesta área para que sejam estabelecidas diretrizes mais precisas no rastreamento e tratamento e barreiras que impeçam a obtenção destas diretrizes sejam identificadas e eliminadas (SATARIANO 1992). Por quase um século, os sistemas formais desenvolvidos classificam pacientes, estimam prognósticos, escolhem tratamentos, e avaliam resultados dependendo quase exclusivamente da morfologia do tumor. Entretanto, o tratamento e o prognóstico devem ser avaliados para o paciente, e não para o câncer somente, devendo haver uma atenção formal voltada para a condição clínica do paciente, evitando problemas científicos e humanísticos (FEINSTEIN 1985).

Felizmente, na atualidade há uma tendência de nos preocuparmos cada vez mais com um tratamento mais humanitário sem desconsiderar os imprescindíveis conhecimentos técnicos, o que nos conduz à necessidade de avaliar o paciente em suas necessidades e anseios, tornando a Oncologia uma ciência que cada vez mais se

vale do conhecimento e dedicação de várias equipes, visando um tratamento planejado para o doente e não somente para a doença.

7 CONCLUSÕES

A prevalência de comorbidades em mulheres com câncer de mama é bastante alta (87% (IC 95% = [83,5-90,5])).

Nenhuma comorbidade isolada pôde ser considerada como um fator prognóstico independente.

As comorbidades, medidas pelo índice do NCI, são um fator prognóstico independente, tanto na determinação da sobrevida global como na sobrevida livre de eventos.

Na comparação entre os índices ASA, NCI e Charlson, os dois últimos se apresentaram superiores ao primeiro na predição do óbito.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aapro MS. Progress in the treatment of breast cancer in the elderly. **Eur Soc Med Oncol** 2002; 207-210.

Allemani C, Sant M, Berrino F, et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer- a population- based study. **Br J Cancer** 2004; 91:1263-1268.

Ambrosone CB, Shields PG. Smoking as a risk factor for breast cancer. In: Bowcock AM, editor. **Breast cancer: molecular genetics, pathogenesis and therapeutics**. Totowa: Humana Press; 1998. p.519-35.

[Anonymus] Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. **Lancet** 1998; 351:1451-67.

[ASA] American Society of Anesthesiologists. Basic Standards for Preanesthesia Care. Approved by House of Delegates on October 14, 1987.

Armstrong B. Recent trends in breast-cancer incidence and mortality in relation to changes in possible risk factors. **Int J Cancer** 1976; 17:204-11.

Burke JP, Power C, Gorey TF, Flanagan F, Kerin MJ, Kell MR. A comparative study of risks factors and prognostic features between symptomatic and screen detected breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 2007 May 9; [Epub ahead of print].

Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 BC cases. **Cancer** 1989; 63:181-187.

Charapusta SJ, Giermek J, Pienkowski T. Long-term survival in primary breast cancer: correlation with estrogen and progesterone receptor assay results and adjuvant tamoxifen therapy. **Med Sci Monit** 2004; 10:577-86.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chron Dis** 1987; 40:373-83.

Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. **Head Neck** 2001; 23:566-72.

Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Wang H, Lee J, Seow A. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. **Int J Cancer** 2004; 108:761-5.

Chu K, Tarone RE, Kessler LG et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88:1571-9.

Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. **Oncologist** 2004; 9:606-16.

Clayforth C, Fritschi L, McEvoy SP, et al. Five-year survival from breast cancer in Western Australia over a decade. **Breast** 2007; 16:375-81.

Clemens JD, Feinstein AR, Holabird N, Cartwright S. A new clinical-anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prostatic cancer. **J Chron Dis** 1986; 39:913-28.

Cronin-Fenton DP, Norgaard M, Jacobsen J, et al. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. **Br J Cancer** 2007; 96:1462-8.

Dean MM, Finan MA, Kline RC. Predictors of complications and hospital stay in gynecologic cancer surgery. **Obstet Gynecol** 2001; 97:721-4.

de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2001; 127:828-33.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology** 1991; 19:403-10.

Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. **JAMA** 1996; 275:913-8.

Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. **J Clin Oncol** 1998; 16:1582-7.

Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. **Cancer Control** 2007; 14:13-22.

Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. **J Chron Dis** 1970; 23:445-68.

Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews Jr JF, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging-system and a reappraisal of prognosis and treatment. **J Chron Dis** 1977; 30:277-305.

Feinstein AR. On classifying tumors while treating patients. **Arch Intern Med** 1985; 145:1789-91.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. **GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide**. Lyon: IARCPress; 2001. (Version 1.0. IARC CancerBase n° 5).

Fielding LP, Henson DE. Multiple prognostic factors and outcome analysis in patients with cancer. Communication from the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1993; 71:2426-9.

Fitzgibbons PL. Breast cancer. In: Gospodarowicz MK, editor. **Prognostic factors in cancer**. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2001. p.467-86.

Fleming ST, Rastogi A, Dmitrienko A, Johnson KD. A Comprehensive Prognostic Index to predict survival based on multiple comorbidities: a focus on breast cancer. *Med Care* 1999; 37:601-14.

Garfinkel L, Boring CC, Heath CW, Jr. Changing trends: an overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994; 74:222-7.

Glissmeyer M. Reviewing prognostic factors in breast cancer management. *JAAPA* 2007; 20: 42-46.

Gonzalez EC, Ferrante JM, Van Durme DJ, Pal N, Roetzheim RG. Comorbid illness and the early detection of cancer. *South Med J* 2001; 94:913-20.

Gülben K, Berberoglu U, Cengiz A, Altmyollar H. Prognostic factors affecting locoregional recurrence in patients with stage IIIB noninflammatory breast cancer. *World J Surg* 2007; 31:1724-30.

Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000; 22:317-22.

Hall HI, Satariano WA, Thompson T, Ragland KE, Van Den Eeden SK, Selvin S. Initial treatment for prostate carcinoma in relation to comorbidity and symptoms. **Cancer** 2002; 95:2308-15.

Hankinson S, Hunter D. Breast cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. **Textbook of cancer epidemiology**. Oxford: Oxford University; 2002. p.301-39.

Harris EER, Hwang WT, Urtishak SL, Plastars J, Kinosian B, Solin LJ. The impact of comorbidities on outcomes for elderly women treated with breast-conservation treatment for early stage breast cancer. **Int J Radiation Oncol Biol Phys** Available online 5 November 2007.

Havlik RJ, Yancik R, Long S, Ries L, Edwards B. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. **Cancer** 1994; 74:2101-6.

Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozikov J, Coric M, Belev B, Vrbanec D. Prognostic value of different factors in breast carcinoma. **Tumori** 2004; 90:112-9.

Hollaus PH, Wilfing G, Wurnig PN, Pridun NS. Risk factors for the development of postoperative complications after bronchial sleeve resection for malignancy: a univariate and multivariate analysis. **Ann Thorac Surg** 2003; 75:966-72.

Hooper SB, Hill AD, Kennedy S, et al. Tamoxifen as the primary treatment in elderly patients with breast cancer. **Ir J Med Sci** 2002; 171:28-30.

Houterman S, Janssen-Heijne MLG, Verheij CDGW, et al. Comorbidity has negligible impact on treatment and complications but influences survival in breast cancer patients. **Br J Cancer** 2004; 90:2332-7.

Janssen-Heijnen MLG, Maas HAAM, Houterman S, Lemmens VEPP, Rutten HJT, Coebergh JWW. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. **Eur J Cancer** 2007; 43:2179-93.

Joaquim E H G. Avaliação de Risco Cirúrgico em Pacientes Oncológicos In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia** 2ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p.85-87.

Karlsson P, Cole BF, Price KN, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. **J Clin Oncol** 2007; 25:2019-26.

King SE, Schottenfeld D. The "epidemic" of breast cancer in the U.S.--determining the factors. **Oncology (Williston Park)** 1996; 10:453-62; discussion 462, 464, 470-2.

Klabunde CN, Legler JM, Warren JL, Baldwin LM, Schrag D. A refined comorbidity measurement algorithm for claims-based studies of breast, prostate, colorectal, and lung cancer patients. **Ann Epidemiol** 2007; 17:584-90.

Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. **J Clin Oncol** 2006; 24:2304-9.

Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. The impact of diabetes on survival following breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2007; [Epub ahead of print].

Lohrisch C, Piccart M. Câncer de mama. In: Pollock RE, Dorroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B, editors. **Manual de oncologia clínica da UICC**. 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006. p.505-36.

Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, et al. Less expensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. **Eur J Cancer** 2005; 41:779-85.

Marques E, Brites MR, Chojniak R. Diagnóstico por imagem em oncologia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP, editores. **Bases da oncologia**. São Paulo: Lemar, 1998. p.227-312.

Maskarinec G, Pagano IS, Yamashiro G, Issell BF. Influences of ethnicity, treatment, and comorbidity on breast cancer survival in Hawaii. **J Clin Epidemiol** 2003; 56:678-85.

McPherson CP, Swenson KK, Lee MW. The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. **J Am Geriatr Soc** 2002; 50:1061-8.

Mccarthy EP, Ngo LH, Roetzheim RG, et al. Disparities in breast cancer treatment and survival for women with disabilities. **Ann Intern Med** 2006; 145:637-45.

Miller B, Feuer EJ, Hankey BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. **CA Cancer J Clin** 1993; 43:27-41.

Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. **J Urol** 2003; 169:105-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer no Brasil: dados de registros de base populacional**. Rio de Janeiro: INCA; 2005.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas/2005 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Mirshahidi HR, Abraham J. Managing early breast cancer. **Postgrad Med** 2004; 116:23-34.

Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública** 2006; 22:2219-28.

Neri A, Marrelli D, Rossi S, et al. Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence. **World J Surg** 2007; 31:36-45.

Olmi P, Fallai C, Cerrotta AM, Lozza L, Badii D. Breast cancer in the elderly: the role of adjuvant radiation therapy. **Crit Rev Oncol Hematol** 2003; 48:165-78.

Peipert JF, Wells CK, Schwartz PE, Feinstein AR. The impact of symptoms and comorbidity on prognosis in stage IB cervical cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1993; 169:598-604.

Peipert JF, Wells CK, Schwartz PE, Feinstein AR. Prognostic value of clinical variables in invasive cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1994; 84:746-51.

Percy C, Van Holten V, Muir C. **Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O)**. 2 ed. São Paulo; EDUSP; 1996.

Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx: five-year survival rates. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1994; 103:83-92.

Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. **Cancer** 1996; 77:834-42.

Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2002; 128:1172-9.

Post PN, Hansen BE, Kil PJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The independent prognostic value of comorbidity among men aged < 75 years with localized prostate cancer: a population-based study. **BJU Int** 2001; 87:821-6.

Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. **Cancer** 2001; 92:2109-16.

Ribeiro KCB, Kowalski LP, Latorre MRDO. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2000; 126:1079-85.

Ribeiro KCB, Kowalski LP, Latorre MRDO. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2003; 129:219-28.

Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. **J Clin Oncol** 1989; 7:1239-51.

Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. **Anesthesiology** 1941; 2:281-5.

Satariano WA. Comorbidity and functional status in older women with breast cancer: implications for screening, treatment, and prognosis. **J Gerontol** 1992; 47:24-31.

Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. **Ann Intern Med** 1994; 120:104-10.

Schaapveld M, Vries EGE, van der Graaf WTA, Otter R, Vries J, Willemse PHB. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association? **Ann Surg Oncol** 2006; 13:465-74.

Sobin L, Wittekind C. **TNM Classificação dos tumores malignos**. 6 ed. Trad. de A L A Eisenberg. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long term survivors of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2007; [Epub ahead of print].

Sonnen R, Schmidt WP, Kuse R, Schmitz N. Treatment results of aggressive B non-Hodgkin's lymphoma in advanced age considering comorbidity. **Br J Haematol** 2002; 119:634-9.

Tammemagi CM, Nerenz D, Neslund-Dudas C, Feldkamp C, Nathanson D. Comorbidity and survival disparities among black and white patients with breast cancer. **JAMA** 2005; 294:1765-72.

Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz, RI. Comorbid and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. **Arch Intern Med** 1984; 144:2004-9.

Weymuller EA. Clinical staging and operative reporting for multi-institutional trials in head and neck squamous cell carcinoma. **Head Neck** 1997; 19:650-658.

Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. **Eur J Cancer** 2006; 42:1077-82.

Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. **Br J Anaesth** 1996; 77:217-22.

Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, et al. Cancer and comorbidity in older patients: a descriptive profile. **Ann Epidemiol** 1996; 6:399-412.

Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. **Cancer** 1998; 82:2123-34.

Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. **JAMA** 2001; 285:885-92.

ANEXOS

Anexo 1 - Impacto prognóstico e criação de um escore específico para avaliação de comorbidades em mulheres com câncer de mama

- Número no estudo.....|_|_|_|
1. RGH.....|_|_|_|_|_|_|
2. Endereço:.....
- 3.
3. CEP:|_|_|_|_|_|_|_|_|
4. Seguro-saúde: | 1 | SUS | 2 | Convênio | 3 | Particular.....|_|
5. Raça: | 1 | Branca | 2 | Negra | 3 | Amarela.....|_|
| 4 | Outras _____ | 9 | Ign.
6. Idade:.....|_|_|
7. Data de Admissão:.....__/__/__
8. Data do diagnóstico:.....__/__/__
9. Método de Detecção: | 0 | Não | 1 | Mamografia.....|_|
| 2 | Auto-exame das mamas | 3 | Exame clínico das mamas | 9 | Ignorado
10. História familiar de câncer de mama: | 0 | Não.....|_|
| 1 | Sim, parente de 1º grau (mãe, irmã ou filha) | 2 | Sim, outro grau de parentesco
| 9 | Ignorado
11. Localização do Tumor (CID-O).....|_|_|_|_|
12. Tipo histológico (CID-O).....|_|_|_|_|
13. Grau histológico: | 1 | Baixo (3,4,5) | 2 | Intermediário (6,7) | 3 | Alto (8,9).....|_|
| 9 | Ignorado
14. Estádio T (clínico): | 0 | Tis | 1 | T1a | 2 | T1b | 3 | T1c|_|_|
| 4 | T2 | 5 | T3 | 6 | T4a | 7 | T4b

28. Esquema de QT neo-adjuvante: | 0 | Nenhum | 1 | AC.. | 2 | AT.....| _ |
29. Resposta patológica à QT neo-adjuvante: | 0 | Doença estável | Resposta completa.....| _ |
| 2 | Resposta parcial | 3 | Progressão de doença | 8 | Não aplicável (s/QT neo) | 9 | Ignorado
30. Esquema de QT adjuvante: | 0 | Nenhum | 1 | CMF | 2 | AC | _ | _ |
| 3 | FAC..... | 4 | FEC | 5 | TAC | 6 | AC→T | 9 | Ignorado | 10 | T
31. Hormonioterapia: | 0 | Não | 1 | Sim.....| 9 | Ignorado.....| _ |
32. Tamanho do tumor (cm) (exame histopatológico).....| 99 | Ignorado.....| _ | _ |
33. Margens cirúrgicas: | 0 | Livres | 1 | Exíguas | 3 | Comprometidas.....| _ |
| 9 | Ignorado
34. Invasão perivascular sanguínea: | 0 | Não | 1 | Sim | 9 | Ignorado.....| _ |
35. Invasão perivascular linfática: | 0 | Não | 1 | Sim | 9 | Ignorado.....| _ |
36. Nº de linfonodos dissecados: | _ | _ |
| 88 | Sem esvaziamento
37. Nº de linfonodos comprometidos: | _ | _ | | 88 | Sem esvaziamento
38. Invasão capsular: | 0 | Não | 1 | Sim | 9 | Ignorado.....| _ |
39. Receptor de estrógeno: | 0 | Negativo | 1 | Positivo | 9 | Ignorado.....| _ |
41. Receptor de progesterona: | 0 | Negativo | 1 | Positivo | 9 | Ignorado| _ |
42. C-erbB-2: | 0 | Negativo | 1 | Positivo | 9 | Ignorado.....| _ |
43. p53: | 0 | Negativo | 1 | Positivo | 9 | Ignorado.....| _ |
44. Recidiva: | 0 | Não | 1 | Local | 2 | Regional.....| _ | _ | _ |
| 3 | Distância _____ | 8 | Nunca esteve livre de doença
| 9 | Ign.

45. Data da recidiva.....___/___/___
47. Local da recidiva à distância: | 0 | Sem metástase à distância | 1 | Pulmão.....|_ |
| 2 | Fígado | 3 | Ossos | 4 | SNC | 5 | Outra localização
| 6 | Múltiplos sítios | 9 | Ignorado | 8 | Nunca esteve livre da doença
| 10 | Mama contra-lateral
48. Tratamento da recidiva: | 0 | Não | 1 | Sim | 8 | Não aplicável.....|_ |....| 9 | Ignorado
49. Data da última observação:.....___/___/___
50. Estado do paciente: | 1 | VSD | 2 | VCD | 3 | Vivo, SOE|_ |
| 4 | Óbito, CA | 5 | Óbito, outras causas | 6 | Óbito, SOE
| 7 | Perdido de seguimento

Anexo 2 - Índice de Comorbidades de Charlson

Escore ponderado	Condição
1	Infarto agudo do miocárdio, Doença pulmonar obstrutiva crônica, Insuficiência cardíaca congestiva, Úlcera, Doença vascular periférica, Insuficiência hepática leve, Acidente vascular cerebral, Diabetes e Demência
2	Hemiplegia, Insuficiência renal moderada ou severa, Diabetes com comprometimento avançado de outros órgãos, Qualquer tumor maligno, Leucemia ou Linfoma.
3	Insuficiência hepática moderada ou severa
6	Tumor sólido metastático, AIDS

Anexo 3 - Lista de comorbidades segundo a classificação do *National Cancer Institute/National Institute on Aging* (NCI/NIA).

Abuso de álcool	Doença de Parkinson
Acidente vascular cerebral	Doença hepática Hepatite Cirrose
Anemia	Doença pulmonar obstrutiva crônica Bronquite crônica Enfisema
Artrite Osteoartrite ou doença articular degenerativa Outras artrites Artrite inflamatória Artrite reumatóide Polimialgia reumática	Fratura
Asma	Hipertensão
Câncer (prévio)	Insuficiência renal
Condições cardíacas Angina Arritmia Doença cardiovascular Insuficiência cardíaca congestiva Infarto do miocárdio Doença valvar Outros problemas cardíacos Embolia pulmonar Periféricos, não especificados Doença vascular Arterite de células gigantes Problemas arteriais estruturais Problemas cardíacos não especificados	Isquemia cardíaca transitória
Demência	Obesidade
Depressão	Osteoporose
Diabetes Insulino-dependente Não insulino-dependente	Outras comorbidades Tuberculose Septicemia Desnutrição protéico-calórica Pneumonia Fibrose pulmonar pós-inflamação Lúpus eritematoso sistêmico Esclerose sistêmica Polimiosite Anorexia
Dislipidemias Hipercolesterolemia	Problemas da saúde mental Esquizofrenia paranóica, residual ou não

Hipetrigliceridemia Outras hiperlipidemias	especificada Transtorno afetivo bipolar Depressão maníaca ou psicose não especificada Paranóia Ansiedade Fobias Distúrbios neuróticos não especificados
Distúrbios da vesícula biliar	Problemas do trato urinário Cistite crônica Nefrite, nefropatia, nefrose ou cálculos renais Incontinência
Distúrbios do trato gastrointestinal Diverticulite, diverticulose ou hérnia de hiato Hemorragia digestiva Úlceras Pancreatite	Tabagismo
Distúrbios glandulares ou tireoidianos	Trombose venosa profunda (tromboflebite)
Distúrbios oculares ou doença oftalmológica Catarata Glaucoma	

Anexo 4 – Lista de Comorbidades Encontradas nas Pacientes deste Estudo.

1.	Asma	J45.9
2.	Alergia	Z88
3.	Alcoolismo	Z72.1
4.	Anemia	D64.9
5.	Artrose	M19.9
6.	Amigdalite SOE	J03.9
7.	Artrite Reumatóide	M06.9
8.	Acidente Vascular Cerebral (AVC)	I64
9.	Ansiedade SOE	F41.9
10.	Arritmia	I49.9
11.	Alzheimer	G30.9
12.	Artrite	M13.9
13.	Apendicite	K37
14.	Agnesia Renal	Q60.0
15.	Aterosclerose	I70.9
16.	Bócio	E04
17.	Bronquite Alérgica	J45.0
18.	Bronquite	J40
19.	Bursite SOE (Sem Outras Especificações)	M71.9
20.	Carcinoma (Ca) de Ovário	C56.9
21.	Carcinoma de Pele	C44.9
22.	Carcinoma de Mama	C50.9
23.	Catarata	H26.9
24.	Calculose de Rim, NãoEspecificada	N20.2
25.	Cefaléia	R51
26.	Cistos (outros) Ovarianos e Não Especificados	N83.2
27.	Cistos Renais	Q61.9
28.	Colecistite	K81.9
29.	Colelitíase SOE	K80.5
30.	Depressão	F32.9
31.	Divertículo do Esôfago Adquirida	K22.5
32.	Diabetes Mellitus (DM), SOE	E14
33.	Distúrbio do Depósito de Lípidos	E75.6
34.	Dorsalgia	M54
35.	Desnutrição SOE	E46
36.	Doença do Coração SOE	I51.9
37.	Doença de Paget, Óssea	Q79.9
38.	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	J44.9
39.	Doença Vascular Periférica Não Especificada	I73.9
40.	Entesopatia	M77.9
41.	Esclerodermia	M34.9
42.	Espondilopatia	M48.9
43.	Epilepsia	G40.9
44.	Enxaqueca	G43.9
45.	Febre Amarela	A95.9
46.	Fibromialgia	M79.0
47.	Fratura dos Ossos do Tórax	S22.9
48.	Fratura do Fêmur	S72.9
49.	Fratura do Antebraço	S52.9
50.	Gravidez Tubária	O00.1
51.	Gastrite	K29.7
52.	Glaucoma	H40.9
53.	Hérnia de Hiato	K44
54.	Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	I10
55.	Hemorragia Epidural	S06.4
56.	Hemorróida	I84.9
57.	Hepatite A	B15.9
58.	Hepatite B	B16.9
59.	Hepatite C	B18.2
60.	Hipopotassemia	E87.6
61.	Hipotireoidismo	E03.9
62.	Hipercolesterolemia Pura	E78.0
63.	Hipotensão	I95.9
64.	Hipertireoidismo	E05.9

65.	História Pessoal de Neoplasia Maligna de Órgãos Genitais	Z80.4
66.	História Pessoal de Radioterapia (RxT)	Z92.3
67.	Infecção por HIV	B24
68.	Infecção do Trato Urinário (ITU)	N39.0
69.	Infecção das Vias Aéreas Superiores (IVAS)	J06
70.	Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	I21.9
71.	Labirintite	H83.0
72.	Nefrite	N12
73.	Neoplasia Benigna da Mama	D24
74.	Neoplasia Maligna de Tireóide	C73
75.	Neoplasia Maligna do Rim	C64
76.	Neoplasia Maligna do Estômago	C16.9
77.	Neoplasia Maligna do Cólon	C18.9
78.	Neuralgia do Trigêmio	G50.0
79.	Obesidade SOE	E66.9
80.	Osteoartrose	M19.9
81.	Osteoporose	M81.9
82.	Ovário Policístico	E28.2
83.	Perda de Audição Não Especificada	H91.9
84.	Presença de Implantes Articulares Ortopédicos	Z96.6
85.	Prolapso da Válvula Mitral	I34.1
86.	Pneumonia	J18.0
87.	Pólipo Uterino	N84.0
88.	Pré- Eclâmpsia	O14.9
89.	Refluxo Gastroesofágico	K21.9
90.	Rinite Alérgica	J30.4
91.	Seqüela de Tuberculose de Vias Aéreas	B90.9
92.	Seqüela de Traumatismo Crânio Encefálico	T90.5
93.	Seqüela de Poliomielite	B91
94.	Síndrome de Sjögren	M35.0
95.	Sinusite	J32.9
96.	Síndrome com Malformações Congênitas Devidas a Causas Exógenas Conhecidas	Q86
97.	Tabagismo	Z72.0
98.	Talassemia Menor	D56.9
99.	Tuberculose do Aparelho Gênito- Urinário	A18.1
100.	Tromboflebite	I80.9
101.	Tumor Benigno de Ovário	D27
102.	Tosse	R05
103.	Taquicardia Paroxística	I47.9
104.	Transtornos Mentais Devido ao Fumo	F17
105.	Transtornos da Valva Aórtica	I35
106.	Úlcera Duodenal	K26
107.	Varizes	I83.9

Anexo 5 - Sistema de Classificação do Estado Físico segundo a ASA

Estado Físico I	Nenhuma alteração orgânica, fisiológica, bioquímica ou psiquiátrica. Processo patológico que indica a cirurgia é localizado e não vinculado a uma doença sistêmica.
Estado Físico II	Alteração sistêmica leve ou moderada causada pela doença cirúrgica ou por outro processo patológico. Exemplos: hipertensão arterial bem controlada, diabetes mellitus controlada, obesidade leve, idade < 1 ano ou > 70 anos.
Estado Físico III	Alteração sistêmica grave devida a qualquer causa, mesmo que não seja possível definir o grau de incapacitação. Exemplos: angina, status pós infarto do miocárdio, obesidade mórbida, hipertensão mal controlada, doença respiratória sintomática como asma e DPOC.
Estado Físico IV	Indicativo de paciente com alterações sistêmicas graves causando perigo de vida, nem sempre corrigíveis pela cirurgia. Exemplos: angina instável, insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca congestiva.
Estado Físico V	Paciente moribundo, com pouca chance de sobrevivência, mas que pode ser submetido a cirurgia em última instância.
Estado Físico VI	Paciente doador de órgãos.

Anexo 6- Ficha de Avaliação Pré- Anestésica do Hospital A C Camargo

AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA	
Nome do Paciente:	RGH:
Idade:	Sexo:
Cirurgia:	Departamento:
Data da Cirurgia:	Data da Avaliação Pré Anestésica:
Peso:	Altura:
	Pressão Arterial:
	Pulso:
NEUROLÓGICO	EXAMES
Convulsão	()
Doença Vascular Cerebral	()
Hipertensão Intra-Craniana	()
Neuropatia Periférica	()
Outros	()
CARDIOVASCULAR	EXAMES
Hipertensão Arterial	()
I.C.C.	()
I. Coronariana	()
Arritmia	()
Valvulopatia	()
Outros	()
RESPIRATÓRIO	EXAMES
Intubação Difícil	()
D. Pulmonar Obstrutiva	()
D. Pulmonar Restritiva	()
I.V.A.S.	()
Outros	()
RENAL/METABÓLICO	EXAMES
Insuficiência Renal	() U= C= NA= K=
Desidratação	() Outros
Alt. Eletrolítica	()
Outros	()
ENDÓCRINO	EXAMES
D. Mérito Tipo I () Tipo II ()	() Glicemia de Jejum=
Hipertiroidismo	()
Hipotiroidismo	() T3= T4= TSH=
Disfunção Adrenocortical	()
Outros	() Outros
OSTEOMUSCULAR	EXAMES
Artrite Reumatóide	()
Disf. Artic. Temp. Mandibular	()
Vícios de Postura	()
Outros	()
ASSINATURA E CARIMBO DO MÉDICO:	

Fonte: JOAQUIM (2002)