

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***“Câncer de pulmão: tendências de mortalidade e fatores associados à
sobrevida dos pacientes do Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva”***

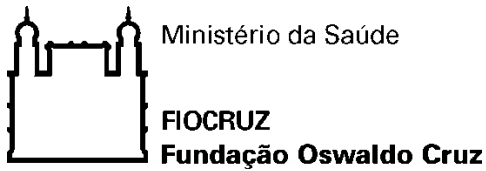
por

Mirian Carvalho de Souza

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências
na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Ana Glória Godoi Vasconcelos
Segundo orientador: Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz*

Rio de Janeiro, novembro de 2012.



Esta tese, intitulada

***“Câncer de pulmão: tendências de mortalidade e fatores associados à
sobrevida dos pacientes do Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva”***

apresentada por

Mirian Carvalho de Souza

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Marise Souto Rebelo

Prof.^a Dr.^a Enirtes Caetano Prates Melo

Prof.^a Dr.^a Rosane Härter Griep

Prof.^a Dr.^a Marília Sá Carvalho

Prof.^a Dr.^a Ana Glória Godoi Vasconcelos – Orientadora principal

Tese defendida e aprovada em 19 de novembro de 2012.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S729 Souza, Mirian Carvalho de
Câncer de pulmão: tendências de mortalidade e fatores
associados à sobrevida dos pacientes do Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva. / Mirian Carvalho de Souza. --
2012.
xvii, 172 f. : tab. ; graf. ; mapas
Orientador: Vasconcelos, Ana Glória Godoi
Cruz, Oswaldo Gonçalves
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2012.
1. Neoplasias Pulmonares. 2. Tabagismo. 3. Mortalidade.
4. Modelos Logísticos. 5. Análise de Sobrevida. 6. Registros
Eletrônicos de Saúde. 7. Registros Hospitalares. I. Título.
CDD – 22.ed. – 616.99424

*A Maria das Neves, Leandro e Nino
meu esteio.*

APRESENTAÇÃO

Nos últimos 12 anos, dedicados principalmente ao estudo do tabagismo, na Divisão de Epidemiologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) testemunhei os esforços de profissionais engajados para reduzir a prevalência desse fator de risco na população brasileira.

Os resultados das pesquisas desenvolvidas por nossa equipe indicavam que as ações de controle do tabagismo, implementadas nos últimos 20 anos, acarretaram em uma redução considerável da prevalência desse fator de risco. Naturalmente, surgiam questionamentos sobre as consequências dessa redução no processo de adoecimento e morte por causas relacionadas ao tabagismo, principalmente os cânceres.

Em função da magnitude e letalidade do câncer de pulmão, e da sua forte relação com o tabagismo, surgiu a motivação para estudar essa enfermidade.

Mesmo sendo estatística, de formação básica, aceitei o desafio de estudar o câncer de pulmão.

Na primeira revisão da literatura percebi a carência de estudos de sobrevida de pacientes atendidos em centros de referência em oncologia no Brasil. A partir dessa lacuna, desenhei um projeto que continha, basicamente, a análise de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no INCA.

Esse projeto foi submetido ao processo de seleção do recém-criado Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, com o apoio de minha orientadora, que também é estatística.

Com o passar do tempo, percebemos a necessidade de conhecer diferentes aspectos do câncer de pulmão, como, por exemplo, a tendência de mortalidade por essa enfermidade no Brasil. Interessava-nos conhecer algumas nuances demográficas que afetam as taxas de mortalidade. Nesse momento, juntou-se a nós mais um orientador, cujas habilidades para análise de dados eu conheci durante o mestrado, há 10 anos.

Com o estudo da tendência de mortalidade pronto, o projeto foi submetido a mais uma etapa de avaliação, a Qualificação. Com o amadurecimento das sugestões recebidas na Qualificação, foi desenvolvido o segundo artigo.

Foi sugerido, por minha orientadora, o uso de um modelo hierarquizado no processo de análise dos dados. Após a revisão da literatura, discutimos inúmeras vezes sobre a estrutura deste modelo. Pela primeira vez tive a oportunidade de trabalhar com essa abordagem.

Durante diferentes momentos do processo de trabalho surgiram dúvidas de ordem clínica que eram prontamente sanadas com o apoio de oncologistas que conhecem muito bem o câncer de pulmão.

À medida que conheci melhor o câncer de pulmão ficou claro que esse termo é empregado para, pelo menos, duas doenças distintas. O câncer de pulmão de células não pequenas e o câncer de pulmão de pequenas células. A partir de então, a análise de sobrevida foi realizada separadamente para cada uma dessas enfermidades.

Reunindo todos os materiais, desenvolvidos nos últimos quatro anos, e após a valiosa e essencial contribuição dos avaliadores temos a tese aqui apresentada.

Mirian Carvalho de Souza

AGRADECIMENTOS

Esta tese é um produto de realização coletiva que não seria o mesmo sem a participação de diversos colaboradores diretos e também, daqueles que me motivaram e que compreenderam os percalços pelos quais passei para chegar até aqui.

Aos meus orientadores Ana Glória e Oswaldo por compartilharem comigo o desafio de desenvolver essa tese.

Aos meus pais Maria das Neves e Leandro pela minha formação, pelo incentivo e pela compreensão da minha ausência, principalmente nos últimos meses.

À Marília Sá Carvalho por ter me acolhido nessa escola, desde o mestrado, em 1997. Por meio de seus ensinamentos e orientações iniciei minha carreira de epidemiologista.

À Kaizô por ter me orientado na busca dos caminhos que me trouxeram até aqui.

À Nino, meu irmão, que participou ativamente desta tese e sempre esteve disponível para me amparar.

Às minhas amigas Michele, Gleice, Jacyara e Amanda. A presença de vocês em minha vida ajudou a amenizar as dificuldades e a multiplicar as alegrias.

À Marise e Paulo pela adoção, orientação, incentivo, carinho e paciência.

Às minhas companheiras de jornada acadêmica, que desejo levar para sempre em meu coração: Marília, Raquel, Ubirani, Elaine e Taynãna.

À Liz pelo carinho, incentivo, disponibilidade e leitura criteriosa.

À Elisângela pelo carinho, presteza e dedicação durante a realização desta tese.

Aos profissionais da Divisão de Epidemiologia, da Coordenação de Estudos Populacionais e da Coordenação de Prevenção e Vigilância pelo apoio diário.

Às equipes do Serviço de Registro Hospitalar de Câncer e do Arquivo Médico do Hospital do Câncer I que acolheram mais este trabalho em suas rotinas.

Aos oncologistas Carlos José e Zamboni, oráculos preciosos, pela disponibilidade incondicional.

À Enirtes pela leitura criteriosa e pelas preciosas e indispensáveis orientações.

À Maria de Jesus e Rosane pelos comentários e sugestões.

Aos meus amigos e familiares, que momentos antes da defesa, enviaram mensagens carinhosas.

Aos professores que cruzaram meu caminho e plantaram essa sede de conhecimentos e gosto pelo estudo.

Àqueles que passaram pelo fardo do câncer de pulmão, como paciente, familiar, amigo ou profissional de saúde, meu carinho.

*O purista científico que resolver esperar até que as informações estejam corretas e completas para começar a usá-las não terá sido mais sábio e racional do que o camponês de Horácio que resolve sentar e esperar até o rio acabar de passar.
(OMS, 1975)*

RESUMO

O câncer de pulmão é um problema de saúde pública global que tem uma elevada taxa de letalidade e poderia ser evitado em grande parte, com a redução do tabagismo. Após o diagnóstico desta enfermidade as chances de cura são pequenas e as probabilidades de sobrevida, muito baixas.

O propósito desta tese é analisar a tendência de mortalidade por câncer de pulmão e identificar fatores associados à sobrevida, em uma coorte de pacientes com câncer de pulmão, atendida no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCI/INCA).

Para atingir os objetivos, foram analisadas bases de dados secundários fornecidas pelo Registro Hospitalar de Câncer e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade. Além disso, prontuários médicos também foram consultados. Três abordagens de análise — estudo de tendência temporal, estudo de perfil e análise de sobrevida — foram utilizadas para ilustrar diferentes aspectos do câncer de pulmão.

Os resultados obtidos foram organizados prioritariamente no formato de artigos.

O primeiro artigo trata da tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil entre 1980 e 2007 sob a ótica de uma metodologia que permite estimar os efeitos associados à idade na data do óbito, ao período de ocorrência do óbito e à coorte de nascimento da população estudada. Nesse artigo foram detectados resultados positivos, em relação à redução das taxas de mortalidade entre homens jovens. Entre as mulheres, destaca-se que o efeito coorte estimado indica que este grupo está experimentando atualmente uma tendência semelhante à que os homens experimentaram décadas atrás.

O segundo artigo aborda o perfil dos indivíduos com câncer de pulmão, que foram atendidos no HCI/INCA entre 2000 e 2007, por meio da Análise de Correspondência Múltipla. Quatro grupos de pacientes foram identificados: fumantes, não fumantes, portadores de tumores do tipo carcinoma de pequenas células e portadores de tumores em estádios iniciais.

No terceiro artigo a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre tempo de sobrevida dos indivíduos com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA entre 2000 e 2003, foi avaliada utilizando-se uma abordagem de análise de sobrevida hierarquizada. A probabilidade de sobrevida em 60 meses variou de 0,250 no estágio Inicial a 0,025 no estágio IV. O diagnóstico prévio à admissão no

INCA, a situação funcional, a intenção e o tratamento foram identificados como principais fatores prognósticos para o câncer de pulmão neste artigo.

Os resultados observados durante o desenvolvimento desta tese refletem que as ações de controle do tabagismo, adotadas nos últimos 20 anos no Brasil, tiveram um impacto positivo sobre a mortalidade por câncer de pulmão, principalmente entre os homens. Entretanto, uma vez que o indivíduo desenvolve o câncer de pulmão, a probabilidade de sobrevida, ao final de cinco anos é muito pequena, mesmo para os casos detectados em estádios iniciais. A melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências desta doença é incentivar a cessação do tabagismo entre os fumantes e evitar a iniciação desse comportamento entre os não fumantes.

Palavras-Chave: Neoplasias pulmonares, Tabagismo, Mortalidade, Modelos logísticos, Análise de correspondência múltipla, Análise de sobrevida, Registros eletrônicos de saúde, Registro hospitalar de câncer

ABSTRACT

Lung cancer is a global public health issue that has high fatality rates and could be avoided with reducing smoking. After the diagnosis of this disease the chances of cure are small and the survival rates very low.

The purpose of this thesis is to analyze trends in mortality from lung cancer and to identify factors associated with survival in a cohort of patients with lung cancer treated at *Hospital do Câncer I* of *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva* (HCI/INCA).

To achieve the goals, we analyzed secondary databases provided by the hospital-based Cancer Registry, and the *Sistema de Informações sobre Mortalidade* (Mortality Information System). In addition, medical records were also consulted. Three analytical approaches — time trend study, profile study and survival analysis — were used to illustrate different aspects of lung cancer.

The results were organized in three articles. The first one deals with the trend of lung cancer mortality in Brazil, between 1980 and 2007, from the perspective of a methodology that estimates the effects associated with age, year of death and birth cohort. In this article were detected positive results in relation to the reduction of mortality rates among young men. Among women, the estimated cohort effect indicates that this group is currently experiencing a time trend, similar to that men experienced decades ago.

The second article discusses the profile of individuals with lung cancer who were treated at HCI/INCA, between 2000 and 2007, through the Multiple Correspondence Analysis. Four groups of patients were identified: smokers, nonsmokers, patients with small cell tumors and patients with tumors in the early stages.

In the third article the importance of social, behavioral and clinical conditions on survival rates of patients with non-small cell lung cancer, treated at HCI/INCA, between 2000 and 2003, was assessed using a hierarchical approach. The probability of survival at 60 months ranged from 0.250 (Initial stages) to 0.025 (stage IV). The diagnosis prior to admission to INCA, the performance status and the treatment were identified as major prognostic factors for lung cancer in this article.

The results observed during the development of this thesis reflect that the actions of tobacco control program, adopted in the last 20 years in Brazil, had a positive impact on lung cancer mortality rates, especially among men. However, once the person develops lung

cancer, the probability of survival after five years is very small, even for cases detected at early stages. The best way to prevent more people suffer the consequences of this disease is to encourage smoking cessation among smokers and prevent the initiation of this behavior among nonsmokers.

Key-words: Lung Neoplasms, Smoking, Mortality, Logistic Models, Multiple Correspondence Analysis, Survival Analysis, Electronic Health Records, Hospital-based cancer registry.

LISTA DE SIGLAS DE ABREVIATURAS

AIC	Critério de informação de <i>Akaike</i>
APC	Idade-Período-Coorte
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CBO	Classificação Brasileira de Ocupações
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EF	Ensino Fundamental
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
HCI/INCA	Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
KM	Quilômetro
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PC	Probabilidade de concordância
PS	<i>Performance Status</i>
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RM	Região Metropolitana
SES/RJ	Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro
SIM/MS	Sistema sobre Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde
SisRHC	Sistema Informatizado do Registro Hospitalar de Câncer
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Classificação de tumores malignos da UICC
UICC	União Internacional para Controle do Câncer

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Agrupamento do TNM por estádios para o câncer de pulmão	7
Tabela 1.2. Compatibilização das escalas de situação funcional	8
Tabela 1.3. Avaliação da probabilidade de concordância dos modelos de sobrevida.....	28
Tabela II.1. Confiabilidade entre os dados coletados especificamente para a tese e os dados do RHC/HCI.....	125
Tabela III.1. Distribuição do quantitativo de dados ausentes, na base de dados do estudo de coorte dos pacientes com câncer de pulmão, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores estudados	127
Tabela III.2. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por tipo histológico, segundo fatores distais do modelo proposto.....	128
Tabela III.3. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por tipo histológico, segundo fatores intermediários do modelo proposto.....	129
Tabela III.4. Estatísticas descritivas do tempo entre o diagnóstico e o tratamento dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo estadiamento da doença e tipo histológico	130
Tabela III.5. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por tipo histológico, segundo fatores proximais do modelo proposto.....	132
Tabela IV.1. Tempo mediano de sobrevida (meses) dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores distais do modelo proposto.....	133
Tabela IV.2. Tempo mediano de sobrevida (meses) dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores intermediários do modelo proposto.....	134
Tabela IV.3. Tempo mediano de sobrevida (meses) dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores proximais do modelo proposto.....	135
Tabela IV.4. Estimativas brutas, de risco de óbito em 60 meses, dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores incluídos na modelagem	136
Tabela IV.5. Estimativas brutas, de risco de óbito em 60 meses, dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores incluídos na modelagem	137
Tabela IV.6. Estimativas brutas, de risco de óbito em 60 meses, dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores incluídos na modelagem	138
Tabela VIII.1. Estatísticas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto	165

Tabela VIII.2. Estatísticas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto	168
Tabela VIII.3. Estatísticas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto	171

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Representação espacial das taxas de incidência de câncer de pulmão ajustadas por idade ^a , estimadas para 2008, segundo país e sexo	14
Figura 1.2. Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões por 100.000, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação	15
Figura 1.3. Estrutura tabular do banco de dados	19
Figura 1.4. Exemplo teórico do efeito escada e do tempo mediano de sobrevida.....	24
Figura 1.5. Representação esquemática do viés de antecipação.....	25
Figura 3.1. Fluxo de seleção dos casos do estudo de sobrevida	38
Figura 3.2. Bases de dados utilizadas	39
Figura 3.3. Fluxograma de coleta de dados do RHC/HCI.....	40
Figura 3.4. Quantitativo de casos por ano de entrada na coorte	42
Figura 3.5. Modelo teórico hierarquizado proposto	43
Figura 3.6. Representação espacial dos raios de distância entre a residência do paciente e o HCI/INCA	45
Figura V.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	139
Figura V.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto.....	140
Figura V.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto	141
Figura V.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto	142
Figura V.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	143

Figura V.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>)	144
Figura V.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003.....	145
Figura VI.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	146
Figura VI.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto	147
Figura VI.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto	148
Figura VI.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto	149
Figura VI.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	150
Figura VI.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>).....	151
Figura VI.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>).....	152
Figura VI.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	153
Figura VII.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	154
Figura VII.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto	155
Figura VII.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto	156
Figura VII.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto	157
Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	158

Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>).....	159
Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>).....	160
Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>).....	161
Figura VII.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	162
Figura VII.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (<i>continuação</i>).....	163
Figura VIII.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003	166
Figura VIII.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto	167
Figura VIII.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto	169
Figura VIII.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto	172

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. O câncer de pulmão	1
1.2. Fatores associados à ocorrência do câncer de pulmão	2
1.3. Aspectos clínicos do câncer de pulmão	5
1.3.1. Estadiamento.....	5
1.3.2. Situação funcional (<i>performance status</i>)	7
1.3.3. Tratamento	8
1.3.4. Prevenção do câncer de pulmão.....	9
1.4. Aspectos sociais.....	10
1.5. Magnitude do câncer de pulmão.....	12
1.5.1. No Mundo	12
1.5.2. No Brasil	15
1.6. Tendência da mortalidade por câncer de pulmão	16
1.6.1. No Mundo	16
1.6.2. No Brasil	16
1.7. Probabilidade de sobrevida.....	17
1.8. Revisão dos métodos de análise utilizados.....	18
1.8.1. Modelos idade-período-coorte	18
1.8.2. Análise de correspondência múltipla	21
1.8.3. Análise de sobrevida.....	23
1.8.4. Modelos hierarquizados	29
1.9. Justificativa.....	29
2. OBJETIVOS	31
2.1. Objetivo geral	31
2.2. Objetivos específicos.....	31
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	32
3.1. Estudo de tendência temporal (primeiro artigo).....	32
3.1.1. Fonte de dados	32
3.1.2. Taxas de mortalidade	33
3.1.3. Análise dos dados	33
3.2. Estudo do perfil dos pacientes do INCA (segundo artigo).....	34
3.2.1. Fonte de dados	35
3.2.2. População de estudo.....	35
3.2.3. Análise dos dados	35
3.3. Estudo de sobrevida (terceiro artigo).....	36

3.3.1. População alvo	36
3.3.2. Fontes de dados.....	38
3.3.2.1. Registro Hospitalar de Câncer do HCI.....	39
3.3.2.2. Prontuários Médicos.....	41
3.3.2.3. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).....	41
3.3.3. Hierarquização dos fatores que interferem na sobrevida	42
3.3.3.1. Fatores Distais.....	44
3.3.3.2. Fatores Intermediários.....	45
3.3.3.3. Fatores Proximais.....	46
3.3.4. Análise dos dados	47
3.4. Considerações éticas e financiamento	49
4. RESULTADOS	50
4.1. Primeiro artigo.....	50
4.2. Segundo artigo.....	61
4.3. Terceiro artigo	81
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
ANEXO I. FICHA DE COLETA DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER.....	119
ANEXO II. FICHA DE COLETA DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER - SEGUIMENTO.....	121
APÊNDICE I. FICHA DE COLETA DE DADOS COMPLEMENTAR.....	123
APÊNDICE II. CONFIABILIDADE DOS DADOS	125
APÊNDICE III. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO DE COORTE.....	126
APÊNDICE IV. TABELAS EXTRAS O TERCEIRO ARTIGO.....	133
APÊNDICE V. GRÁFICOS EXTRAS DO TERCEIRO ARTIGO - ESTÁDIO INICIAL ..	139
APÊNDICE VI. GRÁFICOS EXTRAS DO TERCEIRO ARTIGO - ESTÁDIO III.....	146
APÊNDICE VII. GRÁFICOS EXTRAS DO TERCEIRO ARTIGO - ESTÁDIO IV	154
APÊNDICE VIII. SOBREVIDA DOS PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DO TIPO PEQUENAS CÉLULAS	164

1. INTRODUÇÃO

1.1. O câncer de pulmão

O câncer é um crescimento celular anormal, que pode invadir tecidos adjacentes e tecidos à distância, e é conhecido há vários séculos. O termo câncer de pulmão refere-se a malignidades que se originam nas vias aéreas ou no parênquima pulmonar (Uehara, Jamnik, e Santoro 1998).

Quatro tipos histológicos são responsáveis pela origem de cerca de 90% das neoplasias pulmonares. São eles: o carcinoma escamoso ou epidermóide, o carcinoma de pequenas células (ou *oat cell*), o adenocarcinoma e o carcinoma de células não pequenas. Cada tipo histológico pode ter uma história natural e uma resposta ao tratamento diferente, mas o tabagismo é o principal fator de risco para todos os tipos (Minna 2008).

Ao longo das últimas décadas, a proporção de carcinomas de células escamosas, que costumava ser o tipo predominante, tem diminuído e os adenocarcinomas aumentaram em ambos os sexos. Isto se dá provavelmente devido a mudanças na composição dos produtos do tabaco e no comportamento de fumar. Em contrapartida, a incidência do carcinoma de pequenas células está diminuindo (Uehara, Jamnik, e Santoro 1998; Minna 2008).

Embora o câncer de pulmão tenha diversos tipos histológicos, a classificação mais utilizada é a que divide os tumores em carcinomas de células não pequenas e carcinomas de pequenas células. Isto se dá principalmente por diferenças na apresentação clínica, na ocorrência de metástases e na resposta à terapia (Travis 2011).

Em geral, os carcinomas de células não pequenas manifestam-se como nódulos ou massas periféricas pulmonares, frequentemente com acometimento pleural. Enquanto que os carcinomas de pequenas células apresentam-se como massas centrais com crescimento endobrônquico (Minna 2008).

O câncer de pulmão dá origem a sinais e sintomas, que são comuns a outras enfermidades menos letais, tais como: tosse, hemoptise, sibilos, estridor, dispneia e perda de peso. Estima-se que entre 5% e 15% dos casos são detectados na fase assintomática da doença. Esta característica particular diminui as chances de um diagnóstico precoce da enfermidade, onde ações curativas seriam mais vantajosas em termos de sobrevida (Minna 2008).

Frequentemente o diagnóstico do câncer de pulmão é realizado por meio de exames de imagem, como raios-X e tomografia computadorizada do tórax. A broncoscopia (endoscopia respiratória) é realizada para avaliar a árvore traqueobrônquica e, eventualmente, permite a coleta de material para a biópsia. A partir de exames histológicos ou citológicos o diagnóstico do tumor é confirmado (DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011; Minna 2008).

1.2. Fatores associados à ocorrência do câncer de pulmão

Ao longo dos anos, diversos fatores clínicos, sociais e moleculares foram descritos como fatores que influenciam, de diferentes formas, a ocorrência do câncer de pulmão e, conseqüentemente, suas taxas de sobrevivência (Brundage, Davies, e Mackillop 2002).

O principal fator de risco para a ocorrência do câncer de pulmão é o tabagismo, que aumenta o risco de desenvolvimento desta neoplasia de 10 a 30 vezes. O efeito cancerígeno do tabagismo no pulmão foi demonstrado em 1950 e é reconhecido como problema de saúde pública pelas autoridades reguladoras desde a década de 1960 (Doll 1966). Um editorial do periódico *Canadian Medical Association Journal* de 1932 já indicava a importância do tabagismo (ativo e passivo) sobre o câncer de pulmão (A. G. N. 1932). A associação entre tabaco e câncer de pulmão é tanto um problema social, econômico e político quanto individual, relacionado ao estilo de vida (Shopland 1995; Barros et al. 2006; Giovino 2007; Boyle e IARC 2008; Wünsch Filho et al. 2010).

Resultados de estudos realizados na Europa, no Japão e na América do Norte indicam que cerca de 90% dos cânceres de pulmão no sexo masculino e entre 57% e 86% dos cânceres de pulmão no sexo feminino, são atribuíveis ao tabagismo. Os casos observados atualmente estão diretamente associados com os padrões de tabagismo em sucessivas décadas anteriores. Ao parar de fumar, o risco de câncer induzido pelo tabagismo diminui. O benefício é evidente dentro de cinco anos e aumenta com o passar do tempo, mas não atinge os níveis daqueles que nunca fumaram (Doll e Hill 1966; Shopland 1995; Boyle e IARC 2008; Boyle e Smans 2008; Minna 2008).

A exposição ao tabaco aumenta o risco de desenvolvimento dos carcinomas de pequenas células, carcinomas epidermóides e de outros carcinomas de células não pequenas, porém tende a ter menor influência entre os adenocarcinomas (Uehara, Jamnik, e Santoro 1998; Thun et al. 1997).

No Brasil, a prevalência do tabagismo está em declínio desde o final da década de 80. Até 2003, esse declínio foi mais intenso entre os homens, mas, a partir deste ano, a queda

tornou-se mais pronunciada entre as mulheres (Wünsch Filho et al. 2010; Schmidt et al. 2011; Levy, de Almeida, e Szklo 2012). Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios indicam que em 2008, 18,9% dos homens e 11,5% das mulheres, com 15 anos ou mais de idade eram fumantes diários (Almeida et al. 2012), enquanto que, em 1989, esta prevalência era de 40,3% entre os homens e 26,2% entre as mulheres (Brasil, Ministério da Saúde 1990).

A exposição ambiental à fumaça do tabaco, conhecida como, tabagismo passivo, também aumenta o risco de desenvolver câncer de pulmão. A magnitude do excesso de risco entre os não fumantes expostos ao tabagismo involuntário é da ordem de 20% (Yoder 2006; Boyle e IARC 2008; Wünsch Filho et al. 2010).

Embora a maioria dos casos de câncer de pulmão seja atribuída ao tabagismo, esta neoplasia, entre aqueles que nunca fumaram, é um problema que merece atenção e tem sido estudado cada vez mais nos últimos anos. Sua etiologia não está bem estabelecida e o tipo histológico mais frequente, nestes casos, é o adenocarcinoma (Toh et al. 2006; Subramanian e Govindan 2007). Um estudo molecular revela que há diferenças importantes entre o câncer de pulmão de fumantes e não fumantes e uma das diferenças é atribuída a anormalidades na expressão do EGFR (Receptor do fator de crescimento epidérmico ou *Epidermal Growth Factor Receptor*). Refere-se que pacientes não fumantes respondem bem às terapias alvo, planejadas com base no perfil molecular do tumor (Toh e Lim 2006; Minna 2008; Hadoux, Besse, e Planchard 2011).

A idade está intimamente relacionada à ocorrência do câncer de pulmão (por ser um fenômeno biológico). Além disso, a idade na data do diagnóstico caracteriza a coorte de nascimento dos pacientes, que pode refletir padrões de comportamentos de risco, como fumar, dentro de uma população (Yang 2008).

Em relação ao sexo, a literatura é bastante controversa, alguns trabalhos consideram o feminino como fator positivo para a sobrevida e outros não confirmam esse achado (Uehara, Santoro, e Jamnik 2000; Zamboni 2002; Wheatley-Price et al. 2010; Nakamura et al. 2011). A relação com o sexo feminino talvez possa ser explicada pela interação entre o tabagismo, determinadas características associadas ao sexo e ao tipo histológico — os adenocarcinomas ocorrem com maior frequência entre as mulheres e entre os não fumantes. O papel das características genéticas, biológicas e hormonais nesta relação ainda não é bem entendido (Zamboni 2002; Wheatley-Price et al. 2010).

A literatura norte-americana refere aumento na incidência de câncer de pulmão na raça negra em relação à branca. Não há citações se a sobrevida é maior ou não entre as diversas raças (Gadgeel 2001).

Há evidências limitadas de que uma dieta rica em vegetais exerça um efeito protetor contra o câncer de pulmão. Apesar de muitos estudos de ingestão de outros alimentos, como carne, ovos, leite e laticínios, a evidência é insuficiente para permitir um juízo sobre a evidência de um efeito protetor ou de risco (Yoder 2006; Boyle e IARC 2008).

Estudos epidemiológicos sobre associação causal entre o etilismo e o câncer de pulmão, independente do tabagismo, tiveram resultados inconsistentes (Boyle e IARC 2008).

Em geral, as taxas de incidência de câncer de pulmão são maiores nas áreas urbanas e estão correlacionadas com os níveis de poluentes específicos como benzeno, compostos metálicos, material particulado, entre outros. Podem ser citadas como fontes de poluição ambiental: usinas de energia movidas à carvão, refinarias de petróleo, fábricas de metal, fundições de ferro, incineradores e fornos de fundição. Outra exposição ambiental importante, principalmente entre mulheres não fumantes, é a contaminação do ambiente intradomiciliar pelo uso de combustíveis sólidos (madeira ou carvão) para cozinhar ou aquecer, em espaços mal ventilados (Yoder 2006; Boyle e IARC 2008).

Ocupações de diversas¹ áreas são conhecidas por apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Estas ocupações frequentemente estão relacionadas à exposição às seguintes substâncias: asbesto, arsênio, asfalto, alcatrão, ácido inorgânico forte, acrilonitrila, berílio e compostos, bisclorometil-éter, clorometil-metil-éter, cádmio, chumbo, cloreto de vinil, cromo, drogas antineoplásicas, emissão de forno de coque, emissão de gases combustíveis, fuligem, fumos químicos, gases (amônia, óxido de nitrogênio, dióxido de cloro e enxofre), inseticidas não arsenicais, manganês, níquel, sílica livre cristalina, poeiras (de carvão, madeira, rocha/quartzo e de cimento), radônio, sílica, urânio e radiação ionizante (Barros et al. 2006; Yoder 2006; Boyle e IARC 2008; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva 2012).

Processos crônicos inflamatórios são relacionados à ocorrência de câncer de pulmão após silicose, asbestose, fibrose ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, pacientes com tuberculose pulmonar apresentam risco aumentado de câncer de pulmão, mas não está claro se o excesso de risco é devido ao estado inflamatório crônico ou à ação específica da microbactéria (Yoder 2006; Barros et al. 2006; Boyle e IARC 2008).

¹ Áreas de trabalho que são reconhecidas como de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão: indústrias: alumínio, borracha, cimento e gesso, gráfica e de papel, têxtil, metalúrgica, de metal pesado, indústria nuclear, de eletroeletrônicos, de aeronaves e de aparelhos médicos, de vidro; construção, curtume, fundição de metais (cobre, ferro e aço), produção de fertilizantes, coque negro e de fumo, mineração, trabalho rural; fábrica de baterias e produção de pigmentos.

Embora uma predisposição hereditária para o desenvolvimento de câncer de pulmão não seja comum, alguns achados sugerem uma potencial associação com o histórico familiar de primeiro grau. Indivíduos com mutações hereditárias nos genes *RB* (retinoblastoma) e *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) podem desenvolver câncer de pulmão. Além disso, foi encontrado um gene, ainda não identificado, em famílias de elevado risco de desenvolver câncer de pulmão, independente do tipo histológico (Minna 2008). Mais de 70 genes estão relacionados a ocorrência do câncer de pulmão, dentre eles: p53, p14ARF, p16INK4a, RB, FHIT, RASSF1A, CYP1A1, CYP2A6 e CYP2E1 (Boyle e IARC 2008; Boyle e Smans 2008; Yoder 2006; Uehara, Jamnik, e Santoro 1998; Pacheco, Paschoal, e Carvalho 2002).

Há indicativos de que a herança de um determinado gene, em conjunto com o tabagismo, pode responder por mais de 50% dos casos diagnosticados antes dos 60 anos de idade. Além disso, os genes de baixa penetrância envolvidos no metabolismo de carcinógenos do tabaco, no reparo de DNA e no controle do ciclo celular podem influenciar a susceptibilidade individual ao câncer de pulmão (Boyle e IARC 2008; Boyle e Smans 2008; Yoder 2006; Uehara, Jamnik, e Santoro 1998).

1.3. Aspectos clínicos do câncer de pulmão

Três itens são essenciais na avaliação clínica dos pacientes com câncer de pulmão: tipo histológico, estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico e a situação funcional do paciente (Raj, Bajaj, e Entwisle 2011; Mora 2004).

Conforme citado anteriormente, em geral, as neoplasias malignas de pulmão são divididas em dois grandes grupos histológicos: carcinomas de não pequenas células e carcinomas de células pequenas. O estadiamento e o tratamento destes dois tipos de carcinomas são realizados de forma distinta e serão descritos a seguir (Minna 2008; DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011).

1.3.1. Estadiamento

A necessidade de se classificar os casos de câncer em estádios baseia-se na constatação de que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando ela se estende a outros órgãos. O estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico é um reflexo não somente da extensão do tumor, mas, também, do tipo do tumor e da relação entre o tumor e o paciente (Brasil, Ministério da Saúde 2004).

O estadiamento clínico é estabelecido a partir dos dados do exame físico e dos exames complementares pertinentes ao caso próximos à data do primeiro diagnóstico e antes do início do primeiro tratamento antineoplásico. Nesse processo são consideradas diferentes variáveis tais como: localização, tamanho ou volume do tumor, invasão direta e linfática, metástases à distância, diagnóstico histológico, produção de substâncias, manifestações sistêmicas e duração dos sinais e sintomas (Brasil, Ministério da Saúde 2004; Groome et al. 2007; Minna 2008).

O sistema de estadiamento mais utilizado para os carcinomas de células não pequenas é o preconizado pela União Internacional para Controle do Câncer (UICC), denominado *Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos*. Esse sistema baseia-se nas características do tumor primário: extensão anatômica do tumor (T); presença ou ausência de comprometimento pela doença em linfonodos regionais e sua extensão (N); e a presença ou ausência de metástases à distância (M) (Brasil, Ministério da Saúde 2004; Detterbeck, Boffa, e Tanoue 2009). A classificação segundo o TNM tem uma boa correlação com os desfechos observados em estudos de prognóstico (Raj, Bajaj, e Entwisle 2011).

Após a definição das categorias T, N e M estas são agrupadas em estádios, que uma vez estabelecidos permanecem inalterados nos prontuários médicos. Esses critérios recebem graduações que podem gerar até 24 combinações de categorias TNM. Para tabulação e análise é conveniente condensar as 24 combinações possíveis de TNM em um número menor de estádios. O agrupamento adotado deve ter como objetivo, que cada grupo seja mais homogêneo, em termos de sobrevida, e que as taxas de sobrevida destes grupos sejam distintas entre si. O agrupamento do câncer de pulmão por estádios, proposto na 6ª edição da Classificação de Tumores Malignos, está disposto na Tabela 1.1 (Groome et al. 2007; Brasil, Ministério da Saúde 2004).

Tabela 1.1. Agrupamento do TNM por estádios para o câncer de pulmão

Estadiamento	T	N	M
Carcinoma Oculcto	TX	N0	M0
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio Ia	T1	N0	M0
Estádio Ib	T2	N0	M0
Estádio IIa	T1	N1	M0
Estádio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIa	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estádio IIIb	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: TNM – Classificação dos Tumores Malignos. 6ª Edição, Rio de Janeiro, Brasil 2004.

No estadiamento dos carcinomas pulmonares do tipo pequenas células utiliza-se os termos limitado (confinado a um hemitórax) e extenso (extravasa um hemitórax). Esta distinção é importante, pois os pacientes com doença limitada podem se beneficiar da radioterapia aplicada conjuntamente à quimioterapia sistêmica (Minna 2008; Detterbeck, Boffa, e Tanoue 2009).

1.3.2. Situação funcional (*performance status*)

Frequentemente a situação funcional do paciente (*performance status* - PS) é avaliada por meio das escalas de *Karnofsky* e de *Zubrod*. Essas escalas e critérios são usados por médicos e pesquisadores para: *i*) avaliar como a doença de um paciente está progredindo; *ii*) avaliar como a doença afeta as habilidades da vida diária do paciente; e *iii*) determinar o tratamento apropriado e o prognóstico (Karnofsky e Burchenal 1949; Zubrod et al. 1960; Mora 2004). Na Tabela 1.2 é apresentada a compatibilização entre as escalas de *Zubrod* e de *Karnofsky*. Quanto mais avançada a posição do paciente na escala de situação funcional, menores são as taxas de sobrevida.

Tabela 1.2. Compatibilização das escalas de situação funcional

Escala de Zubrod (ECOG)		Escala de Karnofsky (%)	
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.	100	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
		90	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades normais.
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.	80	Sinais e sintomas maiores realiza suas atividades com esforço.
		70	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.	60	Necessita de assistência ocasional, mas é capaz de cuidar parcialmente de si.
		50	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.	40	Necessita de cuidados médicos especiais.
		30	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.	20	Muito doente precisa de medidas de suporte, mas sem iminência de morte.
		10	Moribundo, morte iminente.
5	Morto	0	Morto

1.3.3. Tratamento

Com base no tipo histológico do tumor, no estadiamento da doença e na situação funcional do paciente o planejamento da melhor conduta terapêutica pode ser realizado.

Em geral, o câncer de pulmão é tratado com cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação destes. Estes tratamentos podem expor o paciente a níveis de toxicidade e a incapacidades relevantes. Pacientes debilitados devido ao câncer de pulmão ou às comorbidades — como hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras enfermidades cardíológicas ou respiratórias — podem não resistir aos tratamentos indicados (DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011).

Pacientes com carcinoma de células não pequenas, dos estádios mais precoces, podem ser curados com cirurgia ou radioterapia, enquanto a administração de quimioterapia é preferida para os pacientes com doença mais extensa na cavidade torácica visando a palição dos sintomas e uma modesta melhora na sobrevida (Minna 2008; DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011).

Em pacientes com carcinoma de pequenas células a quimioterapia sistêmica é um importante componente do tratamento, dado que esse tipo histológico se apresenta de forma

disseminada na maioria dos casos. Para aqueles com estadiamento da doença limitado, a radioterapia é utilizada conjuntamente com a quimioterapia. Para diminuir a incidência de metástases cranianas é recomendada a aplicação de radioterapia profilática (Minna 2008; DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011).

A quimioterapia é chamada de *neoadjuvante* quando os ciclos são iniciados antes de outro tipo de tratamento. O objetivo principal desta modalidade de tratamento é diminuir a extensão do tumor, visando melhores resultados após a cirurgia ou a radioterapia (DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011).

Outra modalidade de quimioterapia é a *adjuvante* quando é administrada após o tratamento principal, como por exemplo, seguindo a cirurgia, para diminuir chances de metástase a distância do tumor (DeVita, Lawrence, e Rosenberg 2011).

1.3.4. Prevenção do câncer de pulmão

As ações de prevenção do câncer podem ser direcionadas aos indivíduos assintomáticos ou sintomáticos.

A prevenção primária visa evitar a ocorrência do câncer, por meio do controle da exposição aos fatores de risco (tabagismo) e a prevenção secundária tem por objetivo detectar precocemente a doença (World Health Organization 2002).

Como o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão é o tabagismo, que é a maior causa de óbito evitável, a prevenção primária e a promoção da cessação do tabagismo devem ter maior impacto sobre a mortalidade por esta enfermidade do que a ações de prevenção secundária (Samet 1991; J. Peto 2011). As ações de prevenção primária de controle do tabagismo podem reduzir a incidência do câncer de pulmão em até 90% (UICC 2004). Dados nacionais revelam que, em função das ações de controle do tabagismo implementadas nos últimos 20 anos, o número de fumantes foi reduzido em 50% e 420.000 óbitos, atribuídos ao tabagismo, foram evitados entre 1989 e 2010 (Levy, de Almeida, e Szklo 2012).

A detecção do câncer de pulmão em estádios iniciais, por meio de ações de rastreamento, poderia aumentar a taxa de cura dos pacientes e conseqüentemente diminuir as taxas de mortalidade, por esta neoplasia (Aberle et al. 2011). Entretanto, ensaios clínicos baseados em raios-X e citologia de escarro para o rastreamento do câncer de pulmão em homens de uma população de alto risco não mostraram diminuição das taxas de mortalidade (Melamed et al. 1984; Wilde 1989; U.S. Preventive Services Task Force 2004;

Marcus et al. 2006; Berlin et al. 1984; Marcus et al. 2000). A busca de biomarcadores sorológicos para detecção precoce do câncer de pulmão é uma área atual de pesquisa oncológica (Marcus et al. 2000).

Outra proposta de estratégia de rastreamento é o uso de tomografia computadorizada pulmonar em populações de alto risco (fumantes e profissionais de área selecionadas). A tomografia computadorizada auxilia na identificação de lesões precoces com bom prognóstico, mas tem como desvantagem uma alta taxa de detecção de falsos positivos (Black et al. 2007; Yau, Lock, e Rodrigues 2007). Um ensaio clínico randomizado utilizando tomografia computadorizada como estratégia de rastreamento, em indivíduos de alto risco, demonstrou que houve uma redução de 20% sobre a mortalidade por câncer de pulmão (Aberle et al. 2011). No entanto, o custo-efetividade do rastreamento por tomografia computadorizada deve ser considerado por causa dos altos custos associados, especialmente, ao acompanhamento dos casos falsos positivos (Larke et al. 2011; Aberle et al. 2011).

Uma revisão sistemática publicada recentemente indica que a tomografia computadorizada pode beneficiar indivíduos com um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de pulmão (fumantes e trabalhadores de determinadas áreas), mas as incertezas sobre os danos potenciais desta estratégia, dada a elevada proporção de falsos positivos, impedem a generalização dos resultados (Bach et al. 2012).

Estratégias populacionais de rastreamento do câncer de pulmão, avaliadas até o presente momento, não apresentaram resultados positivos em relação à redução da mortalidade por essa enfermidade. Sendo assim, a prevenção secundária do câncer de pulmão não é recomendada entre assintomáticos (Barros et al. 2006).

1.4. Aspectos sociais

A ocorrência de câncer dentro de uma população pode ser estudada em diferentes níveis, passando de formas de organização social, pelo indivíduo, por um sistema orgânico em particular até chegar ao nível molecular. A compreensão da causalidade do câncer em cada nível de estudo permite o planejamento de ações combinadas. Contudo, a história da saúde pública mostra que as intervenções populacionais são frequentemente mais eficazes do que as intervenções no nível individual, mesmo quando um único fator de risco é causa importante para a ocorrência da doença (Faggiano et al. 1997).

Embora fatores de risco, tais como o tabagismo, possam ser estudados no plano individual, onde seus efeitos em nível celular e molecular produzem mutações no DNA, a

exposição a esse fator está diretamente correlacionada a diretrizes políticas e econômicas, e a condutas sociais (Faggiano et al. 1997). O tabagismo é uma dependência tanto biológica quanto psicossocial que é difícil de interromper (Minna 2008).

Para algumas neoplasias, existem indicativos de que sua ocorrência está relacionada a fatores socioeconômicos. No entanto, há pouca evidência sobre quais destes fatores são mais importantes, ou se há um perfil social responsável pelas diferenças no risco de aparecimento da doença. Mesmo quando a condição socioeconômica, por si só, não é considerada como um forte preditor da sobrevida por câncer, é indicado estudar os características comportamentais, biológicas e clínicas em conjunto com a condição socioeconômica (Faggiano et al. 1997; Sidorchuk et al. 2009).

Kogevinas e Porta revisaram 42 estudos sobre a influência da classe social na sobrevida de pacientes com câncer e relataram que os doentes de classes sociais com menor poder aquisitivo tinham consistentemente menores taxas de sobrevida do que aqueles das classes sociais com maior poder aquisitivo (Kogevinas e Porta 1997).

Resultado semelhante foi encontrado em uma revisão sistemática realizada em 2009, onde foi observado um risco aumentado de incidência de câncer de pulmão entre indivíduos com baixos níveis de escolaridade e categorias profissionais menos favorecidas. Estas associações foram mantidas, mesmo após o ajuste pela presença do tabagismo (Sidorchuk et al. 2009).

O efeito dos aspectos sociais sobre a sobrevida por câncer pode estar relacionado aos tempos entre as etapas de diagnóstico e tratamento, aos tratamentos aplicados ou às características biológicas da neoplasia (Vågerö e Persson 1987; Schmidt et al. 2011). O nível socioeconômico é referido como determinante para a dificuldade de acesso ao hospital e para o diagnóstico tardio, levando a uma pior sobrevida em pacientes com câncer (Schmidt et al. 2011; Ramirez et al. 1999; Merkin, Stevenson, e Powe 2002; Sidorchuk et al. 2009).

A *British Thoracic Society* (BTS) recomenda que, nas unidades especializadas em câncer, a quimioterapia seja aplicada num prazo máximo de sete dias úteis após a indicação do tratamento. No Canadá, o período máximo de espera tolerado para a realização da cirurgia não deve exceder duas semanas. Estas recomendações visam a melhora da qualidade de sobrevida do paciente (Chandra et al. 2009). Uma iniciativa recente do poder legislativo brasileiro estabeleceu um prazo máximo de 60 dias, a partir da data do diagnóstico, para o início do tratamento do câncer no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto essa medida ainda precisa ser regulamentada.

Apesar de serem escassas as informações sobre desigualdades sociais e acesso a serviços públicos de saúde em estudos de sobrevida, dados sobre diferenças sociais na incidência e na mortalidade mostram que o acesso a serviços de saúde e a programas de rastreamento pode ser influenciado por características geográficas, culturais e socioeconômicas como escolaridade e renda (Ramirez et al. 1999; Merkin, Stevenson, e Powe 2002; Sidorchuk et al. 2009).

A distância entre a residência do paciente e o hospital onde o tratamento é realizado pode influenciar o acesso dos pacientes ao hospital terciário. Espera-se que, quanto maior a distância, maior seja o custo do transporte até a unidade. Além disso, pacientes em piores condições de saúde têm dificuldades para percorrer trajetos mais longos.

Para explicar a associação entre condições socioeconômicas e a sobrevida de pacientes com câncer foram formuladas hipóteses de que pacientes de pior nível socioeconômico apresentam doença avançada no momento do diagnóstico e, em geral, têm mais comorbidades (Mackillop et al. 2000; Schmidt et al. 2011; Sidorchuk et al. 2009).

O custo social do câncer de pulmão pode ser classificado sob dois aspectos: *i*) os gastos com prevenção primária, diagnóstico, tratamento e acompanhamento; *ii*) a diminuição da capacidade de produção causada pela redução do tempo potencial de trabalho, após o aparecimento da doença, devido à incapacidade ou morte (Rebelo 2004).

1.5. Magnitude do câncer de pulmão

1.5.1. No Mundo

O câncer é um problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Apesar de ser uma doença praticamente desconhecida e rara no início do século XX, o câncer de pulmão se tornou muito frequente no início do século XXI (Boyle e Smans 2008). Esta foi a causa mais frequente de morte por câncer, no mundo, em 2008, com 1,38 milhão de óbitos, o que equivale a 18,2% do total de mortes por câncer (Ferlay et al. 2010).

O câncer de pulmão se apresenta como a causa mais comum de morte por câncer no sexo masculino na América do Norte e em praticamente todos os países europeus. É uma causa de óbito cada vez mais comum nos países em desenvolvimento da Ásia, América Latina e África, embora não estejam disponíveis dados de boa qualidade em algumas dessas regiões (Boyle e Smans 2008; Boyle e IARC 2008).

Tornou-se a neoplasia maligna mais incidente entre os homens na maioria dos países. Estimativas para 2008 apontavam a ocorrência de 1,61 milhão de casos novos (1.092.056 entre os homens e 515.999 entre as mulheres), sendo 52% em países desenvolvidos (Ferlay et al. 2010).

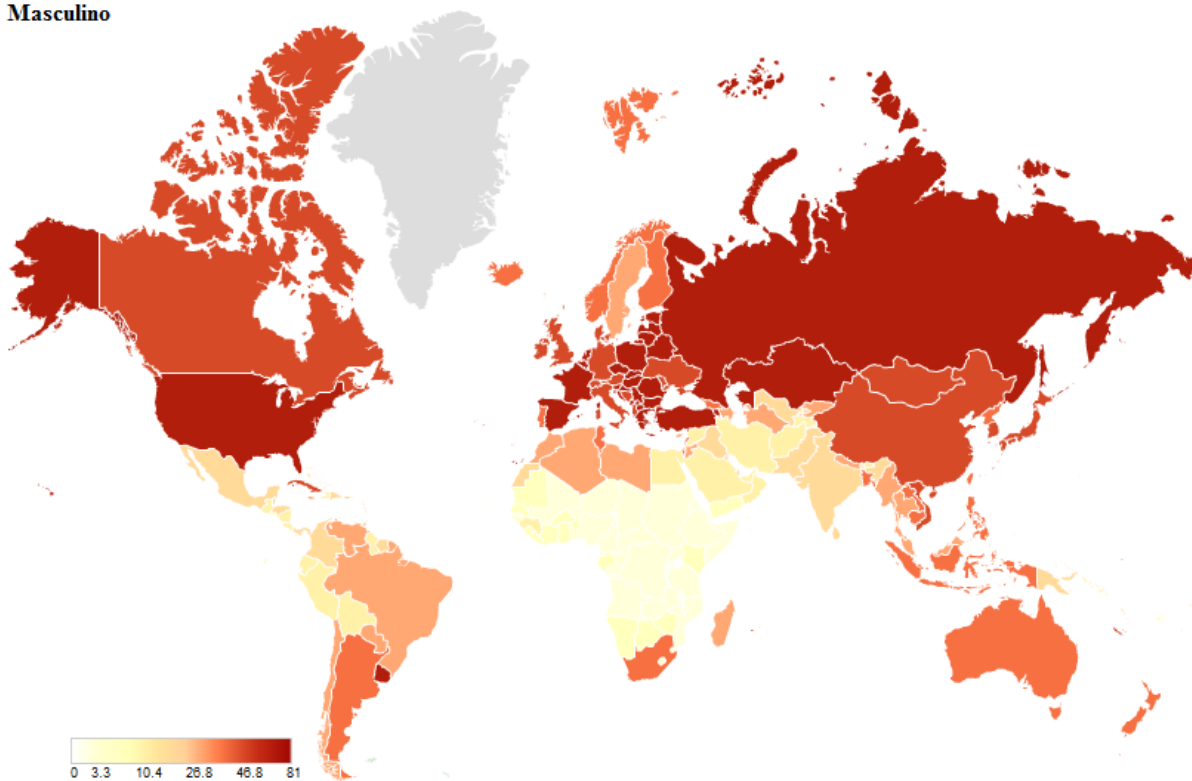
Os padrões geográficos e temporais da incidência de câncer de pulmão são, em grande medida, determinados pelo consumo de tabaco. Um aumento no consumo de tabaco está diretamente relacionado (20 a 30 anos mais tarde) a um acréscimo na incidência de câncer de pulmão. Da mesma forma, uma diminuição do consumo é acompanhada por uma diminuição na incidência (Boyle e IARC 2008; Ezzati e Lopez 2003; Shopland 1995).

As maiores taxas de incidência de câncer de pulmão em homens, estimadas para 2008, foram registradas nos Estados Unidos e em países do centro e do leste europeu e, as menores, foram reportadas na África e na Ásia Meridional (Figura 1.1.) (Bray et al. 2012; Ferlay et al. 2010).

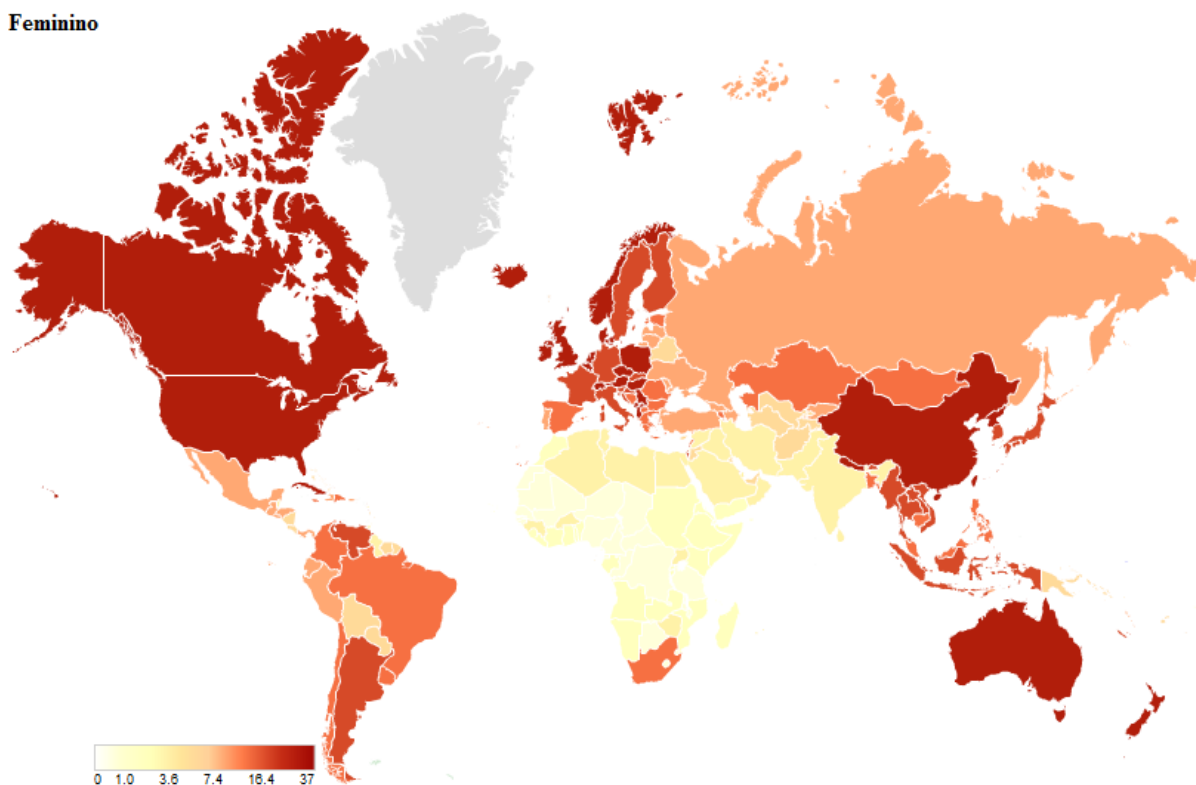
Entre as mulheres, as taxas de incidência mais elevadas foram observadas nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Leste Europeu, Austrália e China, em 2008 (Figura 1.1.). A China destaca-se por apresentar uma elevada taxa de incidência de câncer de pulmão, frente a uma baixa prevalência de tabagismo (2,4%) entre as mulheres. Este padrão pode ser explicado pela presença de outro fator de risco, a poluição ambiental intradomiciliar (World Health Organization e Center for Disease Control 2010; Bray et al. 2012; Ferlay et al. 2010).

Figura 1.1. Representação espacial das taxas de incidência de câncer de pulmão ajustadas por idade^a, estimadas para 2008, segundo país e sexo

Masculino



Feminino



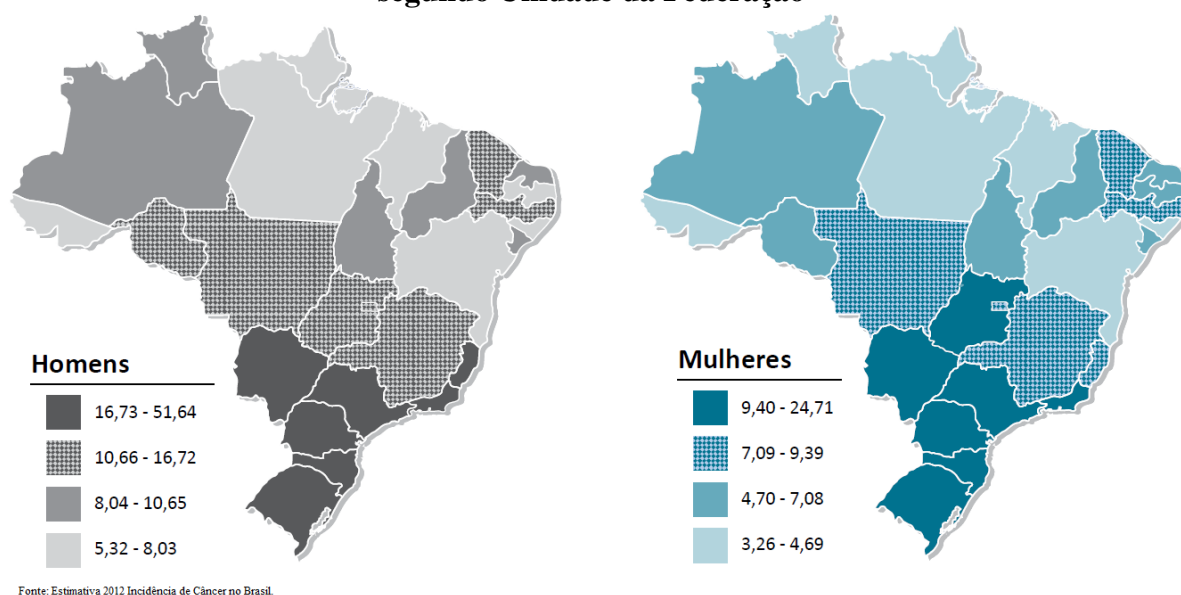
Nota: ^a Taxas por 100.000 habitantes.
Fonte: Globocan, 2010.

1.5.2. No Brasil

O Ministério da Saúde estimou uma incidência absoluta de 27.320 casos de câncer de pulmão para o ano de 2012. Esta é a quarta localização mais frequente, precedida pelo câncer de próstata, pelo câncer de mama feminina e pelo câncer de cólon e reto. Nos homens, esse é o segundo câncer mais frequente (17.210 casos novos) e, entre as mulheres, o quarto (10.110 casos novos) (Instituto Nacional de Câncer 2011).

Observa-se que as maiores taxas de incidência estão localizadas nos estados das regiões Sul e Sudeste (Figura 1.2), conhecidos pelo elevado índice de urbanização e pelas maiores prevalência de tabagismo. Além disso, destaca-se na região Centro-Oeste, o Mato Grosso do Sul para ambos os sexos e Goiânia, somente para as mulheres (Instituto Nacional de Câncer 2011).

Figura 1.2. Representação espacial das taxas brutas de incidência de neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões por 100.000, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação



Segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/MS), em 2010, o grupo das neoplasias malignas foi o segundo conjunto de causas mais frequente de mortalidade geral. Correspondendo a 178.980 mortes (16%), número superado apenas pelos óbitos ocorridos por doenças do aparelho circulatório (29%, 326.371 óbitos) (Brasil, Ministério da Saúde 2012).

Do total de óbitos por câncer registrados em 2010 para ambos os sexos, o câncer de pulmão representou 12%, seguido pelos cânceres de estômago, de mama e de próstata (7% cada) (Brasil, Ministério da Saúde 2012).

1.6. Tendência da mortalidade por câncer de pulmão

1.6.1. No Mundo

Nos EUA, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão, ajustadas por idade, decresceram a partir de 1995 entre os homens, mas aumentaram entre as mulheres. Esse comportamento reflete as diferenças históricas no consumo de cigarros entre os sexos. O pico de consumo de tabaco entre as mulheres aconteceu cerca de vinte anos mais tarde do que pico de consumo entre os homens. Em 2008, a mortalidade por câncer de pulmão superou a mortalidade por câncer de mama entre as mulheres norte americanas (Jemal et al. 2008; Jemal et al. 2009; Feuer, Levy, e McCarthy 2012).

No Canadá, a mortalidade por câncer de pulmão está diminuindo entre os homens desde a década de 80. Neste país, a queda do consumo do tabaco começou na década de 60 entre os homens. Entre as mulheres canadenses, a prevalência de tabagismo tem aumentado desde 1982 (Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics 2011).

Na Argentina, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão, ajustadas por idade, tem apresentado uma redução moderada nos últimos 30 anos (Muñoz et al. 1998).

No Reino Unido, as taxas específicas de mortalidade por câncer de pulmão entre os homens diminuíram em todas as faixas etárias. Entre as mulheres, estas taxas aumentaram de 18 óbitos/100.000, em 1971, para 30 óbitos/100.000, em 2005. A mortalidade por câncer de pulmão entre as mulheres europeias está aumentando, mas ainda é relativamente baixa — abaixo de 10 óbitos/100.000 — exceto na Hungria, Reino Unido, Dinamarca, Islândia e Irlanda (20-25 óbitos/100.000 em todas as faixas etárias) (Cancer Research UK 2007).

1.6.2. No Brasil

Estudo nacional publicado em 2011 no *The Lancet* mostra que as taxas de mortalidade por câncer de pulmão, padronizadas por idade segundo a população padrão mundial, aumentaram nos últimos 27 anos tanto para homens quanto para mulheres. As taxas específicas para os menores de 60 anos estão diminuindo somente para os homens. Entre as mulheres, a tendência crescente pode ser atribuída à prevalência de tabagismo diferenciada nesse grupo, em anos anteriores (Schmidt et al. 2011).

Quanto à magnitude, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão, em todas as faixas etárias, são maiores entre os homens e aumentam, em ambos os sexos, com o avanço da idade. Parte do incremento da mortalidade observado pode ser um reflexo das melhorias nas fontes de informação e na qualidade dos dados estudados (Boing e Rossi 2007; Mendonça et al. 2008; Wünsch Filho et al. 2010; Malta et al. 2007; Malta et al. 2010).

O percentual de cobertura do registro da declaração de óbitos aumentou nos últimos anos no Brasil. A proporção de causas mal definidas nas estatísticas de mortalidade diminuiu, passando de 16%, em 1979, para 3%, em 2010 (Brasil, Ministério da Saúde 2012).

1.7. Probabilidade de sobrevida

Além de altas taxas de incidência e de mortalidade, o câncer de pulmão apresenta elevada letalidade. A razão incidência/mortalidade é de 1,4:1 entre homens e 1,3:1 entre as mulheres (Brasil, Ministério da Saúde 2012; Instituto Nacional de Câncer 2011). Isto se dá porque a maioria dos pacientes não apresenta sinais e sintomas durante as fases iniciais do crescimento neoplásico. O câncer de pulmão tem uma das menores probabilidades de sobrevida em cinco anos (0,14) entre todos os cânceres (Alberg 2003; Mora 2004; Raj, Bajaj, e Entwisle 2011). A probabilidade de sobrevida média em cinco anos varia entre 0,13 e 0,21 em países desenvolvidos e entre 0,07 e 0,10 nos países em desenvolvimento (Boyle e IARC 2008; Yoder 2006).

Nos últimos 50 anos foi observado um aumento da ordem de 8% na taxa média de sobrevida em cinco anos, o que talvez possa ser explicado por um maior conhecimento da doença e por maiores oportunidades de acesso aos serviços especializados de diagnóstico e tratamento (Parkin, Bray, e Devesa 2001).

Mais de 85% dos pacientes com câncer de pulmão morrem nos cinco primeiros anos após o diagnóstico, mas os pacientes diagnosticados no estágio I têm uma probabilidade de sobrevida média que varia entre 0,60 e 0,90. A presença de sintomas piora o prognóstico. Os assintomáticos têm uma probabilidade média estimada de sobrevida em cinco anos de 0,56 e, os sintomáticos, de 0,25 (Uehara, Jamnik, e Santoro 1998).

Um estudo de sobrevida de câncer de pulmão, realizado em 2004, com pacientes de um hospital público localizado no Rio de Janeiro, encontrou uma probabilidade média de sobrevida em cinco anos da ordem de 0,62. Os fatores que apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo de sobrevida neste estudo foram: situação funcional, estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico e tipo de tratamento

recebido (Mora 2004). Em outro estudo, realizado em uma clínica privada, onde foram selecionadas 193 pacientes do sexo feminino, a probabilidade de sobrevivência global em 5 anos foi de 0,29 e o único fator prognóstico que se destacou foi o estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico (Teixeira 2011).

1.8. Revisão dos métodos de análise utilizados

Nesta seção foram incluídas informações que visam fornecer ao leitor ferramentas que facilitarão a compreensão dos detalhes dos achados.

1.8.1. Modelos idade-período-coorte

O modelo idade-período-coorte (APC) é uma ferramenta descritiva que utiliza, como base, um banco de dados tabulados onde são contabilizados os óbitos e a população sob-risco durante um determinado período de tempo, por faixas etárias. Neste modelo, os efeitos da idade, do período e da coorte são modelados como variáveis categóricas (Carstensen et al. 2010).

Quando taxas brutas de mortalidade são comparadas é necessário considerar o quanto as diferenças são influenciadas pela estrutura etária (idade). Para o estudo das taxas de mortalidade específicas por idade, durante um período de tempo, há uma mistura de efeitos relacionados ao ano do óbito (período) e à coorte de nascimento. Os modelos APC foram desenvolvidos com a intenção de quantificar a contribuição desses fatores e distinguir as influências destas três variáveis, que são relacionadas ao tempo cronológico, sobre a tendência temporal de taxas.

Compreender os conceitos dos efeitos idade, período e coorte é importante para que sejam identificadas as componentes demográficas nas mudanças temporais da mortalidade. A idade é a mais importante fonte de variação, dado que o risco de morte aumenta com o processo biológico do envelhecimento, e os padrões etários de mortalidade mostram mudanças consideravelmente regulares ao longo do tempo (Yang 2008).

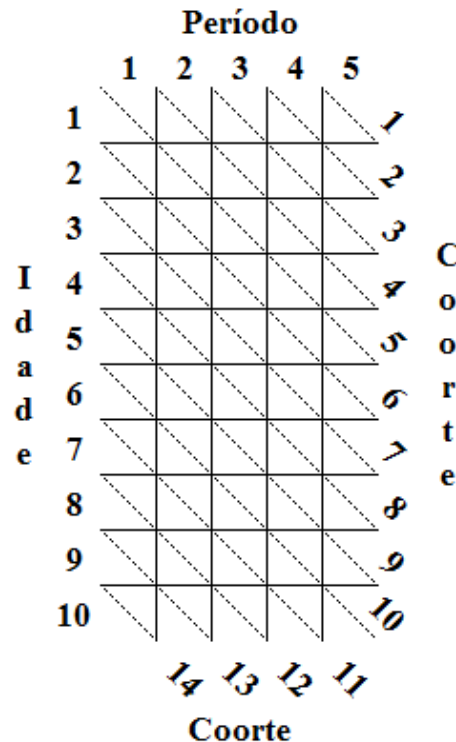
O efeito de período assume que um conjunto de acontecimentos e condições ambientais, tais como guerras, crises econômicas, fome e pandemias, influenciam todos os que foram expostos a esses fatores. Efeitos de período também podem surgir com os esforços de saúde pública e os avanços das tecnologias empregadas na área da saúde (por exemplo, a comercialização da insulina em 1922), que levam a reduções nas taxas de mortalidade em

todas as idades. Mudanças na CID também podem afetar os resultados da mortalidade (Yang 2008).

Efeitos de coorte podem ocorrer quando indivíduos nascidos num mesmo período têm características semelhantes, desde a gestação até a idade avançada, que influenciam seus riscos de morbidade e mortalidade de uma maneira específica. A importância das exposições no início da vida para explicar a suscetibilidade a doenças e a mortalidade na vida adulta é relevante na análise de doenças crônicas e do câncer, onde a exposição de longa duração a agentes cancerígenos é uma das principais causas de adoecimento (Yang 2008).

Os dados utilizados no modelo APC são organizados em uma estrutura tabular com **A** linhas e **P** colunas conforme mostrado na Figura 1.3. Nesta estrutura os elementos da diagonal, representados pelas linhas tracejadas, correspondem às coortes de nascimento ($C=A + P - 1$). A Figura 1.3 representa um diagrama com 10 faixas etárias e cinco períodos consecutivos de tempo, o que gera 14 coortes de nascimento. O grupo estudado mais antigo corresponde à célula inferior esquerda do diagrama, e a coorte mais jovem corresponde à célula superior direita no diagrama.

Figura 1.3. Estrutura tabular do banco de dados



O modelo para dados tabulados pode ser escrito na forma de uma regressão log-linear como: $\log(r_{ijk}) = \log\left(\frac{d_{ijk}}{n_{ijk}}\right) = \tau + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$ onde r_{ijk} denota a taxa de mortalidade esperada na célula da idade i , período j e coorte k ; d_{ijk} denota o número de óbitos; n_{ijk} denota a população sob-risco de óbito (o log desta corresponde ao termo *offset*, ou termo de ajuste log-linear para tabelas de contingência); τ corresponde ao intercepto ou taxa média ajustada; α_i corresponde ao efeito da i -ésima linha do grupo etário $i = 1, \dots, a$; β_j corresponde ao efeito da j -ésima coluna do período $j = 1, \dots, p$; γ_k corresponde ao efeito da k -ésima diagonal da coorte $k = 1, \dots, (a + p - 1)$ (Yang 2008).

A questão central do ajuste do modelo, utilizando a equação anterior, é a relação linear entre os fatores estudados. Como a coorte de nascimento corresponde à diferença entre o ano do óbito e a idade no momento do evento, haverá uma restrição em qualquer modelo que inclua estas três variáveis em uma escala linear. Esta relação gera uma condição denominada *problema de não identificabilidade do modelo* (Yang 2008).

Não há um consenso sobre a melhor metodologia para solucionar esse problema. Uma possibilidade é estimar o modelo com os fatores idade e período

$\log(r_{ij}) = \log\left(\frac{d_{ij}}{n_{ij}}\right) = \tau + \alpha_i + \beta_j$ (Yang 2008). Como o efeito da coorte pode ser interpretado

como um caso especial da interação entre duas variáveis categóricas, a equação anterior atende à suposição de ausência de interação (Carstensen 2007). A violação desta suposição pode ser detectada nos gráficos de taxa específica de mortalidade por idade e período. A ausência de paralelismo entre as curvas sugere a presença do efeito coorte (Holford 2006).

No modelo APC supõe-se que a taxa seja constante dentro das categorias de idade e período, o que é razoável em se tratando de câncer de pulmão, que é uma enfermidade crônica não transmissível. Assume-se também que os indivíduos são independentes, sendo assim, as contribuições para diferentes células do banco de dados são, conseqüentemente, independentes. Deste modo, os modelos APC para taxas podem ser ajustados utilizando-se programas para regressão de Poisson para contagem de eventos. Esta metodologia permite o uso de um termo *offset* $\log(n_{ijk})$ — que compensa as flutuações populacionais — para o ajuste da taxa média (Carstensen et al. 2010).

O uso da distribuição de Poisson nos modelos de regressão impõe a condição de que a média e a variância da distribuição do objeto estudado sejam iguais. Esta condição

frequentemente não é satisfeita. O modelo de regressão binomial negativa é uma alternativa flexível à regressão de Poisson, dado que incorpora um novo parâmetro que controla a superdispersão da variável resposta (Carstensen et al. 2010).

1.8.2. Análise de correspondência múltipla

A necessidade de se entender o relacionamento entre um grande número de variáveis fez com que os estatísticos se preocupassem em desenvolver técnicas capazes de representar, de modo sintético, grandes conjuntos de dados numéricos. Os diversos métodos de análise multivariada têm em comum o fato de tratarem a matriz como uma nuvem de n pontos num espaço de dimensão p (Benzécri 1992).

O ideal seria poder ver os pontos no espaço, o problema é que ficaríamos limitados a um máximo de três dimensões, que é o máximo que o olho humano enxerga. Desta forma, se quisermos um número razoavelmente grande de características, o que equivale a trabalhar em um espaço com mais de três dimensões, seremos obrigados a adotar outro procedimento (Benzécri 1992).

O procedimento da análise multivariada é o de tentar descrever a estrutura dos pontos pela projeção destes pontos sobre eixos e planos do espaço. Assim, passamos um primeiro eixo pelo perfil médio, de tal modo que as distâncias dos pontos até o eixo sejam mínimas. Em seguida, um segundo eixo ortogonal ao primeiro obtido pelo mesmo processo, depois um terceiro e etc. Como dois eixos determinam um plano no espaço, é possível projetar os pontos no plano e assim estudar a configuração dos pontos no espaço com base num certo número de eixos (o menor possível) (Benzécri 1992).

É de se esperar que dois perfis semelhantes estejam próximos um do outro no espaço e que, quanto mais diferentes mais distantes. O critério para determinar se os pontos estão próximos ou distantes é a distância entre eles. A diferença entre as técnicas da análise multivariada está no critério utilizado para avaliar esta distância (M. Greenacre e Blasius 2006).

A análise de correspondência é uma técnica estatística de caráter exploratório e descritivo, utilizada para análise de dados organizados em tabelas de contingência, com propósito de verificar associações ou similaridades entre variáveis qualitativas ou variáveis quantitativas categorizadas sem uma distribuição probabilística definida *a priori* (M. S. Carvalho e Struchiner 1992; Greenacre e Blasius 2006).

A representação gráfica dos resultados obtidos por meio da análise de correspondência possibilita visualizar a distribuição conjunta das características estudadas, que podem ser interpretadas, de forma subjetiva, como similaridades. Cada categoria, de cada variável, é representada por um ponto, e as distâncias entre os pontos representam as relações entre as categorias das variáveis (M. S. Carvalho e Struchiner 1992; Mota, Vasconcelos, e Assis 2007).

Pensando-se a matriz de dados ($n \times p$) como um conjunto de n pontos em um espaço de dimensão p , o centro de gravidade da massa de dados corresponde ao valor médio de todos os perfis, e pode ser denominado como *valor esperado do perfil*. As distâncias entre cada ponto e o centro de gravidade são distâncias entre valores observados e esperados que, por esta razão, são chamadas de *distâncias Qui-Quadrado* (Greenacre e Blasius 2006; Pereira 2004).

A média das distâncias Qui-Quadrado corresponde a uma medida de similaridade denominada *Inércia*, que assume o valor 0 (zero) quando todos os pontos da matriz de dados se sobrepõem ao centro de gravidade. A inércia total pode ser decomposta em inércias relativas a cada uma das dimensões avaliadas (Pereira 2004; Paula et al. 2010).

A raiz quadrada da inércia corresponde a uma medida denominada *Autovalor*, que sugere o quanto da variabilidade total dos dados está sendo explicada por aquela dimensão (Pereira 2004).

A análise da contribuição absoluta de cada categoria, obtida a partir da inércia, juntamente com a observação da posição dos pontos no gráfico da análise de correspondência, permite a caracterização conceitual dos eixos do gráfico, também conhecidos por *dimensões*. A contribuição relativa de uma categoria, por sua vez, mede o quanto da variabilidade desta categoria está sendo explicada na dimensão analisada (Mota, Vasconcelos, e Assis 2007).

Um dendograma, da média das coordenadas obtidas na análise de correspondência múltipla, pode ser utilizado como uma ferramenta gráfica complementar de identificação de similaridades (Maechler et al. 2005).

As variáveis agrupadas em ramos do dendograma são similares, e os elementos dentro dos ramos devem ter um alto grau de associação entre eles, ou seja, a variância entre as características dentro do grupo foi minimizada, enquanto os grupos são relativamente distintos uns dos outros (Maechler et al. 2005).

O dendograma é utilizado para revelar estruturas e relações na amostra. É uma ferramenta de prospecção de relações tanto entre variáveis como entre elementos. É uma das

técnicas sistemáticas que pode ajudar na busca de similaridade ou homogeneidade entre as variáveis (Maechler et al. 2005).

1.8.3. Análise de sobrevida

A análise de sobrevida é o estudo de dados relacionados ao tempo transcorrido entre um evento base (por exemplo: diagnóstico ou início dos sintomas) até a ocorrência de um desfecho de interesse (por exemplo: cura ou óbito). A característica fundamental desta metodologia é a presença de dados censurados, ou seja, dados onde o desfecho não foi observado até o final do período de seguimento. As diferentes aplicações desta técnica dependem do número de eventos, do tempo sob estudo e da presença de perdas de seguimento ou censuras (Medronho et al. 2009).

Em 1662, John Graunt publicou o livro "*Natural and political observations upon the bills of mortality*" onde são descritas as bases para o estudo atuarial da mortalidade, incluindo os primeiros conceitos sobre tábuas de vida e o agrupamento dos óbitos de acordo com a idade, o sexo, a data e a causa de óbito. Desde então, a análise de sobrevida sofreu algumas alterações e outros métodos de estudo foram desenvolvidos.

Os resultados dos estudos de sobrevida, de pacientes com câncer, têm sido utilizados na prática clínica para embasar o planejamento da conduta terapêutica considerando fatores como: tolerância aos efeitos adversos do tratamento, chance de resposta ao tratamento e probabilidade de sobrevida estimada (Jamnik, Santoro, e Uehara 2002).

Os primeiros estudos de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão foram realizados por médicos americanos na década de 40 (Mason 1941; Overholt e Schmidt 1949). Desde então, um número crescente de estudos foi desenvolvido com o intuito de descrever os efeitos de diversos fatores que alteram o prognóstico de pacientes acometidos por esta enfermidade. O primeiro artigo desta natureza, com dados do Brasil, foi publicado em 1996 no *São Paulo Medical Journal* (Xavier et al. 1996).

Os modelos de análise de sobrevida podem ser definidos como uma classe de modelos quantitativos estocásticos utilizados para analisar fatores associados ao tempo até a ocorrência do desfecho de interesse (M. Carvalho et al. 2011).

Assim como os demais modelos de regressão, o modelo de sobrevida é formado por uma variável resposta (desfecho), covariáveis independentes, uma função de ligação e uma estrutura de erro. De forma geral, a probabilidade de sobrevida é definida como a

probabilidade de não ocorrência do evento de interesse dentro de um intervalo de tempo (Boccolini 2007; M. Carvalho et al. 2011).

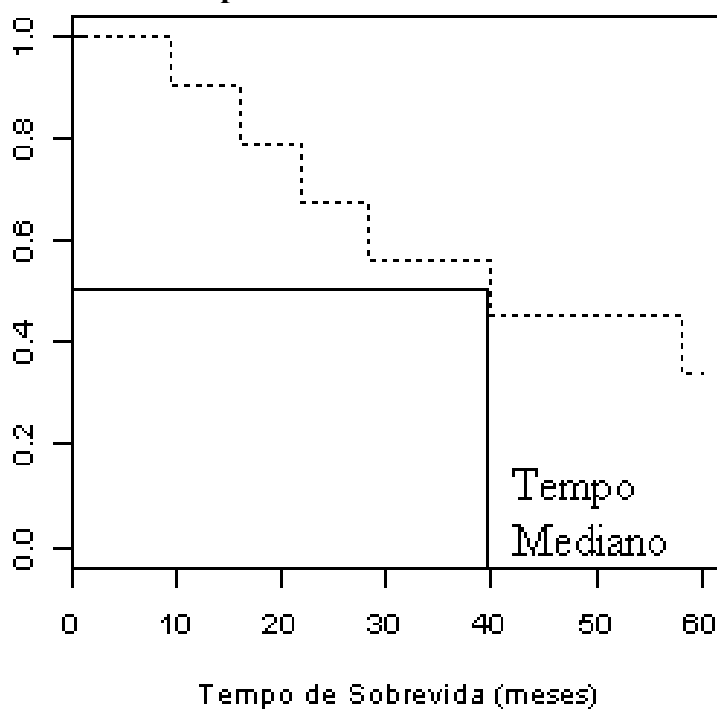
O estimador de produto não paramétrico de Kaplan-Meier fornece, para cada intervalo de tempo, entre a ocorrência dos eventos de interesse, a probabilidade acumulada de sobrevivida, baseada em probabilidades condicionais (Kaplan e Meier 1958).

Esse método gera uma função de sobrevivida decrescente em forma de escada onde cada degrau da escada acontece no momento t de ocorrência do evento (Figura 3.8). O tamanho do degrau varia de acordo com o número de eventos observados no tempo t e com o número de observações censuradas antes deste tempo t . Essa função assume a forma de escada porque o risco se mantém constante até a ocorrência do evento seguinte (M. Carvalho et al. 2011).

No gráfico da função de sobrevivida o tempo de seguimento é disposto no eixo das abscissas e, a probabilidade de sobrevivida no tempo t , no eixo das ordenadas. Nesta metodologia, os casos censurados são contabilizados até o último seguimento completo, otimizando o uso das informações disponíveis (Szklo e Nieto 2007).

Além da probabilidade de sobrevivida ao final de um determinado período de seguimento e das curvas das probabilidades ao longo do tempo, uma aproximação dos tempos medianos de sobrevivida pode ser obtida por meio da inspeção visual dos gráficos das curvas de sobrevivida (Figura 1.4).

Figura 1.4. Exemplo teórico do efeito escada e do tempo mediano de sobrevivida



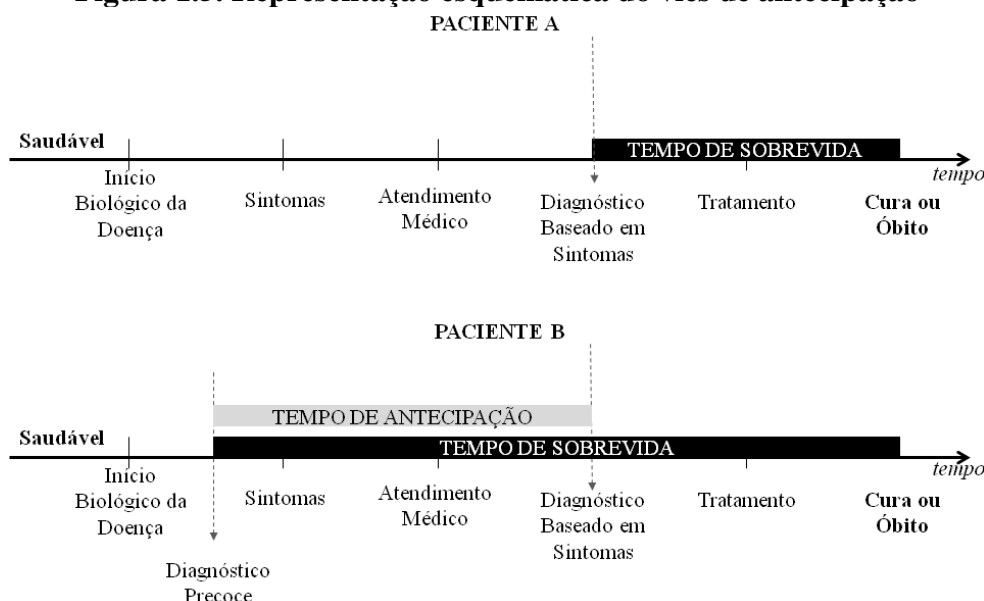
Características individuais podem contribuir para diferentes curvas de sobrevida, a estratégia que o método de Kaplan-Meier utiliza para comparar as curvas de diferentes grupos é a estratificação.

As curvas de sobrevida obtidas pelo método Kaplan-Meier são utilizadas de forma descritiva e auxiliam na avaliação visual do pressuposto de proporcionalidade do risco das covariáveis que serão incluídas no modelo semi-paramétrico de Cox. De forma geral, pode-se dizer que curvas que se mantêm paralelas, entre as categorias de estratificação, ao longo do tempo, indicam que a proporcionalidade do risco está preservada. Por outro lado, um emaranhado das curvas, ou uma variação na distância entre elas pode indicar quebra do pressuposto de proporcionalidade do risco ao longo do tempo de seguimento.

É sabido que as probabilidades de sobrevida são muito distintas entre os grupos de estadiamento. Isto se dá porque a entrada dos casos na coorte de estudo acontece em diferentes momentos da história natural do câncer de pulmão. O efeito deste fenômeno, sobre o tempo de sobrevida, é chamado de *viés de antecipação do diagnóstico* (Szklo e Nieto 2007).

O viés de antecipação é um elemento importante que deve ser considerado nos estudos de sobrevida. Esse viés corresponde ao aumento artificial no tempo de sobrevida, em função de ações de detecção precoce do câncer, mesmo que a história natural da doença não seja alterada. Ou seja, a sobrevida registrada aumenta devido à identificação mais precoce da doença e não à uma extensão real do tempo de vida (Szklo e Nieto 2007; Boyle e IARC 2008). Na Figura 1.5, que foi adaptada do livro *Epidemiology Beyond the Basics* (Szklo e Nieto 2007), pode-se observar que a estimativa de tempo de sobrevida do Paciente B é artificialmente aumentada com o acréscimo do tempo de antecipação.

Figura 1.5. Representação esquemática do viés de antecipação



Na análise de sobrevida o teste de hipóteses de *log-rank* é utilizado para determinação da existência de diferenças entre as curvas estimadas. Esse teste verifica se a frequência de ocorrência do evento de interesse, observada em cada estrato, é semelhante à frequência esperada, caso a incidência do evento fosse igual em todos os estratos analisados. Ou seja, se a distribuição observada for semelhante à esperada, pode-se dizer que a curva de uma determinada categoria é equivalente à curva global, e conseqüentemente a variável de estratificação não afeta as probabilidades de sobrevida (M. Carvalho et al. 2011).

Em 1972, Cox apresentou a análise de regressão semiparamétrica para sobrevida, considerando a premissa de riscos proporcionais no tempo. Esta classe de modelos permite a estimação dos efeitos de covariáveis sobre a função de risco e fornece estimativas de risco denominadas *Hazard Ratios (HR)*. Esta técnica estatística permite estimar o risco de morte dos indivíduos em relação às variáveis de prognóstico definidas, avaliando simultaneamente os efeitos dessas variáveis na sobrevida (Cox 1972).

O modelo de riscos proporcionais de Cox não pressupõe qualquer distribuição para o tempo de sobrevida. O principal pressuposto deste modelo é que a razão de risco não varia no tempo, ou seja, os riscos são proporcionais. Além disso, é assumido que as covariáveis atuam de forma multiplicativa sobre o risco de ocorrência do evento (M. Carvalho et al. 2011).

Os coeficientes do modelo são estimados por meio do método de máxima verossimilhança parcial onde a função de risco basal é eliminada e considera-se, apenas, a cada tempo t , a informação dos indivíduos sob risco de ocorrência do evento. Essa formulação é semelhante aos modelos não-paramétricos (Kaplan-Meier), mas permite que sejam estimados os efeitos das covariáveis (M. Carvalho et al. 2011).

Uma particularidade do modelo de Cox diz respeito ao tratamento dado a covariáveis relacionadas ao tempo como, por exemplo, tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. Em geral, estas variáveis tem um comportamento que viola o pressuposto de proporcionalidade ao longo do tempo (M. Carvalho et al. 2011).

As saídas dos modelos de Cox, em geral, fornecem as estimativas dos coeficientes de verossimilhança parcial e seus respectivos erros-padrões, a estatística de Wald associada à covariável e o valor de p sob a hipótese $H_0 : \beta = 0$. Valores positivos dos coeficientes indicam que as variáveis contribuem para um aumento do risco de ocorrência do desfecho e valores negativos indicam uma redução deste risco (M. Carvalho et al. 2011).

As razões de risco (*HR*) são calculadas a partir do exponencial dos valores dos coeficientes de verossimilhança parcial e são interpretadas de forma análoga a outras medidas

de associação do tipo razão. Ou seja, se $HR < 1$ a covariável é um fator de proteção; se $HR = 1$ não podemos afirmar que há associação entre a covariável e o desfecho; se $HR > 1$ a covariável aumenta o risco de ocorrência do desfecho. Os intervalos de confiança das razões de risco também são apresentados nas saídas dos modelos de risco proporcionais de Cox. É dito que a associação observada não é estatisticamente significativa quando os intervalos de confiança da estimativa de risco contêm o valor unitário (M. Carvalho et al. 2011).

A qualidade do ajuste do modelo Cox pode ser avaliada por diferentes medidas como: a medida global de qualidade do ajuste que é chamada de *função desvio* ou *deviance*, a medida de razão de verossimilhanças (R^2) e a probabilidade de concordância (M. Carvalho et al. 2011).

A *deviance* também foi utilizada para comparar os modelos de sobrevida aninhados. Neste teste é avaliado se a inclusão de uma covariável ao modelo aumenta de forma significativa a verossimilhança do modelo maior, em relação ao outro mais parcimonioso. A estatística utilizada segue uma distribuição χ^2 com número de graus de liberdade igual à diferença no número de covariáveis entre os modelos comparados (M. Carvalho et al. 2011).

Uma das limitações da aplicabilidade deste teste é relatada no caso de covariáveis com valores ausentes. Quando há valores ausentes em algumas covariáveis dos modelos ajustados, mesmo aninhados, eles perdem a comparabilidade, porque o número de indivíduos em cada modelo é diferente (M. Carvalho et al. 2011).

A medida de razão de verossimilhanças (R^2) pode ser interpretada de forma análoga ao coeficiente de determinação dos modelos de regressão linear simples. Esta medida fornece a proporção da variabilidade total da variável dependente que é explicada pelas covariáveis do modelo. Os valores extremos do R^2 são conhecidos no modelo nulo, sem covariáveis e com baixo poder de explicação da variabilidade dos dados; e no modelo saturado, em que cada indivíduo é totalmente explicado. Valores de R^2 superiores a 50% são raros na modelagem de tempos de sobrevida, dado que as variabilidades individuais são elevadas e que não é viável medir todas as condições que alteram a probabilidade de um indivíduo sobreviver (M. Carvalho et al. 2011).

A probabilidade de concordância mede o valor preditivo do modelo ajustado, ou seja, a probabilidade de concordância estimada pelo modelo de Cox (M. Carvalho et al. 2011). Sua análise é realizada em intervalos (Tabela 1.3.).

Tabela 1.3. Avaliação da probabilidade de concordância dos modelos de sobrevida

Probabilidade de Concordância (PC)	Avaliação
$0,3 \leq PC \leq 0,4$	O poder discriminatório do modelo é baixo
Cerca de 0,5	O poder discriminatório pode ser devido ao acaso
$0,6 \leq PC < 0,7$	Faixa de concordância mais observada em estudos de sobrevida
$0,7 \leq PC < 0,8$	O poder discriminatório do modelo é muito bom
$0,8 \leq PC < 0,9$	O poder discriminatório do modelo é excelente

Fonte: Análise de Sobrevida Teoria e aplicações em saúde, página 201.

Os resíduos dos modelos semi-paramétricos de Cox permitem que seja verificada, para cada covariável do modelo, o pressuposto da proporcionalidade do risco, a linearidade da relação entre a razão de risco e a variável dependente (forma funcional), a presença de *outliers* e de pontos alavanca.

Os resíduos de Shoenfeld podem ser utilizados para verificar se o efeito da covariável do modelo é tempo-dependente. Em um modelo de Cox são gerados tantos vetores de resíduos quanto covariáveis ajustadas no modelo. Os gráficos dos resíduos padronizados de Shoenfeld, em relação ao tempo de sobrevida, permitem verificar se esses são distribuídos igualmente ao longo do tempo, ou se há uma forma sugestiva de não proporcionalidade. Além disso, com o auxílio destes gráficos, os pontos alavanca podem ser identificados para posterior descrição (M. Carvalho et al. 2011).

De forma adicional à análise gráfica, a presença de correlação linear entre o resíduo e o tempo de sobrevida pode ser testado sob $H_0: A \text{ covariável não é tempo dependente}$ utilizando uma estatística teste com distribuição de χ^2 (M. Carvalho et al. 2011).

O resíduo Escore é útil para verificar a influência de cada observação no ajuste do modelo. Para variáveis categóricas, os pontos extremos são identificados em gráficos do tipo *boxplot* para cada categoria da variável. Para as variáveis contínuas, é feito um diagrama de dispersão. A principal vantagem do resíduo Escore é que ele é definido para todos os tempos, enquanto os demais são definidos apenas no momento em que os eventos ocorrem. Em contrapartida, em relação ao resíduo de Shoenfeld, o resíduo Escore não indica o tipo de desvio da premissa de proporcionalidade quando a qualidade de ajuste do modelo é prejudicada (M. Carvalho et al. 2011).

1.8.4. Modelos hierarquizados

Embora as diferenças dos tempos de sobrevida, em função das desigualdades sociais, tenham sido pouco estudadas, quando comparadas aos estudos de incidência e mortalidade, estudos epidemiológicos têm apontado que o efeito dos fatores socioeconômicos sobre desfechos na saúde é indireto, sendo mediado por fatores comportamentais e clínicos. Neste contexto, é importante estabelecer a hierarquia entre os diversos fatores na determinação da ocorrência do câncer de pulmão, assim como no tempo de sobrevida de pacientes diagnosticados com essa enfermidade (Victora et al. 1997; Lima, Carvalho, e Vasconcelos 2008).

A modelagem hierarquizada pressupõe que as variáveis envolvidas na análise atuam em diferentes níveis de determinação, em relação ao desfecho, de acordo com o modelo teórico proposto. Os fatores do nível distal influenciam os fatores do nível intermediário e esses influenciam os fatores proximais, que atuam mais diretamente sobre o desfecho. Nesta estratégia de análise, a entrada das variáveis nos modelos ajustados, segue a ordenação proposta no modelo teórico, iniciando pelas variáveis do nível mais distal. Assim, o efeito de cada variável sobre o desfecho é interpretado como ajustado para as variáveis pertencentes aos níveis hierarquicamente anteriores (mais distais) e para os efeitos das variáveis que se encontram no mesmo nível (Lima, Carvalho, e Vasconcelos 2008).

A abordagem hierarquizada permite avaliar a mediação de efeito das variáveis de um determinado nível no desfecho, através das variáveis do nível seguinte. Nesta avaliação, os coeficientes estimados para as variáveis de um determinado nível são comparados aos coeficientes, destas mesmas variáveis, obtidos após a inclusão de variáveis dos níveis mais proximais na modelagem (Lima, Carvalho, e Vasconcelos 2008).

1.9. Justificativa

Pela sua magnitude, como foi descrito anteriormente, o câncer de pulmão é um problema de saúde pública global consideravelmente frequente e de alta letalidade.

Frequentemente, estudos de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão são aplicados a grupos selecionados de pacientes, provenientes de ensaios clínicos. Atualmente há pouca evidência sobre quais perfis são responsáveis pelas diferenças no risco de ocorrência do câncer de pulmão na população geral.

Na revisão da literatura foi encontrado apenas um estudo nacional de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos em hospital público (Mora 2004). Além disso, não foram encontrados estudos de sobrevida de câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, estratificados por estadiamento da doença, que avaliassem os riscos associados à intenção inicial de tratamento ou ao primeiro tratamento aplicado.

É relevante conhecer o efeito dos fatores estudados e suas interações na ocorrência do câncer de pulmão. Com a identificação de perfis de maior risco, planos de ações no campo da promoção da saúde, da prevenção, do diagnóstico e do tratamento podem ser elaborados de acordo com os diferentes aspectos identificados.

A realização deste estudo se justifica pela necessidade de conhecermos quais os fatores socioeconômicos, comportamentais e clínicos que causam uma substancial diferença no risco de morte por câncer de pulmão em nossa população.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar a tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil e identificar fatores associados à sobrevida, em uma coorte de pacientes com câncer de pulmão, atendida no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Descrever o panorama da magnitude das taxas de mortalidade por câncer de pulmão, da sua variação por faixa etária e de suas tendências temporais no Brasil entre 1980 e 2007, para homens e mulheres.
- 2.2.2. Identificar o perfil dos pacientes com câncer de pulmão primário atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva entre 2000 e 2007.
- 2.2.3. Analisar a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva entre 2000 e 2003.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esta tese foi desenvolvida em três etapas:

- Na primeira etapa foi realizado um estudo de tendência temporal da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil, entre 1980 e 2007 (*primeiro artigo*).
- Na segunda etapa foram descritas as relações conjuntas entre o tabagismo e características selecionadas dos pacientes com câncer de pulmão, atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCI/INCA), entre 2000 e 2007 (*segundo artigo*).
- Na terceira etapa foi avaliada a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos em relação à sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (*terceiro artigo*).

O termo “câncer de pulmão” foi utilizado para representar as neoplasias malignas de brônquios e pulmões. Estas neoplasias foram classificadas sob os códigos 162.2 a 162.5; 162.8 e 162.9 na 9ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-9) entre 1980 e 1995. Desde 1996, a 10ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) está em vigor, e nesta revisão os códigos C34.0 a C34.3 e C34.8 e C34.9 correspondem à neoplasia maligna de brônquios e pulmões.

3.1. Estudo de tendência temporal (*primeiro artigo*)

3.1.1. Fonte de dados

Para analisar a tendência temporal da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil entre 1980 e 2007 foi desenvolvido um estudo ecológico de séries temporais, utilizando-se os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/MS) e as populações estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), ambos divulgados no portal do DATASUS (<http://www.datasus.gov.br>).

3.1.2. Taxas de mortalidade

Utilizando-se o quantitativo de óbitos e as populações estimadas foram calculadas taxas de mortalidade brutas, específicas e ajustadas para homens e mulheres por 100.000 habitantes, para cada ano calendário, entre 1980 e 2007.

As taxas específicas foram calculadas para grupos etários quinquenais a partir dos 35 anos.

No ajuste direto das taxas de mortalidade foi utilizado, como população de referência, a população padrão mundial proposta por Segi (Segi et al. 1960) e modificada por Doll (Doll e Hill 1966) que também é utilizada nas publicações da série *International Cancer Incidence in Five Continents* da *International Agency for Research on Cancer* (IARC).

3.1.3. Análise dos dados

Os efeitos da idade, do período e da coorte foram modelados por meio do modelo APC. Neste modelo os fatores são estudados como variáveis categóricas, o que gera um grande número de parâmetros a serem estimados. A fim de manter o número de parâmetros em um nível razoável e a obtenção de curvas adequadas para os efeitos estimados, foram utilizados grupos quinquenais. Além disso, como o câncer é uma doença pouco frequente, os agrupamentos auxiliam no aumento da estabilidade dos dados (Carstensen et al. 2010).

Na elaboração dos modelos idade-período-coorte (APC) os dados (número de óbitos e população sob risco) foram agrupados em quinquênios de acordo com a idade na data do óbito (35 a 39 anos, 40 a 44 anos, ..., 80 anos e mais) e o ano do óbito (1980-1984, 1985-1989, ..., 2000-2004). Na ocasião em que o artigo foi desenvolvido e enviado para publicação não havia dados disponíveis para completar o período 2005-2009.

Neste estudo, como alternativa para solucionar o *problema de não identificabilidade do modelo*, foi utilizada a proposta de parametrização ponderada de Holford (Fienberg e Mason 1985).

Os modelos foram ajustados, separadamente, para homens e mulheres e na sequência: idade-período-coorte, idade-coorte, coorte, idade-período, idade e período.

Os efeitos ajustados foram avaliados por meio do teste da razão de máxima verossimilhança que compara a qualidade do ajuste dos modelos aninhados mediante a avaliação da *deviance* e dos graus de liberdade (González, Jiménez, e Viñes 2005). Além

disso, para comparação dos modelos não aninhados, foi utilizado o critério de informação de *Akaike* (AIC).

A condição de que a média e a variância da distribuição do objeto estudado sejam iguais não foi satisfeita. Como alternativa, o modelo de regressão binomial negativa foi ajustado, mas os resultados não foram diferentes dos observados no ajuste do modelo utilizando a distribuição de Poisson.

Todos os procedimentos estatísticos de análise foram executados no pacote estatístico R, versão 2.9 (R Development Core Team 2009). A biblioteca *Epi*, versão 1.1.12 (Carstensen et al. 2010) foi utilizada no ajuste do modelo APC.

3.2. Estudo do perfil dos pacientes do INCA (segundo artigo)

Para conhecer melhor o perfil dos pacientes, com câncer de pulmão, atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, entre 2000 e 2007 foi elaborado um estudo observacional de base hospitalar.

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é o órgão do Ministério da Saúde, vinculado à Secretaria de Atenção à Saúde, que colabora com o desenvolvimento e coordenação de ações integradas para a prevenção e controle do câncer no Brasil.

Tais ações são de caráter multidisciplinar e compreendem a assistência médico-hospitalar, prestada direta e gratuitamente aos pacientes com câncer, no âmbito do SUS, e a atuação em áreas estratégicas como prevenção e detecção precoce, formação de profissionais especializados, desenvolvimento de pesquisa e informação epidemiológica. Todas as atividades do INCA têm como objetivo reduzir a incidência e a mortalidade por câncer no Brasil.

São competências do INCA:

- Assistir o ministro da Saúde na formulação da política nacional de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer;
- Planejar, organizar, executar, dirigir, controlar e supervisionar planos, programas, projetos e atividades, em âmbito nacional, relacionados à prevenção, diagnóstico e tratamento das neoplasias malignas e afecções correlatas;
- Exercer atividades de formação, treinamento e aperfeiçoamento de recursos humanos, em todos os níveis, na área de cancerologia;

- Coordenar, programar e realizar pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais, em cancerologia; e
- Prestar serviços médico-assistenciais aos portadores de neoplasias malignas e afecções correlatas

3.2.1. Fonte de dados

Os dados utilizados nesta etapa foram extraídos da base de dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer I (RHC/HCI) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) por meio do SisRHC, ferramenta de gestão do banco de dados informatizado para Registros Hospitalares de Câncer desenvolvido pelo INCA.

3.2.2. População de estudo

Os casos selecionados para participar do estudo são aqueles com neoplasia maligna primária de brônquios e pulmão, diagnosticados e atendidos no Hospital do Câncer I, do INCA, entre 2000 e 2007.

Foram considerados elegíveis para participar deste estudo pacientes que chegaram ao INCA sem tratamento prévio, que tiveram o diagnóstico da doença confirmado por meio de exame histológico ou citológico que especificou a morfologia do tumor.

Foram estudadas as neoplasias malignas de brônquios e pulmões, cuja topografia e morfologia foram classificadas segundo a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O/3) (Organização Mundial de Saúde 2000).

3.2.3. Análise dos dados

Foram classificados como fumantes aqueles que, em algum momento da vida, se expuseram ao tabaco, ou seja, fumantes e ex-fumantes na data do diagnóstico. Os ex-fumantes foram classificados como expostos porque, ao parar de fumar, o risco de desenvolver câncer de pulmão, induzido pelo tabagismo, diminui, mas não atinge os níveis daqueles que nunca fumaram (Minna 2008).

Os dados foram analisados comparando-se os pacientes fumantes e os não fumantes segundo as variáveis que caracterizavam: *i*) o perfil sócio-demográfico e de fatores de risco (sexo, faixa etária, escolaridade, situação conjugal, histórico familiar de câncer e

etilismo); *ii*) o tumor (localização primária detalhada, tipo histológico e estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico segundo o TNM-6 (Brasil, Ministério da Saúde 2004)); e *iii*) os tratamentos utilizados (tratamento recebido e estado da doença ao final do primeiro tratamento).

Os pacientes que não tinham informações completas para todas as variáveis incluídas na análise foram excluídos da base de dados completa. No processo de análise de dados foram avaliadas as distribuições dos casos por faixa etária, sexo e escolaridade no banco completo em relação ao banco reduzido. As diferenças observadas não indicaram perda seletiva.

Para avaliar se as diferenças observadas nas características estudadas, entre fumantes e não fumantes, foram estatisticamente significativas, foi aplicado o teste Qui-Quadrado (χ^2) considerando o nível de significância de 5%.

As relações entre as características estudadas e o tabagismo foram avaliadas com o uso da ferramenta estatística conhecida como *Análise de Correspondência Múltipla*, seguida de um dendograma para auxiliar na visualização das similaridades. Nesta etapa foram utilizadas somente as variáveis que apresentaram resultado do teste Qui-Quadrado com valor de *p* inferior a 0,20. Essa medida foi adotada com o intuito de selecionar um conjunto de variáveis que discrimina fumantes e não fumantes.

Os procedimentos estatísticos foram executados no software livre R, versão 2.11 (R Development Core Team 2010) com o auxílio da biblioteca *ca*, versão 0.33 (R Development Core Team 2011) e no pacote *Stata* 9.0.

3.3. Estudo de sobrevida (terceiro artigo)

O estudo de sobrevida corresponde a um estudo observacional do tipo coorte retrospectivo em que o objeto de interesse é o tempo entre o diagnóstico do câncer de pulmão primário e o óbito por câncer de pulmão ou suas metástases.

Nesta etapa da tese foi analisada a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos no tempo de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva entre 2000 e 2003.

3.3.1. População alvo

A população alvo do estudo de sobrevida foram os pacientes diagnosticados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2003, com câncer primário de brônquios e pulmões que foram

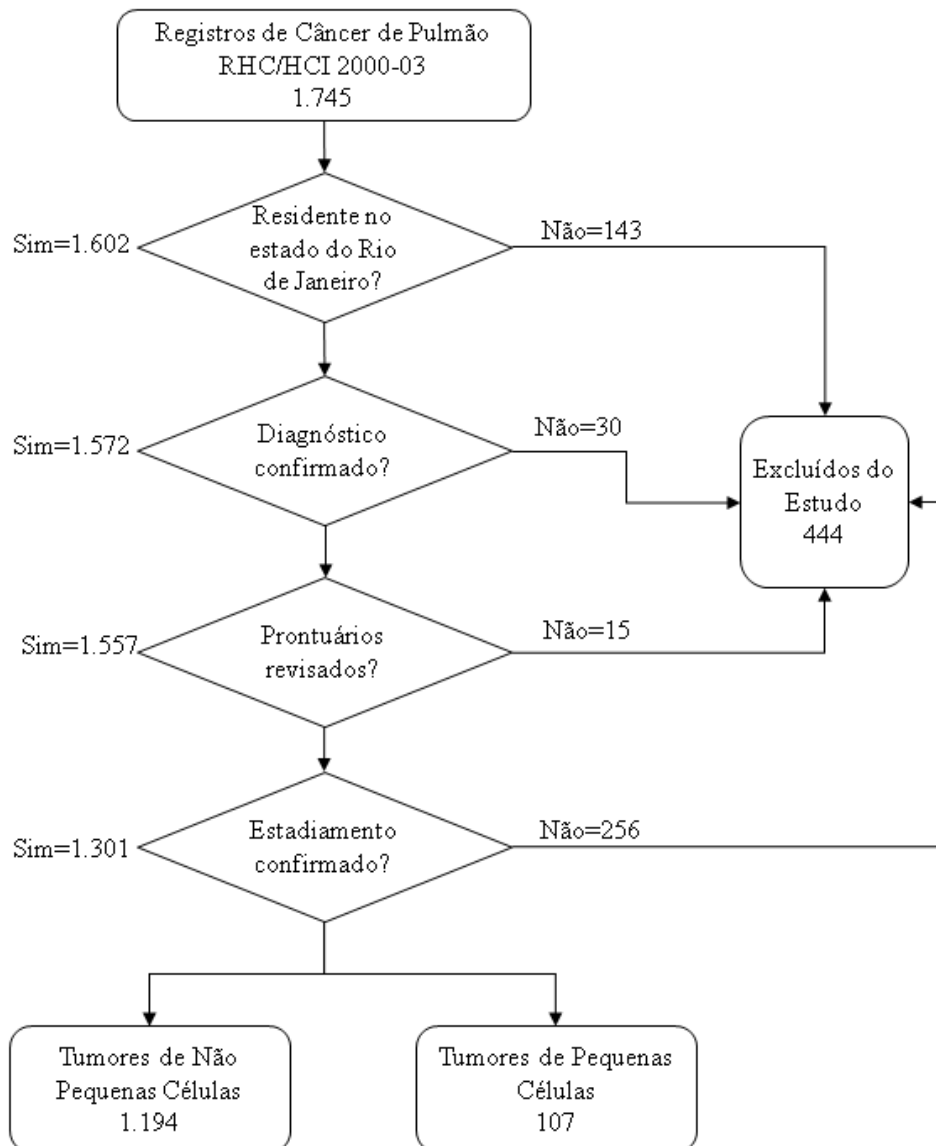
atendidos no Hospital do Câncer I (RHC/HCI) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Todos os pacientes desta unidade são cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC), de onde foi extraída a lista primária de casos potencialmente elegíveis.

Foram classificados como elegíveis os casos procedentes do estado do Rio de Janeiro que fizeram exames de anatomia patológica do tumor ou citologia para confirmar o diagnóstico. Conforme mostrado na Figura 3.1, dos 1.745 casos registrados, cerca de 75% atenderam aos critérios de inclusão.

Como a análise de sobrevida foi realizada por grupos de estadiamento, foram excluídos os casos sem essa informação registrada — 200 (14,3%) casos de carcinomas de células não pequenas; e 56 (36,4%) casos de carcinomas do tipo pequenas células.

Como a letalidade do câncer de pulmão é elevada e uma pequena proporção dos pacientes, em estádios avançados da doença, permanece viva ao final de cinco anos de seguimento após o diagnóstico, optamos por estender o período de seguimento do estudo em pelo menos 60 meses, a partir da data do diagnóstico, para todos os casos. Neste estudo, não foram contabilizadas censuras administrativas, ou seja, a todos os casos foi dada a oportunidade de serem acompanhados por, pelo menos, 60 meses.

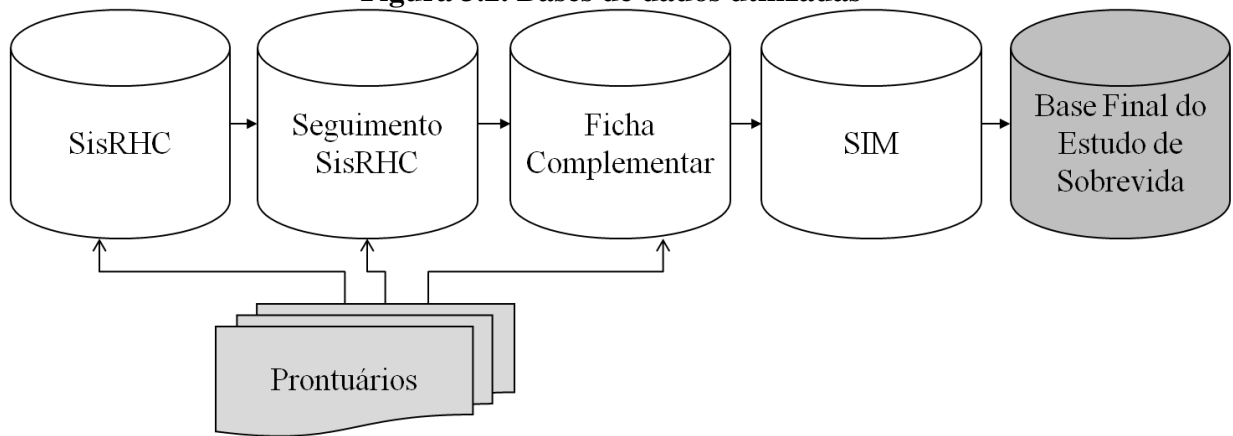
Figura 3.1. Fluxo de seleção dos casos do estudo de sobrevida



3.3.2. Fontes de dados

Para realizar o estudo de sobrevida foi necessário reunir informações de fontes distintas, sendo o prontuário médico a principal fonte de dados (Figura 3.2). O banco de dados analisado contém informações relacionadas ao paciente (dados sociodemográficos, histórico familiar de câncer, estilo de vida, ocupação e situação funcional); ao tumor (estadiamento, tipo histológico, lateralidade e localização primária); ao tratamento (intenção do primeiro tratamento e tratamentos empregados); e ao acesso e à resolutividade da rede de assistência (distância entre a residência do paciente e o hospital; tempo de espera entre as etapas de diagnóstico e tratamento).

Figura 3.2. Bases de dados utilizadas

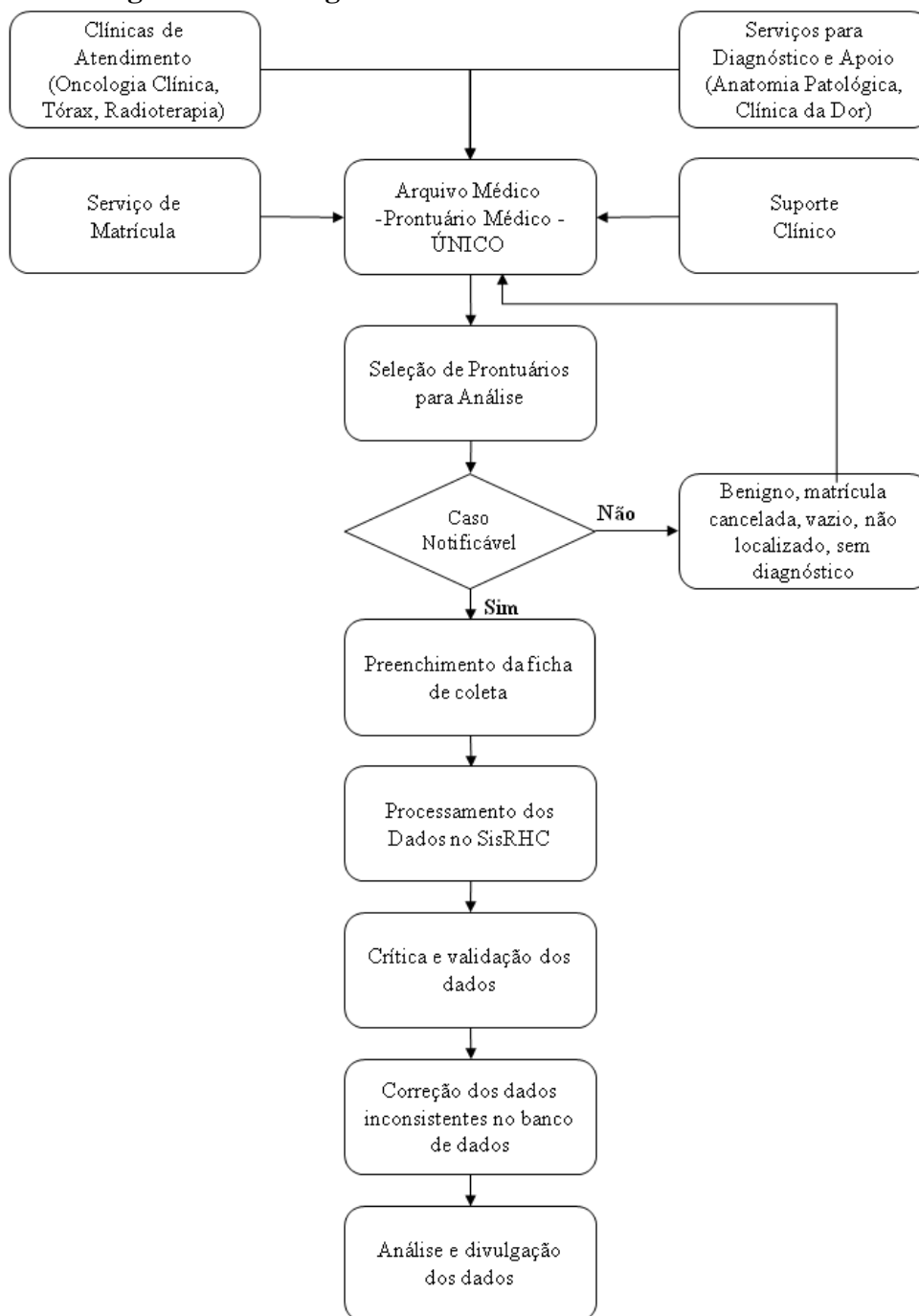


A principal fonte para a coleta dos dados foi o prontuário médico hospitalar do HCI/INCA. Neste hospital é utilizado o modelo de prontuário único, ou seja, no mesmo prontuário são registrados os dados de cada paciente na consulta ambulatorial, na internação, no tratamento e na alta hospitalar, assim como, as informações da entrevista com serviço social, psicologia e enfermagem e os resultados de exames complementares.

3.3.2.1. Registro Hospitalar de Câncer do HCI

Os RHC são centros de coleta, armazenamento, processamento e análise, sistematizada e contínua, de informações sobre pacientes atendidos em uma unidade hospitalar com diagnóstico confirmado de câncer. O fluxo simplificado de trabalho do RHC/HCI, adaptado da publicação *Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão*, está exposto na Figura 3.3, a ficha de coleta de dados do registro está no Anexo I (Instituto Nacional de Câncer 2010).

Figura 3.3. Fluxograma de coleta de dados do RHC/HCI



Do banco de dados do RHC/HCI foi extraída a lista de base dos 1.745 de casos com câncer de pulmão diagnosticados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2003. As informações coletadas no RHC podem ser divididas em seis categorias: identificação do paciente, sociodemográficas e relacionadas ao paciente, relacionadas ao diagnóstico, relacionadas ao tumor, relacionadas ao tratamento e relacionadas ao seguimento do paciente. A ficha de coleta de dados do RHC está disponível no Anexo I.

Além da base de dados regular do RHC, os dados do módulo de seguimento também foram utilizados. A ficha de coleta de dados do módulo seguimento do RHC está no Anexo II.

3.3.2.2. Prontuários Médicos

Para complementar as informações ausentes e atualizar o seguimento dos casos incluídos no estudo foram coletados dados, diretamente dos prontuários médicos e dos sistemas informatizados do INCA, utilizando-se um instrumento de coleta desenvolvido especificamente para esse estudo (Apêndice I). Na elaboração desse instrumento foram utilizados, prioritariamente, quesitos selecionados das fichas de coleta do RHC (Anexos I e II).

A coleta de dados foi realizada por um profissional treinado pela equipe da Divisão de Informação, que é o setor responsável pela condução dos estudos longitudinais com pacientes do INCA.

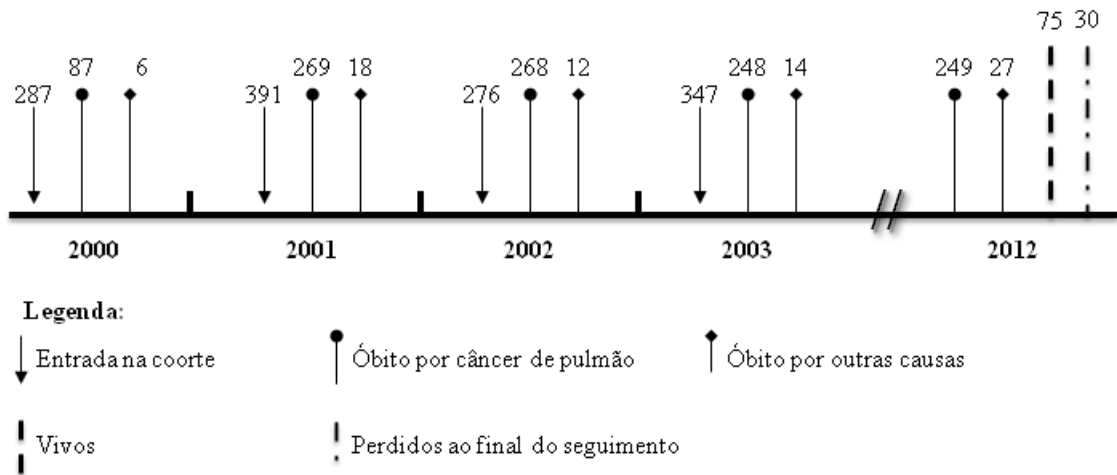
3.3.2.3. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)

Para aqueles casos em que, ao final da coleta de dados, não foi possível conhecer o estado vital, foi realizada uma busca manual no banco de dados identificado que registra todos os óbitos da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ). O banco de dados do SIM é disponibilizado regularmente para a equipe do RHC/INCA.

Dos 1.301 casos incluídos no estudo de sobrevida, para 30 (2,3%) não foi possível conhecer o estado vital ao final do seguimento. Mais de 86% dos casos morreu em decorrência do câncer de pulmão ou suas metástases ao final do período de seguimento (Figura 3.4).

Todos os dados foram digitados utilizando-se uma máscara com crítica interna desenvolvida no *Epi Info 6.04d*.

Figura 3.4. Quantitativo de casos por ano de entrada na coorte



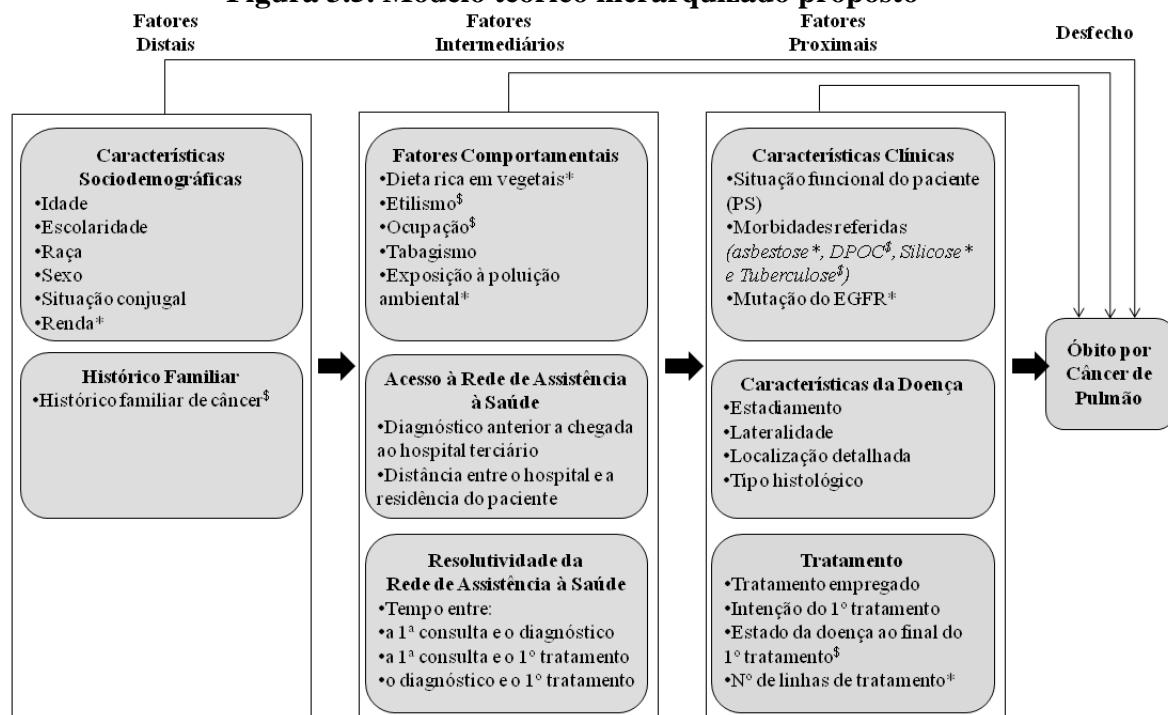
3.3.3. Hierarquização dos fatores que interferem na sobrevida

A revisão de literatura apresentada na Introdução apontou diversos fatores associados à ocorrência do câncer de pulmão e à sobrevida dos pacientes portadores desta enfermidade. A inclusão de variáveis nos modelos de análise sobre câncer de pulmão carece de um modelo teórico onde são relacionados os distintos níveis, de acordo com sua relevância, para a determinação do desfecho.

Os fatores identificados na revisão da literatura foram organizados em um modelo teórico hierarquizado com três níveis (Figura 3.5). No nível distal foram incluídos os fatores sociodemográficos e o histórico familiar de câncer; no nível intermediário foram alocados os fatores comportamentais e os fatores de acesso e resolutividade da rede de assistência, que, em geral, são influenciados por características sociodemográficas; e, no nível proximal, foram colocadas as características clínicas do paciente, da doença e do tratamento que podem sofrer influências diretas e indiretas dos fatores dos níveis distal e intermediário.

O modelo proposto na Figura 3.5 pode ser visto como uma aproximação preliminar de uma realidade complexa e necessita de constante revisão, tendo em vista os avanços obtidos no conhecimento dos fatores associados ao câncer de pulmão e à sobrevida dos pacientes. O modelo proposto prioriza a determinação social e clínica do câncer de pulmão, em detrimento da determinação molecular.

Figura 3.5. Modelo teórico hierarquizado proposto



O estadiamento será utilizado como variável de estratificação para controle do viés de antecipação.

*Variáveis indisponíveis para análise.

§Variáveis com elevado percentual de ausência de informação.

Dos 28 fatores incluídos no modelo teórico proposto, 10 não foram incluídos na análise por apresentarem um elevado percentual de ausência de informações (histórico familiar de câncer, etilismo, ocupação, morbidades referidas e estado da doença ao final do primeiro tratamento) ou por não estarem disponíveis para coleta nos prontuários médicos (renda, padrão dietético ao longo da vida, exposição à poluição ambiental, mutação do EGFR e número de linhas de tratamento).

Os fatores intermediários relacionados aos tempos entre as etapas de diagnóstico e tratamento não foram incluídos nos modelos de análise de sobrevida, pois a incorporação de variáveis relacionadas ao tempo prejudica o ajuste desses modelos. Os tempos entre as etapas de diagnóstico e tratamento correspondem a parcelas do período de seguimento (Chandra et al. 2009).

A seguir, serão listados brevemente os fatores incluídos na análise do estudo de sobrevida considerando os três níveis de determinação do modelo teórico hierarquizado proposto na Figura 3.5.

3.3.3.1. Fatores Distais

Características sociodemográficas

- **Idade na data do diagnóstico:** Incluída no nível distal, com a intenção de considerá-la como característica que pode influenciar os fatores dos níveis intermediário e proximal. Foi utilizada em dois formatos: *i*) em categorias (30 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 70 a 99 anos); *b*) contínua.
- **Escolaridade:** Utilizada como *proxy* do nível socioeconômico. Além disso, comportamentos de risco, como fumar, são mais frequentes entre aqueles com menor grau de escolaridade e renda. Categorias utilizadas: Até 1º Grau incompleto; 1º Grau Completo e+.
- **Raça:** Pode ser abordada sobre dois aspectos: *i*) como *proxy* do nível socioeconômico, semelhante à escolaridade; *ii*) como possível fator de risco/proteção relacionado a características genéticas que podem alterar a probabilidade de sobrevivência. Esse estudo priorizou o aspecto socioeconômico incluindo a raça no nível distal. Categorias utilizadas: Branca; Não Branca.
- **Sexo:** A literatura não é conclusiva sobre a posição desta variável nos modelos de análise hierarquizada, sua localização depende do desfecho analisado (Olinto 1998). Alguns estudos consideram o sexo como um componente biológico e o posicionam mais próximo ao desfecho. Outros consideram o peso social associado ao conceito de gênero e posicionam essa variável no nível distal. Nessa tese, o sexo foi alocado no nível distal, entendendo que a contribuição de efeitos atribuídos à determinação social desta variável, ao longo da vida, tem um peso maior na sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão do que a determinação biológica (Olinto 1998). Neste sentido há de se considerar, por exemplo, a inserção social (via gênero) na cadeia produtiva e a relação histórica com o tabagismo que se dá, de forma diferente, entre os sexos (Wünsch Filho et al. 2010).
- **Situação conjugal:** A presença de um companheiro na vida do paciente pode melhorar os aspectos relacionados aos cuidados, ao suporte social e, indiretamente, influenciar as taxas de sobrevivência. Categorias utilizadas: Sem companheiro; Com companheiro.

3.3.3.2. Fatores Intermediários

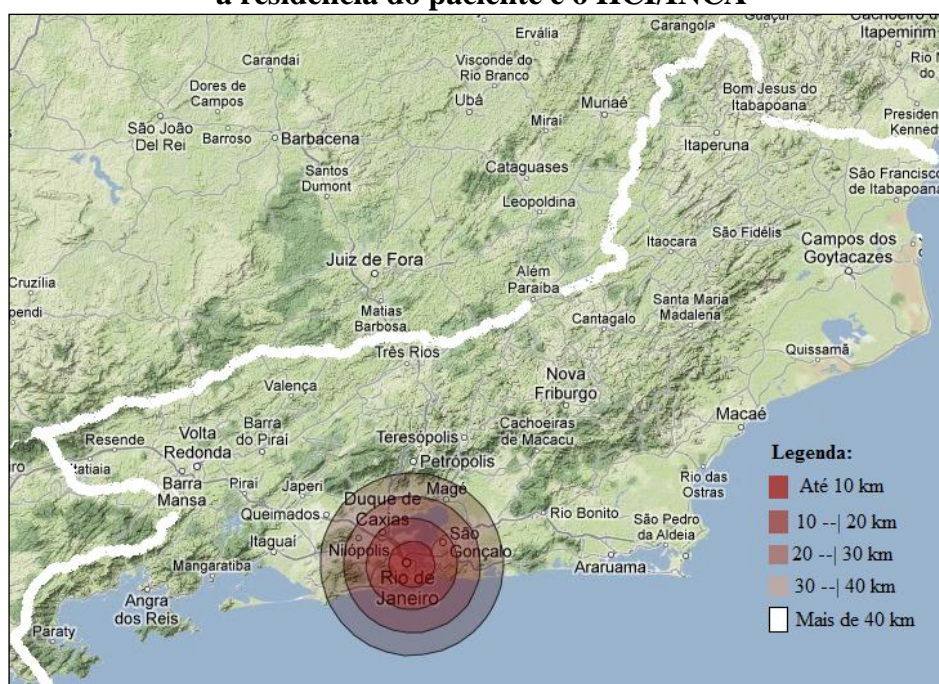
Fatores comportamentais

- **Tabagismo:** Foi considerado como fator intermediário, dado que é influenciado por características sociais e econômicas da sociedade. Ao mesmo tempo, está associado à ocorrência de outras doenças cardiovasculares e respiratórias que podem influenciar as taxas de sobrevivência. Categorias utilizadas: Nunca Fumante; Fumante ou Ex-Fumante.
- **Carga tabágica:** Calculada com base no número de cigarros fumados por dia e na duração do tabagismo. Por exemplo: 1 maço por dia durante 10 anos=10 maços-ano (R. Peto 1986). Utilizada na forma categórica: Menos de 52 maços-ano; 52 a 103 maços-ano; 104 a 360 maços-ano.

Acesso à Rede de Assistência à Saúde

- **Diagnóstico anterior à chegada ao hospital terciário:** A chegada ao hospital terciário com o diagnóstico firmado pode diminuir o tempo de espera até o início do tratamento, o que pode melhorar as taxas de sobrevivência. Categorias utilizadas: Sim; Não.
- **Distância entre a residência do paciente e o hospital:** Foi calculada uma distância euclidiana entre o centroide do bairro de residência do paciente e a coordenada (latitude x longitude) da localização do INCA. A distância foi categorizada em faixas conforme ilustrado na Figura 3.6.

Figura 3.6. Representação espacial dos raios de distância entre a residência do paciente e o HCI/INCA



3.3.3.3. Fatores Proximais

Características Clínicas do Paciente

- **Situação funcional do paciente (*performance status*):** Há uma relação direta entre a posição do paciente na escala de situação funcional e as taxas de sobrevida. Por esta razão, esse fator foi posicionado no nível proximal do modelo teórico hierarquizado. ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito; ECOG 5, Morto. Para maiores detalhes consulte a Tabela 1.2.

Características da Doença

- **Estadiamento:** Junto com a situação funcional é um dos fatores prognósticos mais importantes na sobrevida por câncer de pulmão. Como o estadiamento está relacionado ao momento na história natural da enfermidade em que o caso é diagnosticado, a análise de sobrevida foi realizada por estratos desta variável. Os seguintes estratos foram utilizados na análise de sobrevida: Estádio I-II; Estádio III e Estádio IV (para os tumores de células não pequenas) e, para os tumores de pequenas células, Limitado e Extenso.
- **Lateralidade:** Indica se o tumor está localizado em apenas um dos hemitórax do pulmão, ou em ambos. Categorias utilizadas: Unilateral; Bilateral.
- **Localização detalhada do tumor especificada:** As localizações podem ser especificadas como: brônquio principal (C34.0), lobo superior (C34.1), lobo médio (C34.2) ou lobo inferior (C34.3). Categorias utilizadas: Sim; Não.
- **Tipo histológico:** Categorias utilizadas: Adenocarcinoma; Carcinoma Escamoso; Carcinoma de Pequenas Células; Outros carcinomas.

Tratamento

- **Tratamento realizado:** Pode influenciar diretamente as taxas de sobrevida, por esta razão foi alocado como fator proximal. Categorias utilizadas: Cirurgia; Radioterapia; Quimioterapia; Não tratado.
- **Intenção do primeiro tratamento realizado:** Pode influenciar diretamente as taxas de sobrevida, por esta razão foi alocado como fator proximal. Categorias utilizadas: Curativa; Paliativa; Neo-Adjuvante; Não tratado.

3.3.4. Análise dos dados

Para avaliar o grau de confiabilidade dos dados foi calculada a estatística Kappa comparando-se os dados coletados especificamente para esse estudo e aqueles que fazem parte da base de dados regular do RHC (etilismo, tabagismo, estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico, histórico familiar de câncer e causa básica do óbito).

A avaliação qualitativa da estatística Kappa foi realizada segundo a classificação proposta por Byrt em 1996 publicada no livro *Epidemiology Beyond the Basics* (Szklo e Nieto 2007).

Para descrever a população de estudo foram elaboradas tabelas de frequências absolutas e relativas. A avaliação das diferenças observadas em relação às variáveis categóricas foi realizada pelo teste Qui-Quadrado (χ^2). As médias das variáveis contínuas foram comparadas por meio de teste de médias. Para esta classe de variáveis foram calculadas estatísticas descritivas (mínimo, média, mediana, desvio-padrão e máximo).

Para estimar a probabilidade de sobrevida em cinco anos foi calculado o estimador de produto não paramétrico de Kaplan-Meier com base nos seguintes critérios:

- **Evento Inicial:** diagnóstico primário de câncer de pulmão;
- **Evento Final (falha ou desfecho):** óbito por câncer de pulmão ou suas metástases;
- **Tempo de Sobrevida:** tempo decorrido entre as datas de diagnóstico e de ocorrência do óbito ou até a perda de seguimento;
- **Censuras:** casos perdidos durante os 60 meses de seguimento; óbitos para os quais a confirmação de morte por câncer de pulmão, ou suas metástases, não foi realizada; quando o caso permanecer vivo ao final de 60 meses de seguimento;
- **Período de Seguimento:** de 01 de Janeiro de 2000 a 23 de Março de 2012.

As análises dos tempos de sobrevida foram realizadas considerando-se as variáveis apresentadas no modelo proposto na Figura 3.5, cuja coleta nos sistemas de informações e prontuários médicos foi viável e satisfatória.

Com o objetivo de diminuir a influência do viés de antecipação sobre o tempo de sobrevida estimado, as análises foram estratificadas de acordo com grupos de estadiamentos (estádio Inicial, estágio III e estágio IV). Ao proceder desta forma, assume-se que, em média, os pacientes de um determinado estadiamento foram diagnosticados no mesmo momento da história natural da doença.

Além da inspeção visual dos gráficos das curvas de sobrevida de cada categoria de análise, para determinação da existência de diferenças entre as curvas estimadas, foi utilizado o teste de hipóteses de *log-rank*. As variáveis que apresentaram o valor de p nesse teste menor que 0,20 foram incluídas nas etapas subsequentes de análise de sobrevida. A idade é a única variável que foi incluída nos modelos de regressão, independente dos resultados do teste de *log-rank*.

Para estimar os efeitos dos fatores, identificados e agrupados no modelo teórico hierarquizado (Figura 3.5), sobre o tempo de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, foram calculadas razões de risco (*Hazard Ratios, HR*) seguindo-se o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox.

Dado que os fatores avaliados nesse estudo atuam em diferentes níveis de determinação, em relação ao tempo de sobrevida, na elaboração dos modelos de regressão múltipla de Cox, a entrada das variáveis seguiu a ordenação proposta no modelo teórico hierarquizado (Figura 3.5).

A modelagem hierarquizada foi iniciada introduzindo-se, em bloco, as variáveis do nível distal que passaram pelo critério do teste de *log-rank* ($p < 0,20$). Aquelas que obtiveram um valor de p associado à estimativa de risco (*HR*) menor que 0,10 foram selecionadas para a etapa seguinte da modelagem.

Em seguida, as variáveis do nível intermediário foram incluídas em bloco no modelo do passo anterior, que continha apenas as variáveis do nível distal. As variáveis do nível intermediário que obtiveram um valor de p associado à estimativa de risco (*HR*) menor que 0,10 foram selecionadas para a etapa seguinte da modelagem.

Na terceira etapa da modelagem, as variáveis do nível proximal foram incluídas em bloco no modelo que já continha as demais variáveis dos níveis distal e intermediário, selecionadas nos passos anteriores. As variáveis do nível proximal que obtiveram um valor de p associado à estimativa de risco (*HR*) menor que 0,10 permaneceram no modelo final, junto das demais variáveis selecionadas nas etapas anteriores.

Ao final dos procedimentos de modelagem obteve-se um modelo cujos efeitos dos fatores proximais estão ajustados para os efeitos dos fatores dos níveis distal e intermediário.

Para avaliar a qualidade do modelo ajustado foi utilizada a medida global de qualidade do ajuste que é chamada de *função desvio* ou *deviance*, a medida de razão de verossimilhanças (R^2) e a probabilidade de concordância (M. Carvalho et al. 2011). A *deviance* também foi utilizada para comparar os modelos de sobrevida aninhados.

Valores ausentes foram detectados em algumas variáveis dos modelos finais. Para viabilizar a comparação dos modelos aninhados foram excluídos da base de dados os casos com valores ausentes nessas variáveis.

O pressuposto da proporcionalidade do risco, a forma funcional e a presença de *outliers* e de pontos alavanca foram avaliados por meio da análise dos resíduos de Shoenfeld e Escore.

Todos os procedimentos de análise foram executados no software livre R, versão 2.13 (R Development Core Team 2011) com o auxílio da biblioteca *survival* versão 2.13.2 (Therneau 2012).

3.4. Considerações éticas e financiamento

Por se tratar de um projeto de doutorado que foi desenvolvido na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/Fiocruz), que utilizou a base de dados identificada do Registro Hospitalar do Hospital do Câncer I (RHC/HCI) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), esse projeto de pesquisa foi aprovado nos comitês de ética das instituições envolvidas, sob os protocolos CAAE-012.0.007.031-11 e CAAE-0163.0.031.007-11.

A coleta dos dados complementares ao estudo de sobrevida foi financiada com recursos do Termo de Cooperação nº 54 (2010/2011), por meio de parceria entre o INCA e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) com a execução do projeto "*Seguimento ativo dos casos cadastrados nos Registros Hospitalares de Câncer (RHC): dados de seguimento atualizados e de qualidade*".

4. RESULTADOS

4.1. Primeiro artigo

Tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil de 1980 ao século 21: uma análise idade-período-coorte

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é a neoplasia mais frequente em termos de mortalidade e incidência no mundo. Estudos nacionais revelam que houve um aumento discreto da taxa de mortalidade entre os homens e um aumento expressivo entre as mulheres. O estudo da tendência temporal da mortalidade por câncer é um dos instrumentos disponíveis para a vigilância desta enfermidade. Sua análise auxilia no conhecimento do impacto das medidas preventivas e fornece elementos de decisão político-sanitária.

Objetivos: Descrever os padrões da tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil e identificar os efeitos dos fatores idade, período e coorte (APC) sobre as taxas.

Métodos: Foi realizado um estudo de série temporal utilizando dados secundários de base populacional. Taxas de mortalidade foram calculadas, por sexo, de 1980 a 2007. Modelos APC foram ajustados para identificar como idade, período e coorte influenciam as taxas.

Resultados: As taxas de mortalidade são mais elevadas entre os homens. As taxas específicas estão aumentando para homens maiores de 64 anos e mulheres de todas as idades. As taxas ajustadas cresceram mais entre as mulheres. O efeito idade revela um aumento do risco desde as idades mais precoces. O efeito coorte indica um menor risco para os homens nascidos desde 1950, e risco crescente para mulheres de todas as coortes.

Conclusões: Os resultados para gerações jovens indicam que as tendências atuais devem continuar. O efeito coorte entre mulheres sugere um aumento do risco. Estas tendências refletem as medidas de controle do tabaco adotadas desde 1986.

Palavras-Chave: Neoplasias pulmonares, Modelos logísticos, Mortalidade

Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis

Tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil de 1980 ao século 21: uma análise idade-período-coorte

Mirian Carvalho de Souza ¹
Ana Glória Godoi Vasconcelos ²
Oswaldo Gonçalves Cruz ³

¹ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.
² Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.
³ Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondence
M. C. Souza
Instituto Nacional de Câncer,
Rua Haddock Lobo 203,
apto. 707, Rio de Janeiro, RJ
20260-141, Brasil.
miriancs99@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to describe the pattern of trends in lung cancer mortality in Brazil and identify the effects of the factors age, period and cohort (APC) on mortality rates. A time series study was conducted using secondary population-based data. Lung cancer mortality rates by sex were calculated for the period 1980 to 2007. APC models were adjusted to identify the influence of age, period and cohort effects on rates. Lung cancer mortality rates are significantly higher among men. Specific rates for men over the age of 64 and for women of all ages are increasing. There was a greater increase of adjusted rates among women. With respect to the age effect, mortality risk increases with age starting with the earliest age groups. With regard to the cohort effect, there is a lesser risk of mortality among men born after 1950 and an increasing risk across all cohorts among women. The results regarding younger generations indicate that present trends are likely to continue. The cohort effect among women suggests an increasing trend in mortality rates, whereas a decrease in rates among men under the age of 65 suggests that this trend will continue. These trends reflect tobacco control measures adopted since 1986.

Lung Neoplasms; Logistic Models; Mortality

Introduction

Lung cancer is the most common type of neoplasm worldwide in terms of mortality and incidence ^{1,2}. The Brazilian National Cancer Institute (Instituto Nacional de Câncer – INCA) estimated that 27,630 new cases of lung cancer occurred in Brazil in 2010, making lung cancer the second and fourth most common type of cancer among men and women respectively (not including non-melanoma skin cancers) ³.

Studies of trends in lung cancer mortality in Brazil have revealed that the age-adjusted mortality rate among men increased from 10.6 to 13.1 deaths/100,000 between 1979 and 2004. During the same period, the increase was from 3.0 to 5.4 deaths/100,000 among women. Considering the relative variation, the increase in the age-adjusted mortality rate among women (80%) was much greater than among men (23.6%). Age-specific mortality rates are higher among men of all ages and increase with age in both sexes. A decline was detected in the age-specific mortality rate among men aged between 30 and 69 years, whereas an increasing trend was reported among men over the age of 69 and women over the age of 29 ^{4,5,6,7}.

In the United States, age-adjusted lung cancer mortality rates have declined among males and increased among females since 1995. This trend reflects historical differences in per capita cigarette consumption between genders: peak

consumption in women followed some twenty years later than in men ^{8,9}. In Canada, a decline in mortality rates has been observed among men since the 1980s. In contrast, cigarette consumption has increased among women since 1982, with a significant annual upward trend of 1.1% between 1998 and 2007. Tobacco use among men in this country began to decline in the 1960s and among women in the 1980s ¹⁰. In Argentina, age-adjusted rates have decreased moderately over the last three decades ¹¹. Given that lung cancer is mostly tobacco-related, these trends essentially reflect smoking habits of subsequent generations of men and women in various American countries ¹². In the United Kingdom, age-specific lung cancer mortality rates among men of all ages have been in decline since the 1980s. Among women, rates rose across all age groups over most of this period up to the late 1980s. Rates in women over the age of 75 continued to rise during the 1990s and into the 21st century. This trend reflects past smoking behavior in the United Kingdom: although men started to smoke earlier and more heavily than women, smoking cessation in males has resulted in a fall in lung cancer mortality rates ¹³.

The study of mortality by time trend analysis can be a useful instrument for lung cancer assessment. It provides a source of information to support policy decision-making, as well as serving as a tool to aid in the assessment of the impact of preventive measures already under implementation ¹⁴.

Time trends may reflect differences in population structure (such as age), access to health services and the quality of care. Mortality rates are also influenced by disease risk and protective factors, which may change over time and affect different population groups ¹⁴.

This study aims to describe the pattern of trends in lung cancer mortality rates in Brazil and identify the influence of age, period and cohort effects on these rates among men and women. For this purpose, an age-period-cohort (APC) model, which quantifies the effect of these three dimensions within a time trend analysis, was used.

Methods

Data source

Two data sources were used for the purposes of this study: the Mortality Information System and information on the resident population obtained from the Brazilian Institute for Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Es-

tatística – IBGE), both available at <http://www.datasus.gov.br>.

In this article, the term “lung cancer” is used to represent malignant neoplasm of the bronchi and lungs. The classification codes used under the International Classification of Diseases (ICD) was revised between 1980 and 2007. The classification codes for this neoplasm from the ICD-9, used until 1996, were 162.2 to 162.5, 162.8 and 162.9. In the ICD-10 the classification code for this neoplasm changed to C34.

For each year, tables with number of deaths per population by sex and age group were generated using TabWin, a tabulation software available at <http://www.datasus.gov.br>.

Data analysis

Crude, specific and age-adjusted mortality rates per 100,000 men and women were calculated for each year between 1980 and 2007. Specific rates were calculated for age groups using five-year intervals starting at the age of 35. Mortality rates were adjusted based on the world standard population for global comparisons as proposed by Segi et al. ¹⁵ and modified by Doll et al. ¹⁶. To build the APC regression models, number of deaths and population at risk were grouped into five-year intervals according to age at death (from age 35 to 39 years through to age 80 years and over) and year of death (from 1980 to 1984 through to 2000 to 2004). Since there was no available data to complete the 2005-2009 interval, the last year included in the APC model was 2004.

To compare crude mortality rates, it is necessary to consider the extent to which differences are influenced by age structure (age). When age-specific mortality rates are studied over a given time period, they reflect a mixture of effects related to the year of death (period) and birth (cohort). APC models were developed in order to quantify the contribution of these phenomena and distinguish the influence of these three variables on time trends within the rates.

It is important to understand the concept of age, period and cohort effects in order to identify the demographic components of mortality changes over time. Age is the most important source of variation because the risk of death increases with the biological aging process and the age pattern of mortality displays quite regular changes over time ¹⁷.

The period effect assumes that a series of environmental factors, such as wars, economic crises, famine and pandemics influence the whole population exposed to these events. Period effects can also arise from public health endeavors and technological advances deployed in the

health field, leading to lower mortality rates at all ages. In addition to these factors, changes in the ICD can also affect mortality rates¹⁷.

Cohort effects can occur when individuals born in the same period have similar characteristics, which can influence their morbidity and mortality risk. Early-life exposures have an important effect on susceptibility to certain diseases and mortality in adult life. This is therefore a relevant factor to be taken into account when analyzing chronic diseases and cancers where one of the main causes of the disease is long-term exposure to carcinogenic agents¹⁷.

In this study, in order to provide an overview of the magnitude of lung cancer mortality rates and their time trends, APC models were adjusted using the Epi 1.1.12 library¹⁸ of the statistical package R, version 2.9 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>).

The APC model is a descriptive tool that uses a tabulated data base in which deaths and at-risk populations are recorded by age group over a given time period. The effects of age, period and cohort are modeled as categorical variables, generating a large number of parameters to be estimated. To limit the parameters to a reasonable number and obtain appropriate curves for the estimated effects, ages are grouped into five-year intervals. Since cancer is a rare disease, the use of intervals helps to improve data stability¹⁹.

The model for tabulated data can be written in the form of a log-linear regression as:

$$\log(r_{ijk}) = \log\left(\frac{d_{ijk}}{n_{ijk}}\right) = \tau + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k,$$

where r_{ijk} denotes the mortality rate expected in the age i , period j and cohort k cell; d_{ijk} denotes the expected number of deaths which is assumed to be a Poisson distribution; n_{ijk} denotes the population at risk of death (the $\log(n_{ijk})$ corresponds to the *offset* term, or the log-linear adjustment term for contingency tables); τ represents the intercept or mean adjusted rate; α_i represents the i^{th} row age effect for $i = 1, \dots, \alpha$ age groups; β_j represents the j^{th} column period effect for $j = 1, \dots, p$ periods; and γ_k represents the k^{th} diagonal cohort effect for $k = 1, \dots, (\alpha + p - 1)$ cohorts¹⁷.

The main difficulty with adjusting a model involving these three factors is the linear relationship between age, period and cohort. Any model that includes these three variables on a linear scale will be constrained because the birth cohort corresponds to the difference between year of death and age at death, leading to a condition known as the “non-identifiability problem”¹⁷.

There is no consensus as to the best methodology for solving this problem^{19,20}. One possibil-

ity is to employ a reduced model, using only the age and period factors,

$$\log(r_{ij}) = \log\left(\frac{d_{ij}}{n_{ij}}\right) = \tau + \alpha_i + \beta_j$$
¹⁷.

Given that the cohort effect can be interpreted as a special case of the interaction between two categorical variables, the equation above satisfies the assumption that there is no interaction²¹. Any violation of that assumption can be detected from graphs presenting the age-specific mortality rate by period. Lack of parallelism between the curves suggests the presence of the cohort effect²². This study used weighted parameterization, as proposed by Holford²⁰, as an alternative solution to the “non-identifiability problem”.

Given that lung cancer is a chronic, non-communicable disease, rate is assumed in this model to be constant within each of the given age and period categories. Individuals are also assumed to be independent cases and, consequently, contributions to different cells in the data base are also independent. Accordingly, the APC models for rates can be adjusted using Poisson Regression for event counts. This methodology permits the use of an *offset* term $\log(n_{ijk})$, which compensates for population fluctuations in order to adjust the mean rate¹⁹.

The age-specific log-rates are parameters in the model and can be used directly with their estimated standard errors to form confidence intervals for the log-rates¹⁹. The computer program Epi 1.1.12¹⁸ provided interval estimates of the parameters that were calculated based on the equation $95\%CI = \text{point estimate} \pm 1.96 * \text{standard error}$.

Age-period-cohort, age-cohort, cohort, age-period, age and period models were developed separately for men and women and in sequence.

The adjusted effects were evaluated by the likelihood ratio test, which compares the nested models’ goodness-of-fit by evaluating the deviance and degrees of freedom¹⁴. In addition, the Akaike Information Criterion (AIC) was used to compare the non-nested models.

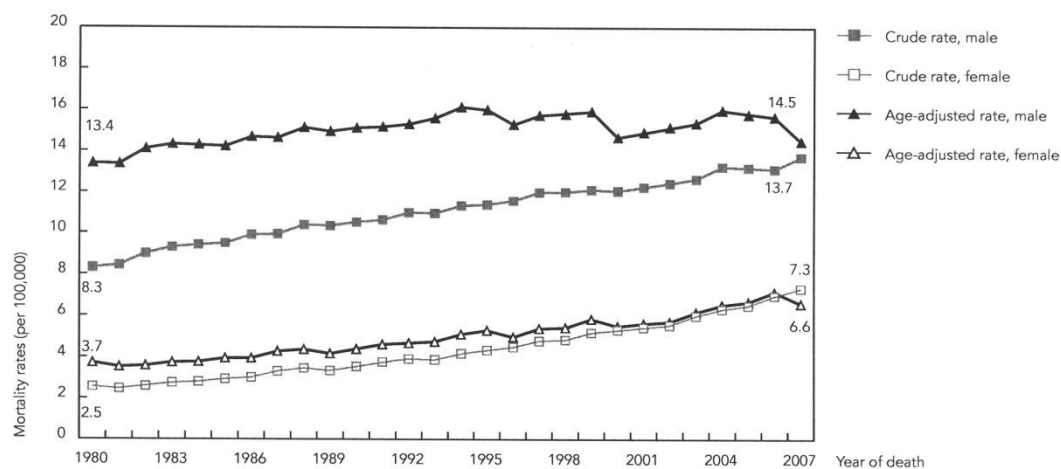
Results

In 2007, crude lung cancer mortality rates were 13.7 and 7.3 deaths/100,000 among men and women, respectively.

In absolute terms, mortality rates (both crude and age-adjusted) among men and women were observed to differ in magnitude in all periods (Figure 1). Lung cancer mortality among men was higher than among women. For the period 1980 to 2007, the sex ratio (men/women) of the

Figure 1

Crude and age-adjusted lung cancer mortality rates, by sex. Brazil, 1980-2007.



age-adjusted lung cancer mortality rates decreased from 3.6:1 to 2.2:1. Over the same period, considering the relative variation, the increase in age-adjusted rates was greater among females (78.4%) than among males (8.2%).

The age-specific lung cancer mortality rates for age groups up to 35 years were less than 1 death/100,000 and were therefore not included in the analysis.

Lung cancer specific mortality rates increase with age, regardless of birth cohort, and rates are much higher among men than among women (Figure 2).

The period effect observed is different for men and women. In Figure 3, age-specific mortality rates among men can be seen to decline slightly up to 64 years of age, while among women a steady increase is observed after 40 years of age. With regard to men, it can be seen that the assumption that there is no interaction between age and period is not confirmed. Among men, the curves for older age groups are overlaid, indicating that the use of reduced models is inappropriate.

Analysis of the cohort dimensions revealed a considerable increase in mortality rates among women as compared to men across all cohorts (Figure 4). Among men, the increase was observed only in age groups over 64 years of age.

For both sexes, the model that considers only age is the single-factor model that produces the best fit or lowest AIC ($AIC_{age:female} = 2,716$; $AIC_{age:male} = 2,186$), in comparison to the models comprised of period ($AIC_{period:female} = 79,520$; $AIC_{period:male} = 262,100$) and cohort ($AIC_{cohort:female} = 2,976$; $AIC_{cohort:male} = 12,330$).

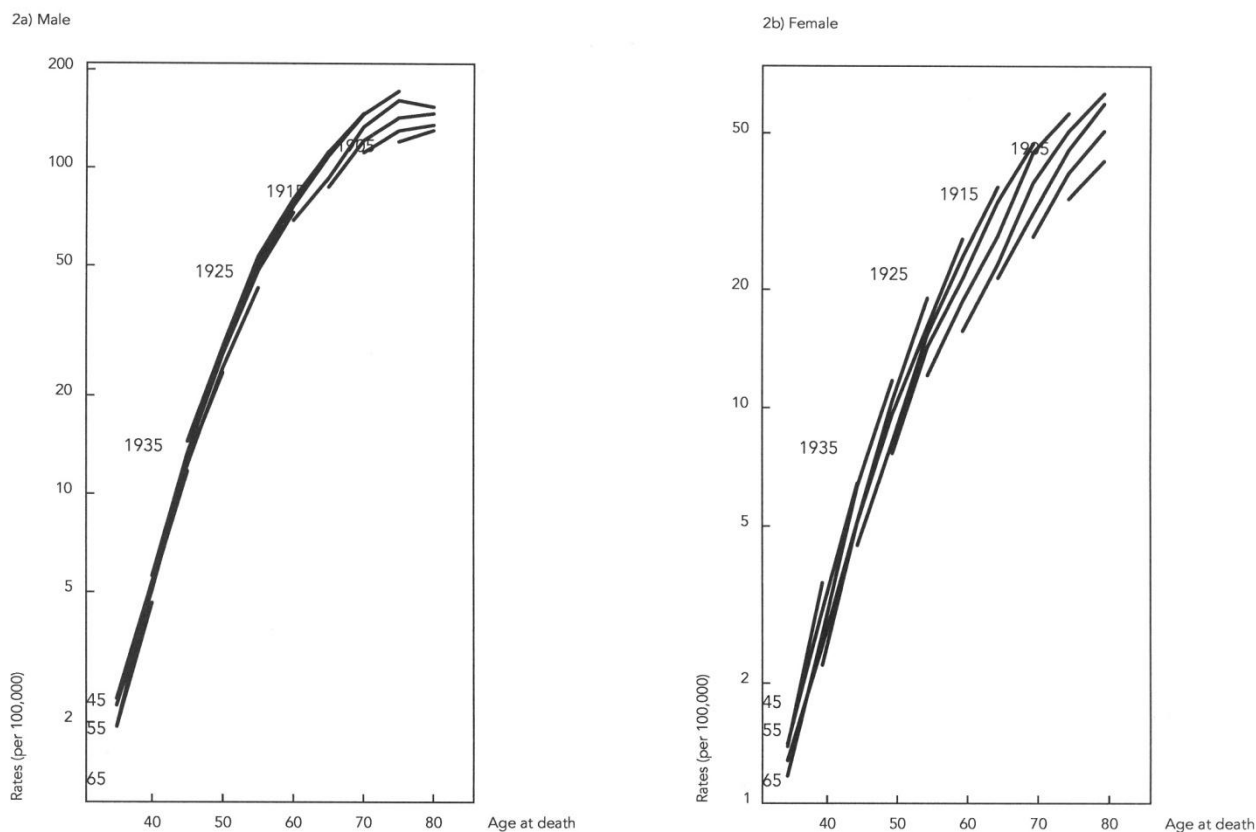
With respect to the two-factor models, the age-cohort model produced the best fit for both sexes ($AIC_{age-cohort:female} = 567$; $AIC_{age-cohort:male} = 670$), but among men it yielded more gain in goodness of fit than the age-period model, as can be seen from the difference between the respective AICs ($AIC_{age-period:female} = 590$; $AIC_{age-period:male} = 1,870$).

As the cohort effect corresponds to the interaction between period and age, it would not be appropriate to present models that include the cohort effect but exclude the other two factors. For both sexes, the full model offers greatest explanatory power regarding time trends in lung-cancer mortality in Brazil for the period 1980 to 2004 ($AIC_{age-period-cohort:female} = 565$; $AIC_{age-period-cohort:male} = 660$).

It should be noted that among women the age-period model yields quite satisfactory results. The difference between the residual deviance in this model and the full model is small when the same situation is compared for men

Figure 2

Specific lung cancer mortality rates by age at death and birth cohort, males and females. Brazil, 1980-2004.



(Δ Deviance_{female} = -33; Δ Deviance_{male} = -1,219). However, a detailed analysis of the relative risks associated with all cohorts shows statistical significance and therefore the results from the full model for both sexes are presented.

Figure 5 integrates the plots of the point estimates for the effects on lung cancer mortality of the three factors studied for the period 1980 to 2004. The age effect can be interpreted in terms of rates per 100,000 population and is adjusted for the period and cohort effects. This estimate shows a rising trend in the occurrence of the disease among both sexes, with a smaller rise among women than among men. This difference is statistically significant for all ages.

The cohort effect curves (on the log-relative risk scale) are different for men and women. Among men, a slight increase in risk of lung cancer mortality is observed for successive genera-

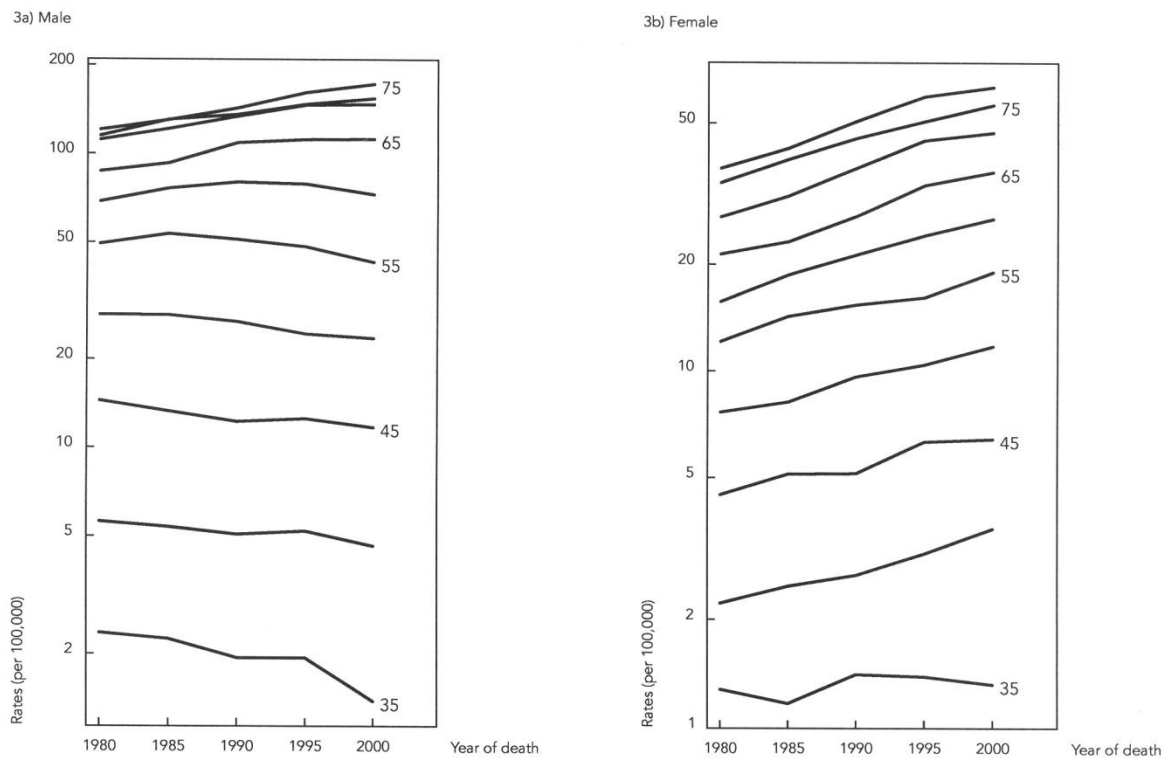
tions born in the period 1923 to 1942. The greatest relative risk is attributed to the generations born between 1928 and 1933 (RR = 1.15; 95%CI: 1.14-1.16). The cohort effect is statistically significant for all categories, except for those born between 1945 and 1949 (RR = 0.99; 95%CI: 0.97-1.02).

The cohort effect is statistically significant for all categories among women, with increases from RR = 0.54; (95%CI: 0.51-0.57) in 1895 to RR = 2.57; (95%CI: 2.34-2.82) in 1967. The cohort effect continues to increase among women.

The period effect, adjusted for age and cohort effects, is approximately one for both sexes, indicating that it has little influence on time trends in lung-cancer mortality. However, this effect should be taken into consideration because the cohort effect also represents an interaction between age and period.

Figure 3

Specific lung cancer mortality rates by year of death and age at death, males and females. Brazil, 1980-2004.



Discussion

The analysis of time trends in mortality has a long history in public health and is important because it can predict future trends²⁰. Mortality rate is commonly used in evaluating cancer time trends¹⁴.

The results of this study indicate that lung cancer mortality rates were significantly higher among men than among women for the period 1980 to 2007. Age-specific rates decreased among men up to 64 years of age, but increased among men aged 65 years and over and among women across all age groups. Age-adjusted rates increased among both sexes, with a greater increase among women. Data from surveys of Brazilian children show that, although tobacco use is declining, girls in some cities smoke more than boys²³.

The epidemiologic model to assess tobacco use establishes that current tobacco-related mor-

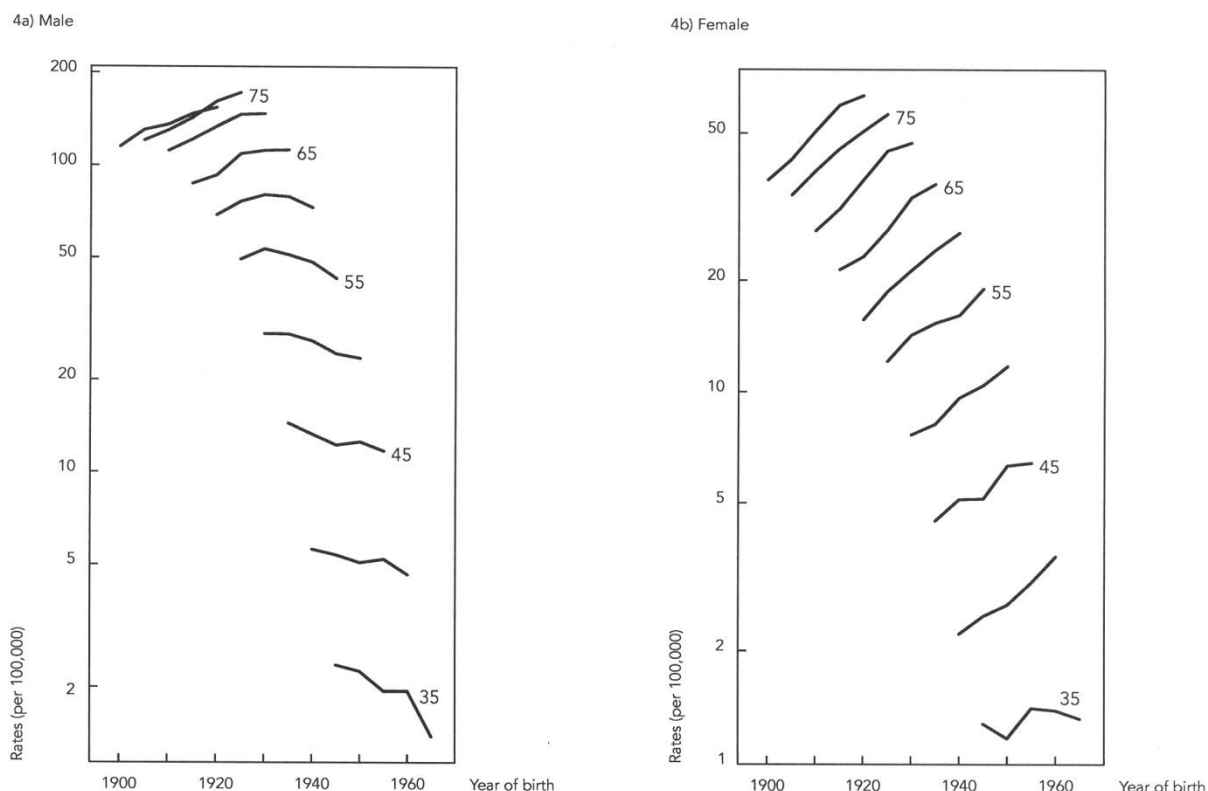
tality is influenced by the prevalence of smokers in the past^{12,24}.

Tobacco use in Brazil increased during the 1950s and 1960s, peaking in 1970. Since most people begin to smoke in their teens and lung cancer has a long latency period, the declining age-specific mortality rate among young men is believed to be a result of a history of national level interventions to reduce the prevalence of tobacco use in the country^{25,26}.

National studies indicate that smoking prevalence has diminished among both sexes, but that this trend is stronger among men. Data on smoking prevalence in Brazil, first obtained in 1989, showed that 43.3% of men and 27% of women aged 18 years or over smoked²⁷. In 2003, another national survey showed that 27.1% of adult males and 18.4% of adult females smoked²⁷. A more recent study carried out in 2008 indicates that 18.9% of men and 11.5% of women aged 15 years or over smoked on a daily basis²⁸.

Figure 4

Specific lung cancer mortality rates by birth cohort and age at death, males and females. Brazil, 1980-2004.



The increasing trend in age-adjusted lung cancer mortality rates among women observed by this study is similar to findings of other studies carried out in Brazil and worldwide^{4,6,7,8,13,17,29}; probably reflecting the fact that peak prevalence of smoking among women occurred some years after than in men^{12,27}.

The findings of this study are similar to those regarding the age effect on lung cancer mortality rates discovered by Yang¹⁷. Mortality risk increases rapidly with age.

Period effects generally result from changes in factors that have a simultaneous influence on mortality rates for all individuals. With respect to lung cancer, the period effect recorded by this study is small in comparison to the age and cohort effects¹⁷.

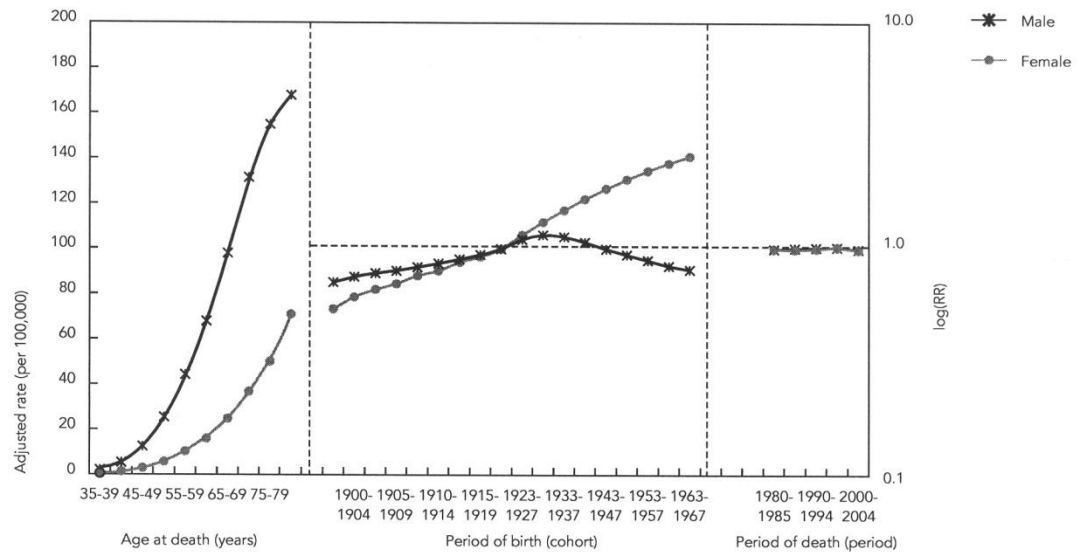
The presence of period and cohort effects has been reported in some articles on trends in lung cancer mortality rates. However, inconsistencies in the pattern of results do not allow us

to draw conclusive inferences about the role of such effects. For example, a monotonic increase was found among Belgian women, while in the United States the same effect produced an inverted U curve³⁰. In England and Wales, period effects were not observed when cohort effects were considered in APC models of lung cancer mortality³¹. The latter finding is similar to those described in this paper. Trends in mortality rates can also be influenced by changes in diagnostic and treatment protocols over time. However, in relation to lung cancer, the advances in these parameters during the study period presented a limited influence on mortality rates.

Studies of trends in lung cancer mortality indicate significant effects related to the birth cohort^{14,17,29}. Cohort-associated risk generally relates to patterns of tobacco use from one generation to the next^{24,29,32}. The results of this study are in agreement with such findings. The increase in mortality among women born after 1925

Figure 5

Results of the fitted APC-model. Brazil, 1980-2004.



occurred in parallel with increasing tobacco use in women from these generations.

With regard to the cohort effect, the results of this study indicate that this effect among men born after 1950 is due primarily to the influence of lung cancer among young adults, reflecting patterns of tobacco use in this group. These findings are similar to those reported by other authors^{17,29,33}.

The results of the cohort effect among women suggest that smoking behavior began to change after World War II, period in which women acquired habits commonly associated with men.

The analyses of APC models refer essentially to two time parameters (age and period) and the difference between these parameters in the model. The solution adopted here to solve the “non-identifiability problem” tends to give greater weight to the cohort effect than to the period effect. Preponderance is relatively satisfactory, given that more recent generations have a better knowledge of the etiological factors that contribute to lung cancer so allowing for changes in trends. The solution is appropriate for the case of lung cancer because there were no significant advances in diagnostic techniques, screening programs or treatment during the period studied that could have led to a substantial change

in mortality rates^{29,32}. On the other hand, effects associated with cohorts reflect processes of exposure to risk factors across the life-course¹⁷.

The results of this study suggest that the most influential factors for both sexes are age and birth cohort. In addition, based on the descriptive analysis, this is not a model artifact.

Limitations

Few studies exist that use APC models to analyze lung cancer mortality. Yang¹⁷ describes this model as limited and still under development, with varying results depending on the assumptions made when building the model. Methodological discussions on model specifications and “non-identifiability problems” are contained in papers published over the last five years^{17,19,20}.

Using Poisson distribution in the regression models imposes the condition that the mean and the variance of the distribution of the phenomenon under study must be equal. This condition is often not met, as in this study, where the mean is smaller than the variance, resulting in a phenomenon known as over-dispersion. The negative binomial regression model is a flexible alternative to the Poisson regression because it incorporates

a new parameter that provides a control for overdispersion of the response variable. This model was adjusted, but the results were no different from those observed in the Poisson model.

Smoking prevalence is an important factor influencing lung cancer mortality rates. A limitation of this study is that this characteristic was not included in the model due to the lack of availability of annual data in Brazil. Given the consistent reduction in smoking prevalence in recent years, it is possible that a reduction in lung cancer mortality rates would be observed (even among women) if this information were included in the APC model.

Conclusions

In summary, the data regarding most recent generations indicates that present trends in age-adjusted lung cancer mortality rates should con-

tinue for some years to come. The cohort effect observed among women born after 1925 suggests an increase in mortality associated with greater smoking prevalence among women in these cohorts. In contrast, reductions in tobacco use and mortality among younger men suggest that the trend that began with the population born after 1950 will continue as tobacco use diminishes in this group. These trends should be seen as a result of tobacco control measures and actions developed by governmental and non-governmental organizations and civil society over the last 19 years in Brazil^{27,28}. One of the current challenges facing the Brazilian National Tobacco Control Program is to understand smokers' characteristics in order to develop even more effective strategies to halt tobacco use.

Resumo

Os objetivos deste artigo foram descrever os padrões da tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil e identificar os efeitos dos fatores idade, período e coorte (APC) sobre as taxas. Foi realizado um estudo de série temporal utilizando dados secundários de base populacional. Taxas de mortalidade foram calculadas, por sexo, de 1980 a 2007. Modelos APC foram ajustados para identificar como idade, período e coorte influenciam as taxas. As taxas de mortalidade são mais elevadas entre os homens. As taxas específicas estão aumentando para homens maiores de 64 anos e mulheres de todas as idades. As taxas ajustadas cresceram mais entre as mulheres. O efeito idade revela um aumento do risco desde as idades mais precoces. O efeito coorte indica um menor risco para os homens nascidos desde 1950, e risco crescente para mulheres de todas as coortes. Os resultados para gerações jovens indicam que as tendências atuais devem continuar. O efeito coorte entre mulheres sugere um aumento do risco. Estas tendências refletem as medidas de controle do tabaco adotadas desde 1986.

Neoplasias Pulmonares; Modelos Logísticos; Mortalidade

Contributors

M. C. Souza was responsible for the conceptualization of the study, data analysis and coordinated the drafting of this manuscript. A. G. G. Vasconcelos contributed to the interpretation of findings and drafting of this manuscript. O. G. Cruz participated in data analysis, interpretation of findings and drafting of this manuscript.

Acknowledgments

We are grateful to Ana Lucia Mendonça for her assistance in translating this article.

References

1. World Health Organization. Cancer: key facts. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> (accessed on 10/Aug/2010).
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8:S4-66.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2009.
4. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011; 377:1949-61.
5. Boing AF, Rossi TF. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. *J Bras Pneumol* 2007; 33:544-51.
6. Malta DC, Moura L, Souza MFM, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. *J Bras Pneumol* 2007; 33:536-43.
7. Mendonça GAS, Noronha CP, Santos MO, Oliveira JFP. Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11:411-9.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-49.
9. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005: featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1672-94.
10. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. Canadian cancer statistics 2011. Toronto: Canadian Cancer Society; 2011.
11. Muñoz SE, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Levi F. Trends in cancer mortality in Argentina, 1966-91. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:37-44.
12. Schultz H. Tobacco or health: a global status report. *Ann Saudi Med* 1998; 18:195.
13. Cancer Research UK. Lung cancer – UK mortality statistics. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/mortality/> (accessed on 18/Jul/2011).
14. González Diego P, Jiménez Buñuales MT, Viñes JJ. Effect of birth cohort, period of diagnosis and age on cancer incidence in Navarra, 1973-1997. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28:389-402.
15. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, Narai Y, Sasajima K. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med* 1960; 72:91-103.
16. Doll R, Waterhouse J, Payne P. Cancer incidence in five continents: a technical report. Berlin: International Agency for Research on Cancer; 1966.
17. Yang Y. Trends in U.S. adult chronic disease mortality, 1960-1999: age, period, and cohort variations. *Demography* 2008; 45:387-416.
18. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: a package for statistical analysis in epidemiology. <http://CRAN.R-project.org/package=Epi> (accessed on 25/Jul/2010).
19. Carstensen B. Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med* 2007; 26:3018-45.
20. Holford TR. Approaches to fitting age-period-cohort models with unequal intervals. *Stat Med* 2006; 25:977-93.
21. Mason WM, Fienberg SE, editors. Cohort analysis in social research: beyond the identification problem. New York: Springer-Verlag; 1985.
22. Kupper LL, Janis JM, Karmous A, Greenberg BG. Statistical age-period-cohort analysis: a review and critique. *J Chronic Dis* 1985; 38:811-30.
23. Instituto Nacional de Câncer. Vigescola – Vigilância de tabagismo em escolares: dados e fatos de 17 cidades brasileiras. <http://www.inca.gov.br/vigescola/docs/vigescolafim1.pdf> (accessed on 10/Aug/2010).
24. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362:847-52.
25. Malta DC, Moura EC, Silva SA, Oliveira PPV, Costae-Silva VL. Prevalência do tabagismo em adultos residentes nas capitais dos estados e no Distrito Federal, Brasil, 2008. *J Bras Pneumol* 2010; 36:75-83.
26. Figueiredo VC. Um panorama do tabagismo em 16 capitais brasileiras e Distrito Federal: tendências e heterogeneidades [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007.
27. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ* 2007; 85:527-34.
28. Instituto Nacional de Câncer. Global adults tobacco survey Brazil 2008. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2010.
29. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E. Age-period-cohort analysis of lung cancer mortality rates in Andalusia, 1975-2004. *Lung Cancer* 2007; 57:261-5.
30. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age-period and age-cohort models. *Stat Med* 1987; 6:449-67.
31. Gardner MJ, Osmond C. Interpretation of time trends in disease rates in the presence of generation effects. *Stat Med* 1984; 3:113-30.
32. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:277-83.
33. Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Rodríguez-Salgado N. Tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980-2000. *Rev Panam Salud Pública* 2005; 17:254-62.

Submitted on 08/May/2011

Final version resubmitted on 17/Aug/2011

Approved on 13/Sep/2011

4.2. Segundo artigo²

Perfil dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no Instituto Nacional de Câncer, segundo condição tabagística, 2000 a 2007

Profile of patients of the National Cancer Institute with lung cancer, by smoking status, from 2000 to 2007

Autores:

Mirian Carvalho de Souza^{1,2}, Ana Glória Godoi Vasconcelos³, Marise Souto Rebelo², Paulo Antonio de Paiva Rebelo², Oswaldo Gonçalves Cruz⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP). Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

² Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

³ Departamento de Métodos Quantitativos em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP). Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

⁴ Programa de Computação Científica. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Endereço para correspondência:

Rua Haddock Lobo, 203 ap707 – Tijuca

Rio de Janeiro – RJ – CEP: 20260-141

e-mail: miriancs@inca.gov.br

² Esse artigo está em processo de avaliação na *Revista Brasileira de Epidemiologia* desde fevereiro de 2012.

RESUMO

Introdução: O consumo de tabaco está diretamente relacionado à incidência futura de câncer de pulmão⁽⁷⁾. No Brasil foi observada uma tendência de crescimento da taxa de mortalidade ajustada por idade, para esta enfermidade nos últimos anos⁽⁴⁾.

Objetivo: Descrever o perfil dos pacientes com câncer de pulmão diagnosticados e atendidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Rio de Janeiro, Brasil, entre 2000 e 2007 segundo condição tabagística.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional, utilizando-se dados do Registro Hospitalar de Câncer do INCA. Para avaliar se as diferenças observadas entre as categorias das variáveis sociodemográficas, de caracterização do tumor e da assistência — para fumantes e não fumantes — são estatisticamente significativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado. A Análise de Correspondência Múltipla foi utilizada para identificar as características predominantes dos fumantes e não fumantes.

Resultados: Observou-se um predomínio de pacientes fumantes (90,5% dos 1.131 incluídos no estudo). As duas primeiras dimensões da análise de correspondência múltipla explicaram 72,8% da variabilidade dos dados. Quatro grupos de pacientes foram identificados: fumantes, não fumantes, tumores de pequenas células e tumores em estádios iniciais.

Conclusões: O estímulo à cessação do tabagismo deve ser realizado de forma disseminada na população para que novos casos de câncer de pulmão sejam evitados. Destaca-se o Grupo Tumores em Estádios Iniciais, que tem maiores chances de cura.

Palavras-Chave: Neoplasias pulmonares, Análise multivariada, Análise de correspondência múltipla, Registros eletrônicos de saúde, Registro hospitalar de câncer, Tabagismo

ABSTRACT

Introduction: Tobacco use is directly related to the future incidence of lung cancer⁽⁷⁾. In Brazil was observed an increasing trend in age-adjusted lung cancer mortality rates in recent years⁽⁴⁾.

Aim: To describe the profile of patients with lung cancer diagnosed and treated at the National Cancer Institute (INCA) in Rio de Janeiro, Brazil, between 2000 and 2007 by smoking status.

Methods: An observational study was conducted using the INCA's database from the hospital-based cancer registry. To assess whether the observed differences between the categories of socio-demographic variables, characterization of the tumor and assistance — to smokers and nonsmokers — are statistically significant a chi-square test was used. A Multiple Correspondence Analysis was carried out to identify the main characteristics of smokers and nonsmokers.

Results: There was a prevalence of smokers (90.5% of 1131 included in the study). The first two dimensions of multivariate analysis explained 72.8% of data variability. Four groups of patients were identified as smokers, nonsmokers, small cell tumors and tumors at early stages.

Conclusions: Encouraging smoking cessation should be made in the population to avoid new cases of lung cancer. Noteworthy is the Group Tumors at Early Stages, which has a greater chance of cure.

Key-words: Lung Neoplasms, Multivariate Analysis, Multiple correspondence analysis, Electronic Health Records, Hospital-based cancer registry, Smoking.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Apesar de ser uma doença praticamente desconhecida e rara no início do século XX, com o passar dos anos o câncer de pulmão se tornou muito frequente⁽¹⁾. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estimou a ocorrência de 1,61 milhão de casos novos de câncer de pulmão em 2008, representando 12,7% de todos os casos incidentes no mundo. Esta topografia também foi a causa mais frequente de morte por câncer, no mundo, com 1,38 milhão de óbitos o que equivale a 18,2% do total de mortes por câncer⁽²⁾.

Na América do Norte, na Ásia Oriental e em praticamente todos os países da Europa o câncer de pulmão se apresenta como a causa mais comum de morte, por câncer, no sexo masculino⁽¹⁾. Entre as mulheres as taxas de incidência e mortalidade geralmente são mais baixas, mas, o câncer de pulmão em 2008 era o quarto mais frequente entre os casos novos e a segunda causa de óbito⁽²⁾.

No Brasil as taxas de mortalidade, ajustadas por idade, em decorrência do câncer de pulmão aumentaram entre 1980 e 2007^(3,4). Para 2012 o Ministério da Saúde estimou uma incidência absoluta de 27.310 casos de câncer de pulmão no Brasil. Em termos de taxas de incidência, a neoplasia maligna de pulmão é a segunda mais frequente para os homens (18/100.000) e a quinta entre as mulheres (10/100.000). Os estados das regiões Sul e Sudeste do Brasil, conhecidos pelo elevado índice de urbanização e pela alta prevalência de tabagismo, concentram as maiores taxas de incidência⁽⁵⁾.

Os padrões geográficos e temporais da incidência de câncer de pulmão são em grande medida, determinados pelo consumo de tabaco. O aumento no consumo de tabaco está diretamente relacionado (20 a 30 anos mais tarde) a um acréscimo na incidência de câncer de pulmão, da mesma forma, uma diminuição do consumo leva a uma diminuição na incidência futura. No Brasil, 82% dos óbitos por câncer de pulmão em homens são atribuídos ao tabagismo, em mulheres esta medida é de 41%⁽⁶⁾. Em indivíduos que pararam de fumar, o risco de desenvolver câncer de pulmão cai gradualmente durante 15 anos e permanece cerca de duas vezes maior que o daqueles que nunca fumaram⁽⁷⁾.

Embora a maioria dos casos de câncer de pulmão seja atribuída ao tabagismo, esta neoplasia, entre aqueles que nunca fumaram, também é um problema importante. Não há evidências epidemiológicas de aumento da incidência de câncer de pulmão em não fumantes, mas a proporção de não fumantes entre os que adoecem por esta enfermidade está

umentando, especialmente em populações asiáticas. Algumas explicações para esse fato são: melhor registro da informação sobre o tabagismo, especialmente após a chegada dos inibidores de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR); aumento da esperança de vida e, portanto, um período de exposição ao risco de adoecer maior; e melhoria no diagnóstico de tumores previamente classificados como carcinoma de origem desconhecida^(8,9).

Nos últimos anos a etiologia do câncer de pulmão em não fumantes começou a ser mais bem definida em termos de fatores de risco genéticos e vias moleculares da carcinogênese. Sabe-se que esta enfermidade ocorre com mais frequência entre mulheres e o tipo histológico predominante é o adenocarcinoma. Uma abordagem molecular revelou que há diferenças importantes entre o câncer de pulmão nos fumantes e nos não fumantes^(8,9).

O objetivo deste artigo é descrever as relações conjuntas entre o tabagismo e as demais variáveis relacionadas ao adoecimento por câncer de pulmão, entre os pacientes com esta enfermidade, matriculados no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) entre 2000 e 2007. A caracterização dos indivíduos, que adoecem por câncer de pulmão, pode auxiliar no esclarecimento de lacunas sobre os fatores que levaram à ocorrência desta enfermidade.

METODOLOGIA

Esse estudo faz parte de um projeto de pesquisa aprovado nos comitês de ética em pesquisa do INCA e da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca e está registrado sob os protocolos CAAE-012.0.007.0315-11 e CAAE-0163.0.031.0075-11 no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa. Os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Fonte de dados e População de estudo

Os dados apresentados neste trabalho foram extraídos da base de dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer I (RHC/HCI) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) por meio do SisRHC, ferramenta de gestão do banco de dados informatizado para Registros Hospitalares de Câncer desenvolvido pelo INCA.

Os casos selecionados para participar do estudo são aqueles com neoplasia maligna primária de brônquios e pulmão, diagnosticados e atendidos no Hospital do Câncer I, do INCA, entre 2000 e 2007. O termo “câncer de pulmão” foi utilizado para representar as neoplasias malignas de brônquios e pulmões, cuja topografia e morfologia foram classificadas

segundo a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O/3)⁽¹⁰⁾. Foram considerados fumantes aqueles que, em algum momento da vida, fumaram, ou seja, fumantes na data do diagnóstico e ex-fumantes. Os não fumantes são aqueles que refeririam que nunca fumaram.

Foram considerados elegíveis para participar deste estudo pacientes maiores de 29 anos, que chegaram ao INCA sem tratamento prévio, que tiveram o diagnóstico da doença confirmado por meio de exame histológico que especificou a morfologia do tumor.

Os dados foram analisados em etapas comparando-se os pacientes fumantes e os não fumantes segundo as variáveis que caracterizavam: *a*) o perfil sócio-demográfico e de fatores de risco (sexo, faixa etária, escolaridade, situação conjugal, histórico familiar de câncer e etilismo); *b*) o tumor (localização primária detalhada, tipo histológico e estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico segundo o TNM-6⁽¹¹⁾); e *c*) os tratamentos utilizados (tratamento recebido e estado da doença ao final do primeiro tratamento).

Os pacientes que não tinham informações completas para todas as variáveis incluídas na análise foram excluídos da base de dados.

Na primeira etapa foram descritas as características estudadas segundo a condição tabagística do paciente. Para avaliar se as diferenças observadas, entre fumantes e não fumantes foram estatisticamente significativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado (χ^2) considerando o nível de significância de 5%.

Na segunda etapa, as relações entre as características estudadas e o tabagismo, foram avaliadas com o uso da ferramenta estatística conhecida como Análise de Correspondência Múltipla, seguida de um dendograma para auxiliar na visualização das similaridades. Nesta etapa foram utilizadas somente as variáveis que apresentaram resultado do teste Qui-Quadrado com valor de *p* inferior a 0,20.

Análise de Correspondência Múltipla

Quando há necessidade de se estudar simultaneamente as relações entre um grande número de variáveis, ferramentas de análise multivariada, como a análise de correspondência múltipla, podem ser utilizadas, pois estas técnicas viabilizam a representação, de modo sintético, de grandes conjuntos de dados. A análise de correspondência é uma técnica estatística de caráter exploratório e descritivo, utilizada para análise de dados organizados em tabelas de contingência, com propósito de verificar associações ou similaridades entre variáveis qualitativas ou variáveis quantitativas categorizadas sem uma distribuição probabilística definida *a priori*^(12,13).

A representação gráfica dos resultados obtidos por meio da análise de correspondência possibilita visualizar a distribuição conjunta das características estudadas, que podem ser interpretadas, de forma subjetiva, como similaridades. Cada categoria, de cada variável, é representada por um ponto, e as distâncias entre os pontos representam as relações entre as categorias das variáveis^(13,14).

Para realizar a análise de correspondência múltipla partiu-se de uma matriz ($n \times p$) em que cada linha (n) correspondia a um paciente e cada coluna (p) a uma característica estudada. Cada paciente apresenta um perfil pi , $i=1, \dots, n$ definido por suas características; da mesma forma, para cada variável pode ser extraído um perfil pj , $j=1, \dots, p$ em função das respostas dos pacientes⁽¹²⁾.

Pensando-se a matriz ($n \times p$) como um conjunto de n pontos em um espaço de dimensão p , o centro de gravidade da massa de dados corresponde ao valor médio de todos os perfis, e pode ser denominado como *valor esperado do perfil*. As distâncias entre cada ponto e o centro de gravidade são distâncias entre valores observados e esperados que, por esta razão, são chamadas de *distâncias Qui-Quadrado*^(12,15).

A média das distâncias Qui-Quadrado corresponde a uma medida de similaridade denominada *Inércia*, que assume o valor 0 (zero) quando todos os pontos da matriz de dados se sobrepõem ao centro de gravidade. A inércia total pode ser decomposta em inércias relativas a cada uma das dimensões avaliadas^(15,16).

A raiz quadrada da inércia corresponde a uma medida denominada *Autovalor*, que sugere quanto da variabilidade total dos dados está sendo explicada por aquela dimensão⁽¹⁵⁾.

A análise da contribuição absoluta de cada categoria, obtida a partir da inércia, juntamente com a observação da posição dos pontos no gráfico da análise de correspondência, permite a caracterização conceitual dos eixos do gráfico, também conhecidos por *dimensões*. Já a contribuição relativa de uma categoria mede o quanto da variabilidade desta categoria está sendo explicada na dimensão analisada⁽¹⁴⁾.

No presente estudo, é esperado que a representação gráfica das dimensões apresente áreas de grupamentos das categorias das variáveis incluídas na análise em torno das categorias de tabagismo, para que possamos identificar as características predominantes dos pacientes fumantes e não fumantes.

Com objetivo de complementar a interpretação dos resultados da análise de correspondência múltipla, foi gerado um dendograma, que divide a massa de dados em grupos similares, utilizando a média das coordenadas obtidas na análise de correspondência⁽¹⁷⁾.

Os procedimentos estatísticos foram executados no *software* livre R, versão 2.11 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria; <http://www.r-project.org/>) com o auxílio da biblioteca ca versão 0.33⁽¹⁸⁾ e no pacote *Stata* 9.0.

RESULTADOS

Dos 2.265 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão no estudo 1.131 tinham informações completas para todas as variáveis e foram considerados na análise dos dados. Os maiores percentuais de ausência de informações foram observados nas variáveis estadiamento do tumor (29,5%), histórico familiar de câncer (20,0%) e etilismo (17,6%).

Perfil sociodemográfico do paciente

De forma geral observou-se um predomínio de pacientes fumantes (90,5%); e do sexo masculino (razão de sexos masculino/feminino 2,3:1). Entre 2000 e 2007 a prevalência de tabagismo cresceu em média cerca de 1,5% ao ano.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre fumantes e não fumantes quando os dados foram analisados por sexo, faixa etária, situação conjugal e etilismo (Tabela 1). A razão de sexos masculino/feminino entre os pacientes fumantes (2,6:1) é quase três vezes maior quando comparada a mesma razão entre os não fumantes (0,9:1). Foi constatado que entre os não fumantes, a doença se manifestou em idades mais avançadas (em média 64 anos) do que entre os fumantes (em média 61 anos). O percentual de casos viúvos entre não fumantes foi o dobro do observado entre aqueles que eram fumantes. Aproximadamente $\frac{2}{3}$ dos pacientes que fumavam também faziam uso de bebidas alcoólicas; em contrapartida, dentre os que não fumavam, em menos de $\frac{1}{4}$ foi registrado etilismo.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para escolaridade e histórico familiar de câncer. Em relação aos anos de estudo, um elevado percentual de pacientes com baixo grau de escolaridade foi observado, tanto para fumantes quanto para não fumantes. A ocorrência de casos de câncer, em parentes até o segundo grau, foi reportado por cerca de metade dos pacientes, independente do tabagismo (Tabela 1).

Perfil das características relacionadas ao tumor

Para todas as características relacionadas ao tumor as diferenças observadas entre fumantes e não fumantes foram estatisticamente significativas (Tabela 1).

A localização do tumor predominantemente foi o lobo superior do pulmão, sendo 35,9% mais frequente entre os fumantes do que entre os não fumantes. Os tumores localizados no lobo inferior do pulmão, embora mais raros, ocorreram cerca de duas vezes mais entre os não fumantes do que entre os fumantes. Entre os não fumantes, não foram registrados casos com tumor localizado no brônquio principal.

O adenocarcinoma de pulmão foi o tipo histológico predominante entre os não fumantes, e correspondia a mais da metade dos tumores neste grupo. Entre os fumantes, os adenocarcinomas e os carcinomas escamosos foram os mais frequentes. Os carcinomas de pequenas células ocorreram com maior frequência entre os fumantes.

Em relação ao estadiamento clínico 85,9% dos pacientes chegaram ao INCA com doença avançada (Estádios III e IV). Entre os pacientes não fumantes foi observado um acréscimo de 44,1% de pacientes nos estádios I e II em relação aos fumantes.

Perfil do tratamento e da evolução da doença

Avaliando a situação dos pacientes em relação à realização do primeiro tratamento anti-neoplásico (Tabela 1), aproximadamente metade dos fumantes foram tratados com radioterapia (isolada ou como modalidade inicial em esquemas que empregaram mais de uma terapia). Já entre os não fumantes os tratamentos predominantes foram a quimioterapia e a radioterapia, ambos na modalidade isolada. A cirurgia, que em geral é empregada nos estádios iniciais do câncer de pulmão, foi utilizada por um pequeno percentual de pacientes, independente da condição tabagística. As diferenças nas proporções observadas entre fumantes e não fumantes segundo o tratamento empregado não foram estatisticamente significativas utilizando-se um nível de significância de 0,05, mas esta variável foi incluída na análise de correspondência pelo critério do valor de p do teste Qui-Quadrado menor que 0,20.

Apesar do elevado percentual de pacientes cujo seguimento não foi realizado, o estado vital do paciente ao final do primeiro tratamento foi incluído neste estudo para ilustrar o prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão diagnosticados e atendidos no INCA entre 2000 e 2007. Cerca de 40,0% dos pacientes morreu ou foi considerado fora de possibilidades terapêuticas durante o curso do primeiro tratamento; 26,9% estavam com a doença estável ou em progressão e apenas 8,8% apresentaram remissão completa ou parcial ao final do primeiro tratamento. Estas estatísticas foram homogêneas para fumantes e não fumantes.

Tabela 1. Distribuição da população de estudo segundo características relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento por condição tabagística, HCI/INCA, 2000-2007
Table 1. Distribution of study population according to characteristics related to the patient, tumor and treatment by smoking status, HCI/INCA, 2000-2007

Características Estudadas	Fumantes		Não Fumantes		Total		p ^a
	n	%	n	%	n	%	
Todos os casos	1.023	90,5	108	9,5	1.131	100,0	
Sexo							
Masculino	740	72,3	51	47,2	791	69,9	<0,001
Feminino	283	27,7	57	52,8	340	30,1	
Faixa Etária							
30 a 49 anos	136	13,3	12	11,1	148	13,1	0,007
50 a 59 anos	295	28,8	22	20,4	317	28,0	
60 a 69 anos	371	36,3	35	32,4	406	35,9	
70 a 89 anos	221	21,6	39	36,1	260	23,0	
Escolaridade							
Até ensino fundamental incompleto	619	60,5	63	58,3	682	60,3	0,737
Ensino fundamental completo e+	404	39,5	45	41,7	449	39,7	
Situação Conjugal							
Casado	674	65,9	65	60,2	739	65,3	0,008
Separado	86	8,4	8	7,4	94	8,3	
Solteiro	163	15,9	13	12,0	176	15,6	
Viúvo	100	9,8	22	20,4	122	10,8	
Histórico Familiar de Câncer							
Presente	514	50,2	60	55,6	574	50,8	0,343
Ausente	509	49,8	48	44,4	557	49,2	
Alcoolismo							
Presente	616	60,2	25	23,1	641	56,7	<0,001
Ausente	407	39,8	83	76,9	490	43,3	
Localização Primária Detalhada							
Brônquio principal	10	1,0	0	0,0	10	0,9	<0,001
Lobo superior do pulmão	515	50,3	40	37,0	555	49,1	
Lobo médio do pulmão	12	1,2	6	5,6	18	1,6	
Lobo inferior do pulmão	119	11,6	21	19,4	140	12,4	
Lesão sobreposta ou pulmão não especificado	367	35,9	41	38,0	408	36,1	
Tipo Histológico							
Adenocarcinoma	427	41,7	62	57,4	489	43,2	0,002
Carcinoma Escamoso	339	33,1	20	18,5	359	31,7	
Outros Carcinomas	187	18,3	23	21,3	210	18,6	
Carcinoma de Pequenas Células	70	6,8	3	2,8	73	6,5	
Estadiamento							
Estádio I	75	7,3	12	11,1	87	7,7	0,022
Estádio II	63	6,2	9	8,3	72	6,4	
Estádio III	527	51,5	39	36,1	566	50,0	
Estádio IV	358	35,0	48	44,4	406	35,9	
Tratamento Recebido							
Cirurgia Isolada	40	3,9	3	2,8	43	3,8	0,193
Radioterapia Isolada	368	36,0	41	38,0	409	36,2	
Quimioterapia Isolada	217	21,2	32	29,6	249	22,0	
Iniciado por cirurgia	29	2,8	4	3,7	33	2,9	
Iniciado por radioterapia	139	13,6	8	7,4	147	13,0	
Iniciado por quimioterapia	230	22,5	20	18,5	250	22,1	
Estado da Doença ao Final do Primeiro Tratamento							
Remissão completa	55	5,4	4	3,7	59	5,2	0,558
Remissão parcial	38	3,7	2	1,9	40	3,5	
Doença estável	50	4,9	3	2,8	53	4,7	
Doença em progressão	222	21,7	29	26,9	251	22,2	
Fora de possibilidade de tratamento	211	20,6	27	25,0	238	21,0	
Óbito	187	18,3	19	17,6	206	18,2	
Seguimento não realizado	260	25,4	24	22,2	284	25,1	

Nota: ^a Corresponde ao valor de *p* do teste Qui-Quadrado.

Resultados da análise de correspondência

As três primeiras dimensões explicaram 40,2%, 32,6% e 14,1% da variabilidade total dos dados, respectivamente. Na análise detalhada a seguir apenas as duas primeiras dimensões, que juntas explicaram 72,8% da variabilidade da massa de dados, foram consideradas.

Analisando a Tabela 2, podemos verificar que as seguintes categorias de variáveis tiveram uma contribuição absoluta superior a 10% sobre a dimensão 1: estadiamento I, tratamento cirúrgico isolado e sexo feminino. Na dimensão 2 as categorias que se destacaram foram: tratamento isolado com quimioterapia e estadiamento IV.

Na dimensão 1 as categorias que apresentaram contribuições relativas superiores a 70% foram: etilismo, estadiamento I, tratamento cirúrgico isolado. Na dimensão 2 as categorias que apresentaram contribuições relativas superiores a 70% foram: estadiamento IV, tratamento isolado com quimioterapia e carcinoma escamoso.

Tabela 2. Contribuições absolutas e relativas para as duas primeiras dimensões da na análise de correspondência segundo as características estudadas

Table 2. Absolute and relative contributions for the first and second dimensions of the correspondence analysis according to the studied characteristics

Características do pacientes	Dimensão 1		Dimensão 2	
	Absoluta	Relativa	Absoluta	Relativa
Tabagismo				
Fumante	0,008	0,606	0,002	0,142
Não Fumante	0,074	0,606	0,021	0,142
Sexo				
Masculino	0,042	0,628	0,018	0,219
Feminino	0,097	0,628	0,042	0,219
Faixa Etária				
30 a 49 anos	0,000	0,003	0,036	0,427
50 a 59 anos	0,005	0,167	0,009	0,236
60 a 69 anos	0,000	0,014	0,000	0,019
70 a 89 anos	0,011	0,101	0,050	0,366
Situação Conjugal				
Casado	0,028	0,678	0,006	0,109
Separado	0,012	0,473	0,001	0,016
Solteiro	0,007	0,122	0,022	0,307
Viúvo	0,047	0,430	0,000	0,002
Alcoolismo				
Presente	0,049	0,710	0,008	0,092
Ausente	0,064	0,710	0,010	0,092
Localização Primária Detalhada				
Brônquio principal	0,000	0,051	0,001	0,175
Lobo superior do pulmão	0,003	0,064	0,031	0,645
Lobo médio do pulmão	0,028	0,694	0,000	0,003
Lobo inferior do pulmão	0,024	0,648	0,000	0,002
Lesão sobreposta ou pulmão não especificado	0,033	0,427	0,043	0,452
Tipo Histológico				
Adenocarcinoma	0,016	0,267	0,035	0,470
Carcinoma Escamoso	0,012	0,126	0,095	0,821
Outros Carcinomas	0,000	0,001	0,000	0,005
Carcinoma de Pequenas Células	0,009	0,163	0,032	0,461
Estadiamento				
Estádio I	0,183	0,714	0,038	0,120
Estádio II	0,011	0,392	0,013	0,389
Estádio III	0,026	0,310	0,049	0,480
Estádio IV	0,003	0,019	0,161	0,919
Tratamento Recebido				
Cirurgia Isolada	0,145	0,711	0,024	0,097
Radioterapia Isolada	0,000	0,000	0,054	0,614
Quimioterapia Isolada	0,001	0,004	0,185	0,886
Iniciado por cirurgia	0,037	0,527	0,005	0,060
Iniciado por radioterapia	0,013	0,453	0,002	0,062
Iniciado por quimioterapia	0,013	0,298	0,006	0,109

Identificação dos grupos

Pela inspeção visual da distribuição conjunta das duas primeiras dimensões, obtidas na análise de correspondência (Figuras 1 e 2), foi possível identificar os quatro grupos descritos a seguir:

Grupo Tumores em estádios iniciais – Formado por pacientes que no diagnóstico apresentaram tumores em estágio Inicial (*estI*), localizados nos lobo médio pulmonar (*loc.2*) cujo tratamento empregado foi cirurgia isolada ou combinada (*traci* e *traici*). Destaca-se com clareza dos demais grupos independente das características sócio-demográficas.

Grupo Tumores de pequenas células – Junto aos pacientes com tumores do tipo pequenas células (*hispeq*), foram identificados os pacientes menores de 60 anos (*ida3049* e *ida5059*), cujo tumor era do estágio IV (*estIV*), localizado no brônquio principal ou sem localização especificada (*loc.0* e *loc.89*) que foram tratados com quimioterapia isolada (*traqt*) ou tiveram o tratamento iniciado por radioterapia (*trairt*).

Grupo Não fumantes – Em torno dos não fumantes (*NÃO FUMANTE*) foi identificado um grupo de pacientes do sexo feminino (*sxf*), sem companheiro (*conjsol*, *conjsep*, *conjviu*) e não etilista (*alc-*). Cujo tumor era do tipo adenocarcinoma (*hisade*) e estava localizado no lobo inferior do pulmão (*loc.3*).

Grupo Fumantes – Próximo aos fumantes (*FUMANTE*) estão os pacientes do sexo masculino (*sxm*), idosos (*ida6069* e *ida7089*), casados (*conjcas*) e etilistas (*alc+*). Cujo tumor era do estágio II ou III (*estII* e *estIII*), localizado no lobo superior do pulmão (*loc.1*) e do tipo carcinoma escamoso (*hisesc*) ou outros carcinomas (*hisoca*). Os tratamentos que se destacaram neste grupo foram a radioterapia isolada (*trart*) e os iniciados por quimioterapia (*traigt*).

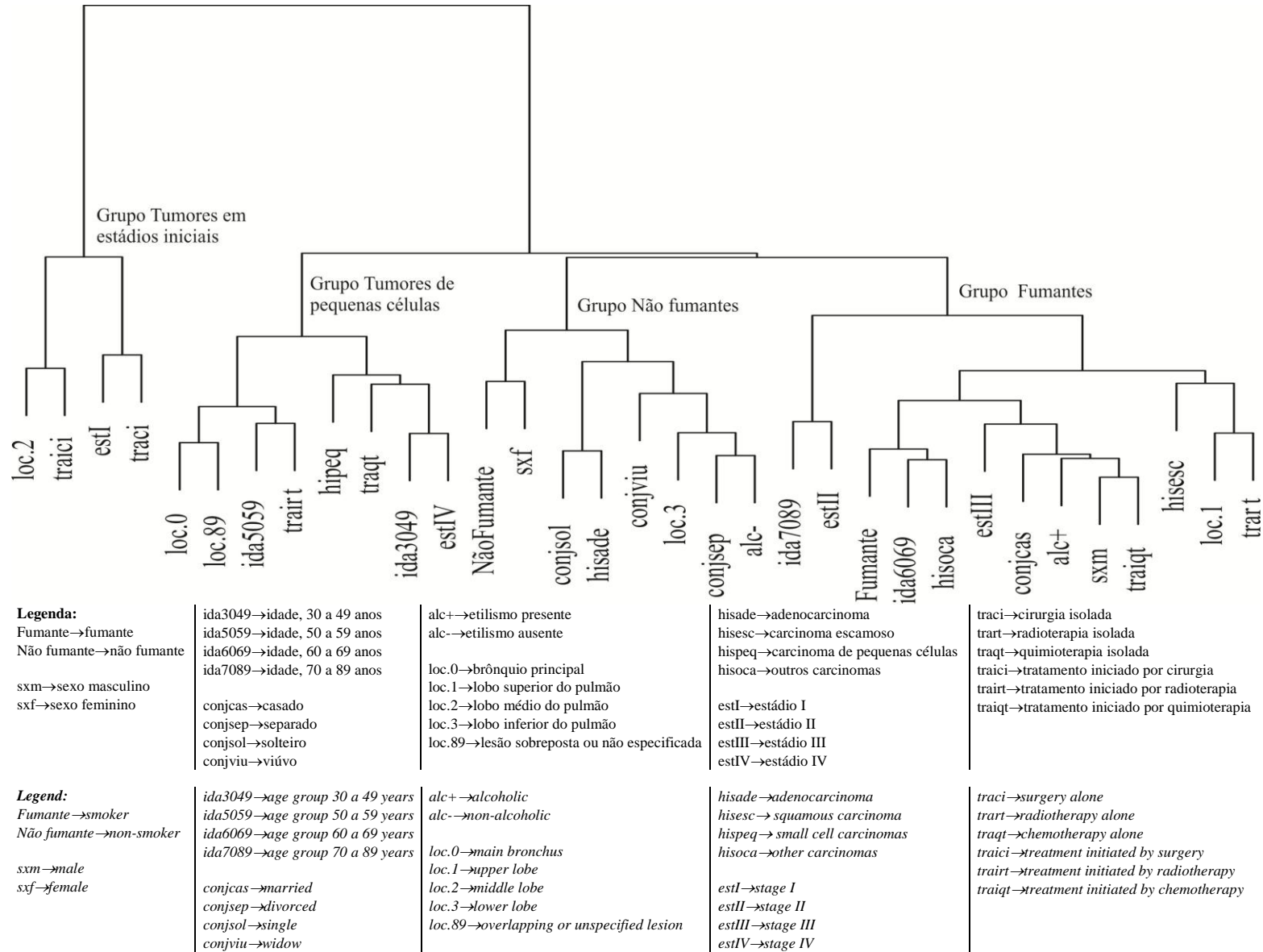


Figura 2 – Dendrograma das coordenadas das duas primeiras dimensões da análise de correspondência

Figure 2 - Dendrogram of the coordinates of the correspondence analysis' dimensions

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo estão de acordo com achados anteriores sobre câncer de pulmão no que se refere ao predomínio de pacientes fumantes e do sexo masculino⁽¹⁹⁻²³⁾.

Foi relatado numa revisão sobre a ocorrência do câncer de pulmão que nos Estados Unidos cerca de 10% dos pacientes era não fumante e que as mulheres não fumantes são mais atingidas por esta enfermidade, comparadas aos homens não fumantes⁽²⁴⁾. Esses resultados são semelhantes também aos encontrados no presente estudo.

O gradiente das faixas de idade, observado na análise descritiva, em relação à presença do tabagismo é coerente. Dados da Pesquisa Especial de Tabagismo, realizada em 2008 no Brasil, revelaram que a prevalência de fumantes aumenta com a idade, mas é menor entre os mais idosos⁽²⁵⁾.

Foi observada uma alta proporção (43,2%) de pacientes com adenocarcinoma, no presente estudo. Em outros artigos nacionais, esta proporção variou entre 25,0% e 47,4%⁽¹⁹⁻²³⁾. Uma revisão de 12 estudos publicados revelou que a frequência de adenocarcinomas entre os não fumantes variou de 47,0% a 76,0%; e a de carcinomas de células escamosas variou de 3,0% a 27% no mesmo grupo⁽²⁴⁾. Outra revisão de estudos mostrou que os carcinomas de células escamosas eram mais comuns entre fumantes (35,7%) do que entre os não fumantes (5,9%)⁽²⁶⁾. A predominância dos carcinomas escamosos entre os fumantes e dos adenocarcinomas entre os não fumantes, encontrada no presente estudo, está de acordo com estas duas revisões. Alguns autores apontam que apesar do tabagismo aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão, esse fator influencia menos os adenocarcinomas e mais os carcinomas escamosos^(8,9).

De forma geral, a distribuição dos casos segundo o estadiamento do tumor, encontrada neste estudo, foi semelhante à de outros estudos com pacientes com câncer de pulmão em que não foi realizada estratificação por condição tabagística⁽¹⁹⁻²¹⁾. Para alguns autores, não está claro se o estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico é diferente entre não fumantes e fumantes com câncer de pulmão⁽²⁴⁾.

A análise de correspondência múltipla permitiu caracterizar quatro grupos de pacientes. Destaca-se na Figura 1, independente do tabagismo ou de outras características sócio-demográficas, a formação do grupo de pacientes com *tumores em estádios iniciais*. De acordo com a literatura, em estádios iniciais a cirurgia é o tratamento que oferece melhor

prognóstico a esses pacientes⁽²⁷⁾. Os resultados do presente estudo apontam que esta conduta de tratamento é a mais utilizada neste grupo.

Em geral, para pacientes com carcinomas de pequenas células a quimioterapia sistêmica é um importante componente do tratamento, já que esse tipo histológico se apresenta em estádios avançados na maioria dos casos. Para aqueles com estadiamento da doença menos avançado, a radioterapia é utilizada conjuntamente com a quimioterapia⁽²⁸⁾. Esta descrição é compatível com as características do grupo de pacientes com carcinomas de pequenas células observado nas figuras 1 e 2.

Foi identificado um grupo de pacientes fumantes, do sexo masculino, idosos, casados e etilistas; com tumor do tipo carcinoma escamoso ou outros carcinomas, dos estádios II ou III e cujo tratamento recebido foi radioterapia isolada ou precedido por quimioterapia, que em geral é empregado nos casos com possibilidade terapêutica, mas com pior prognóstico⁽²⁹⁾.

O grupo de não fumantes é formado por pacientes do sexo feminino, sem companheiro e não etilistas; com tumor do tipo adenocarcinoma localizado no lobo inferior do pulmão.

Limitações

A principal limitação deste estudo foi a perda de um grande contingente de casos por ausência de informações importantes como o estadiamento. Esta limitação pode ser contornada com o estímulo ao preenchimento completo das informações nos prontuários e nos sistemas de informações. Outra limitação diz respeito à metodologia que, apesar de útil para traçar o perfil dos pacientes, e assim obter grupos que devem ser prioritariamente abordados não permite fazer a inferência dos achados. Ou seja, os resultados aqui descritos se referem apenas à população aqui estudada.

Conclusão

O tabagismo continua sendo a principal causa de câncer de pulmão, e todo esforço deve ser feito para diminuir a prevalência de uso de produtos derivados do tabaco. Em relação à prevenção primária o estímulo à cessação do tabagismo deve ser realizado de forma disseminada na população, sem restrições a subgrupos. Contudo, a identificação das características comuns dos pacientes com câncer de pulmão pode auxiliar no delineamento de estratégias mais específicas para o diagnóstico precoce e desenvolvimento de novas terapias alvo.

Apesar do câncer de pulmão ser uma doença silenciosa, que em geral é detectada em estádios avançados, destaca-se o grupo Tumores em estádios iniciais, que tem melhor

prognóstico e se destacou claramente dos demais. Os dados utilizados no presente estudo não nos permitem compreender as razões que levaram a formação deste grupo, mas dada a maior chance de cura do câncer de pulmão nos estádios iniciais, um estudo detalhado das características destes pacientes pode contribuir para o desenvolvimento de medidas de intervenção que levem ao aumento da proporção de casos detectados precocemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyle P, Smans M, editors. Atlas of cancer mortality in the European Union and the European economic area, 1993-1997. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. 259 p. (IARC scientific publications; n. 159).
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2012 Feb 3]. (IARC CancerBase; n. 10). Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
4. Souza MC, Vasconcelos AGG, Cruz OG. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(1):21-30.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118 p.
6. Organização Mundial da Saúde. WHO global report: mortality attributable to tobacco. 1a ed. Genebra: WHO; 2012. 398p.
7. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
8. Hadoux J, Besse B, Planchard D. Cancers bronchiques des non-fumeurs: particularités épidémiologiques, thérapeutiques et moléculaires. *Presse Med*. 2011;40(4 Pt 1):371-8.

9. Uehara C, Jamnik S, Santoro I. Câncer de pulmão. Medicina (Ribeirão Preto). 1998;31:266-76.
10. Organização Mundial da Saúde. CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 3a ed. São Paulo: EDUSP; 2005. 247 p.
11. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). TNM: classificação de tumores malignos. 6a ed. Sobin LH, Wittekind Ch, editores; Eisenberg ALA, tradutora. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 253 p.
12. Greenacre MJ, Blasius J, editors. Multiple correspondence analysis and related methods. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; c2006. 581 p. (Statistics in the social and behavioral sciences series).
13. Carvalho MS, Struchiner CJ. Análise de correspondência: uma aplicação do método à avaliação de serviços de vacinação. Cad Saúde Pública. 1992;8(3):287-301.
14. Mota JC, Vasconcelos AGG, Assis SG. Análise de correspondência como estratégia para descrição do perfil da mulher vítima do parceiro atendida em serviço especializado. Ciênc saúde coletiva. 2007;12(3):799-809.
15. Pereira JCR. Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais. 3a ed. São Paulo: EDUSP; 2004. 156 p.
16. Paula F de L, Fonseca M de JM, Oliveira R de VC, Rozenfeld S. Perfil de idosos com internação por quedas nos hospitais públicos de Niterói (RJ). Rev bras epidemiol. 2010;13(4):587-95.
17. Maechler M, Rousseeuw P, Struyf A, Hubert M. Cluster analysis basics and extensions [Internet]. 2005 [cited 2011 Jul 25]. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=cluster>
18. Greenacre M, Nenadic O. ca: simple, multiple and joint correspondence analysis [Internet]. 2010 [cited 2011 Jul 25]. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=ca>
19. Franceschini J, Santos AA, El Mouallem I, Jamnik S, Uehara C, Fernandes ALG, et al. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer de pulmão através da aplicação do questionário Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey. J Bras Pneumol. 2008;34(6):387-93.

20. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AGD, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.
21. Mora PAR. Análise de sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva; 2004.
22. Uehara C, Santoro IL, Jamnik S. Câncer de pulmão: comparação entre os sexos. *J pneumol*. 2000; 26(6):286-90.
23. Xavier F, Henn L de A, Oliveira M, Orlandine L. Smoking and its relation to the histological type, survival, and prognosis among patients with primary lung cancer. *São Paulo Med J*. 1996;114(6):1298-302.
24. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in ‘Never-smokers’: a unique entity. *Oncology (Williston Park)*. 2010;24(1):29-35.
25. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Global adults tobacco survey Brazil 2008. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
26. Toh C-K, Lim W-T. Lung cancer in never-smokers. *J Clin Pathol*. 2007;60(4):337-40.
27. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007;132(1):193-9.
28. Puglisi M, Dolly S, Faria A, Myerson JS, Popat S, O’Brien ME. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice? *Br J Cancer*. 2010;102(4):629-38.
29. Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, Maione P, Sacco PC, Zeppa R, et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2011;3(2):122-33.

4.3. Terceiro artigo

Fatores associados à sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Autores:

Mirian Carvalho de Souza^{1,2}, Ana Glória Godoi Vasconcelos³, Oswaldo Gonçalves Cruz⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP). Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

² Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

³ Departamento de Métodos Quantitativos em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP). Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

⁴ Programa de Computação Científica. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Palavras-Chave: Análise de sobrevida, Estudos longitudinais, Neoplasias pulmonares, Registros eletrônicos de saúde, Registro hospitalar de câncer

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é um problema de saúde pública global que tem uma elevada taxa de letalidade e poderia ser evitado em grande parte, com a redução do tabagismo. Entre os tipos histológicos, o mais frequente é o carcinoma de células não pequenas.

Objetivo: Analisar a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevivência dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCI/INCA) entre 2000 e 2003.

Métodos: Uma coorte hospitalar com 1.197 pacientes do HCI/INCA foi avaliada. As probabilidades de sobrevivência em 60 meses foram calculadas por meio do estimador de produto de Kaplan-Meier. A importância dos fatores estudados foi avaliada, após o ajuste de modelos de regressão múltipla de Cox, utilizando um modelo hierarquizado proposto. O pressuposto de dependência temporal foi avaliado por meio da análise dos resíduos de Schoenfeld e resíduos escore.

Resultados: Foi estimada uma taxa de letalidade de 86% em cinco anos. A probabilidade de sobrevivência em 60 meses variou de 0,250 no estágio Inicial a 0,025 no estágio IV. O diagnóstico prévio à admissão no INCA, a situação funcional, a intenção e a modalidade do tratamento inicial foram identificados como principais fatores prognósticos para o câncer de pulmão nesta população.

Conclusões: As probabilidades de sobrevivência estimadas são muito pequenas, e não foram identificados fatores que podem ser modificados com intuito de elevar os valores dessas estimativas. A melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências desta doença é incentivar a cessação do tabagismo na população geral e evitar a iniciação desse comportamento.

Palavras-Chave: Neoplasias pulmonares, Análise de sobrevivência, Registros eletrônicos de saúde, Registro hospitalar de câncer

INTRODUÇÃO

Embora o câncer de pulmão tenha diversos tipos histológicos, a classificação mais utilizada é a que divide os tumores em carcinomas de pequenas células (15%) e carcinomas de células não pequenas (85%). Isto se dá principalmente por diferenças na apresentação clínica, na ocorrência de metástases e na resposta à terapia⁽¹⁾.

A probabilidade de sobrevida em cinco anos de pacientes com carcinoma de células não pequenas de pulmão é menor que 15% na Europa⁽²⁾. Um estudo com mais de 5.600 pacientes nos Estados Unidos obteve estimativas de sobrevida que variaram entre 66% no estágio Ia e 4% no estágio IV⁽³⁾. Outro estudo, realizado em 2004, com pacientes de um hospital universitário localizado na cidade do Rio de Janeiro, encontrou uma probabilidade média de sobrevida em cinco anos de 0,06, sendo 0,14 para os estádios iniciais e de 0,05 para os estádios avançados⁽⁴⁾.

Dentre mais de 150 características que foram estudadas como fatores de prognóstico para pacientes com câncer de pulmão⁽⁵⁾, as seguintes podem ser destacadas: idade, estadiamento, depressão, mutações genéticas, perda de peso, situação funcional, qualidade de vida, sexo, situação conjugal, tabagismo, carga tabágica, tipo de tratamento recebido e tipo histológico^(4,6-8).

Estudos epidemiológicos têm apontado que o efeito dos fatores socioeconômicos sobre desfechos na saúde é indireto, sendo mediado por fatores comportamentais e clínicos. Neste contexto é importante estabelecer a hierarquia entre os diversos fatores na determinação da ocorrência do câncer de pulmão, assim como no tempo de sobrevida de pacientes diagnosticados com essa enfermidade^(9,10).

O objetivo deste artigo é analisar a importância dos fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre o tempo de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo carcinoma de células não pequenas atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCI/INCA) entre 2000 e 2003.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva em que o objeto de interesse é o tempo entre o diagnóstico do câncer de pulmão primário e o óbito por câncer de pulmão ou suas metástases.

A população alvo foram os pacientes que receberam diagnóstico primário de câncer de brônquios e pulmões, do tipo carcinoma de células não pequenas, entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2003, cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HCI/INCA.

Foram classificados como elegíveis os casos procedentes do estado do Rio de Janeiro que confirmaram o diagnóstico por meio de exames de anatomia patológica do tumor ou citologia.

A base de dados para análise foi construída tendo como fonte principal o RHC/HCI, de onde foi extraída a lista de pacientes que atendem aos critérios de inclusão descritos anteriormente. Consultas à base de dados do Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM) do estado do Rio de Janeiro no período entre 2000 e 2009 foram realizadas para atualização do estado vital de cada caso, e, para aqueles sem esta informação, foi realizada busca ativa seguindo a rotina do RHC/HCI. Além disso, por meio de uma ficha elaborada especificamente para esse projeto, foram coletados, diretamente dos prontuários médicos, dados adicionais como: carga tabágica (maços-ano), situação funcional e morbidades referidas selecionadas. Foram recuperadas ainda algumas informações incompletas, na base de dados do RHC/HCI, como: município e bairro de residência, etilismo, tabagismo, estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico, estado vital, data e causa básica do óbito.

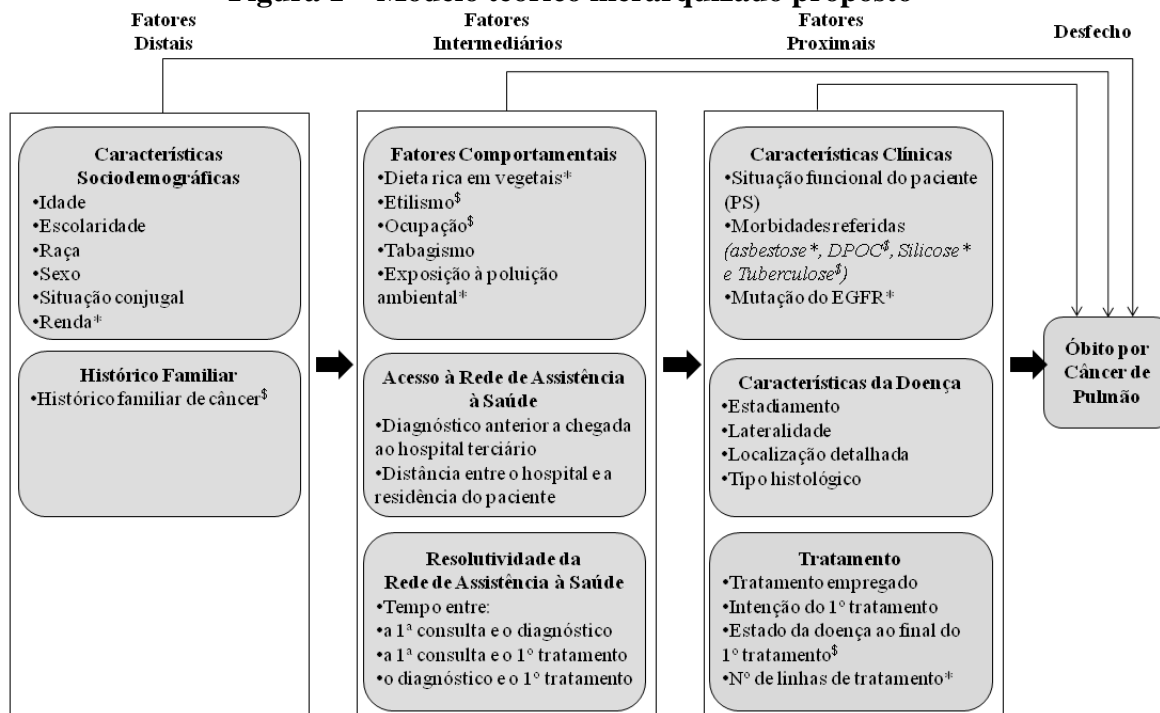
Dos 1.745 casos de câncer de pulmão cadastrados entre 2000 e 2003 no RHC/HCI 1.394 (80%) atendiam aos critérios de elegibilidade do estudo. Destes, 200 foram excluídos da análise de sobrevida, porque não foi possível recuperar a informação do estadiamento clínico após a revisão dos prontuários médicos. Sendo assim, 86% dos casos elegíveis foi analisada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (valor de p do teste Qui-Quadrado $> 0,05$) quando comparados os casos incluídos e excluídos quanto à distribuição por sexo, escolaridade, situação tabagística e tipo histológico. Em relação à idade média, observamos que os casos incluídos no estudo são mais jovens (62 anos) que os casos excluídos (65 anos).

O estadiamento clínico do tumor é um elemento importante que deve ser considerado na análise de sobrevida para diminuir a influência do viés de antecipação⁽¹¹⁾. Os resultados foram estratificados de acordo com os estádios em: estágio Inicial (estádios I e II), estágio III e estágio IV. O agrupamento dos estádios I e II foi adotado para dar maior estabilidade aos resultados do modelo de regressão múltipla, dado que poucos casos são diagnosticados nesses estádios. Além disso, as condutas clínicas para pacientes dos estádios I e II são relativamente semelhantes, quando comparados aos pacientes dos estádios III e IV.

Os fatores identificados na revisão da literatura foram organizados em um modelo teórico hierarquizado com três níveis (Figura 1). No nível distal foram incluídos os fatores sociodemográficos e o histórico familiar de câncer; no nível intermediário foram alocados os fatores comportamentais e os fatores de acesso e resolutividade da rede de assistência, que, em geral, são influenciados por características sociodemográficas; e no nível proximal foram colocadas as características clínicas do paciente, da doença e do tratamento que podem sofrer influências diretas e indiretas dos fatores dos níveis distal e intermediário. Dos 28 fatores incluídos no modelo teórico, 10 não foram analisados porque não estavam disponíveis para coleta ou por apresentarem um elevado percentual de ausência de informações.

A idade na data do diagnóstico foi incluída em todos os modelos de regressão múltipla porque esse fator está diretamente relacionado à ocorrência do óbito (do ponto de vista biológico), caracteriza a coorte de nascimento de cada indivíduo e pode influenciar outros fatores como a escolaridade, o tabagismo e a ocupação de cada indivíduo.

Figura 1 – Modelo teórico hierarquizado proposto



O estadiamento será utilizado como variável de estratificação para controle do viés de antecipação.

*Variáveis indisponíveis para análise.

§Variáveis com elevado percentual de ausência de informação.

Para estimar a probabilidade de sobrevida em cinco anos foi aplicado o método de Kaplan-Meier com os seguintes critérios: *i)* evento inicial, diagnóstico primário de câncer de pulmão; *ii)* evento final, óbito por câncer de pulmão ou suas metástases; *iii)* tempo de sobrevida, tempo decorrido entre as datas de diagnóstico e de ocorrência do óbito ou até a perda de seguimento; *iv)* censuras, casos perdidos durante os 60 meses de seguimento; óbitos para os quais a confirmação de morte por câncer de pulmão, ou suas metástases, não foi realizada; quando o paciente permanecer vivo ao final dos 60 meses de seguimento; *v)* período de seguimento, de 01 de Janeiro de 2000 a 23 de Março de 2012.

Para determinação da existência de diferenças entre as curvas de sobrevida estimadas foi utilizado o teste de hipóteses de *log-rank*. As variáveis cujo valor de *p*, nesse teste, foi menor que 0,20 foram incluídas no modelo de Cox⁽¹²⁾. Os efeitos ajustados dos fatores estudados sobre o tempo de sobrevida foram calculados, em separado, para cada estadiamento, utilizando o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox, seguindo o modelo teórico hierarquizado proposto na Figura 1.

Na elaboração dos modelos, as variáveis foram inseridas em blocos. Primeiro foram inseridos os fatores distais, aqueles cujo valor de *p* associado à estimativa de risco (*HR*) foi maior do que 0,10 foram retirados do *modelo 1*. Em seguida, os fatores intermediários foram

acrescentados a esse modelo, e o mesmo critério de seleção foi aplicado a esses fatores (*modelo 2*). O mesmo procedimento foi repetido para os fatores proximais obtendo-se o *modelo final*. Durante o processo de modelagem, os fatores dos níveis anteriores que perderam sua significância com a inclusão de fatores dos níveis mais proximais foram mantidos.

Ao final dos procedimentos de modelagem obteve-se um modelo cujos efeitos dos fatores proximais estão ajustados para os fatores dos níveis distal e intermediário.

Apesar dos esforços durante a coleta de dados, algumas variáveis incluídas nos modelos finais de cada estágio contêm valores ausentes. Para permitir a comparabilidade entre os modelos dos diferentes níveis, no processo de modelagem, os casos nesta situação foram excluídos da análise de dados. Foram excluídos 20 casos no estágio Inicial, 108 no estágio III e 75 no estágio IV. Durante o processo de análise, os casos excluídos e os analisados foram comparados e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação às variáveis: sexo, idade, escolaridade, raça, situação conjugal, tabagismo, tipo histológico, tratamento, estado vital e tempo de seguimento.

Para avaliar a qualidade de ajuste dos modelos foram utilizadas a medida de razão de verossimilhanças (R^2), a probabilidade de concordância e a medida global de qualidade do ajuste. O pressuposto de proporcionalidade do risco ao longo do tempo foi avaliado com base nos resíduos padronizados de Schoenfeld e a presença de pontos alavanca foi avaliada por meio dos gráficos dos resíduos escore⁽¹²⁾.

As seguintes variáveis foram incluídas no processo de análise no nível distal: *idade* (categórica no Kaplan-Meier e contínua no modelo de Cox), *sexo* (feminino; masculino), *escolaridade* (até o ensino fundamental completo; ensino fundamental completo e+), *raça* (branca; não branca) e *situação conjugal* (sem companheiro; com companheiro).

No nível intermediário foram considerados os seguintes fatores: *tabagismo* (nunca fumante; fumante ou ex-fumante), *carga tabágica* (calculada multiplicando-se o número de cigarros fumados por dia e a duração do tabagismo em anos⁽¹³⁾). Utilizada na forma categórica: Menos de 52 maços ano; 52 a 103 maços ano; 104 a 360 maços ano), *diagnóstico anterior à admissão no INCA* (sim; não), *distância entre a residência do paciente e o INCA* (até 10 km; 10 a 20 km; 20 a 30 km; 30 a 40 km; mais de 40 km).

No nível proximal os seguintes fatores foram analisados: *situação funcional* (ECOG 0; ECOG 1; ECOG 2; ECOG 3+4), *lateralidade do tumor* (unilateral; bilateral), *localização detalhada do tumor especificada* (sim; não), *intenção do primeiro tratamento* (curativa; paliativa; neo-adjuvante), *modalidade inicial de tratamento* (cirurgia; radioterapia;

quimioterapia; não tratado), *tipo histológico* (adenocarcinoma; carcinoma escamoso; outros carcinomas) e *estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico* (estádio Inicial; estágio III; estágio IV).

Esse estudo faz parte de um projeto de pesquisa aprovado nos comitês de ética em pesquisa do INCA e da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca e está registrado sob os protocolos CAAE-012.0.007.031-11 e CAAE-0163.0.031.007-11.

RESULTADOS³

A idade média dos pacientes diminuiu à medida que o estágio do tumor avançou, passando de 65 anos no estágio Inicial, para 62 anos no estágio III e chegando a 60 anos no estágio IV. A maioria dos 1.194 casos foi classificada como da raça/cor branca, mas este percentual é mais elevado entre aqueles que tiveram o tumor diagnosticado no estágio Inicial (Tabela 1).

Em todos os estágios observou-se um predomínio de pacientes fumantes, mas no estágio III a razão fumante/não fumante atingiu seu valor máximo (20,9:1) (Tabela 1). A carga tabágica média foi de aproximadamente 60 maços-ano, independente do estágio do tumor.

Menos de $\frac{1}{3}$ dos pacientes tinham o diagnóstico firmado ao ser admitido no HCI/INCA e mais da metade dos casos apresentavam restrições para realizar atividades físicas rigorosas (ECOG 1), no momento do diagnóstico, nos estágios Inicial e III (Tabela 1).

A proporção de casos submetidos inicialmente a tratamentos curativos no estágio IV correspondeu a menos de $\frac{1}{3}$ da mesma proporção no estágio Inicial. Em todos os estágios a radioterapia foi a modalidade inicial de tratamento preferencial, mas no estágio Inicial apenas $\frac{1}{4}$ dos casos foi submetido a cirurgia no início do tratamento (Tabela 1).

O adenocarcinoma de pulmão foi o tipo histológico predominante nos estágios Inicial e IV, seguido dos carcinomas escamosos que se destacaram no estágio III. Dos 1.194 casos incluídos na análise, apenas para 30 não foi possível obter o estado vital ao final do seguimento. A taxa de letalidade nesta coorte variou de 68,6% no estágio Inicial a 92,1% no estágio IV (Tabela 1).

³ A descrição dos componentes da coorte que gerou este artigo pode ser consultada no Apêndice III.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores prognósticos do modelo proposto

Características Estudadas	Estádio Inicial		Estádio III		Estádio IV		Total		p ^a
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Global	207	17,3	506	42,4	481	40,3	1.194	100,0	--
FATORES DISTAIS									
Faixa Etária									
30 a 49 anos	18	8,7	63	12,5	72	15,0	153	12,8	<0,001
50 a 59 anos	41	19,8	128	25,3	144	29,9	313	26,2	
60 a 69 anos	67	32,4	189	37,4	179	37,2	435	36,4	
70 a 99 anos	81	39,1	126	24,9	86	17,9	293	24,5	
Sexo									
Feminino	68	32,9	134	26,5	138	28,7	340	28,5	0,23
Masculino	139	67,1	372	73,5	343	71,3	854	71,5	
Escolaridade^{§ (25)}									
Até o EF incompleto	115	57,2	279	55,7	245	52,5	639	54,7	0,142
EF completo e+	86	42,8	222	44,3	222	47,5	530	45,3	
Raça/Cor⁽¹²⁾									
Branca	151	74,4	316	63,1	307	64,2	774	65,5	0,025
Não branca	52	25,6	185	36,9	171	35,8	408	34,5	
Situação Conjugal⁽²⁸⁾									
Sem companheiro	89	44,1	206	41,6	191	40,7	486	41,7	0,943
Com companheiro	113	55,9	289	58,4	278	59,3	680	58,3	
FATORES INTERMEDIÁRIOS									
Tabagismo⁽¹²⁾									
Nunca fumante	20	9,8	23	4,6	52	11,0	95	8,0	0,003
Fumante/ex-fumante	185	90,2	480	95,4	422	89,0	1.087	92,0	
Carga Tabágica (maços-ano) ⁽⁸²⁾									
Até 51	86	50,6	251	55,4	225	57,1	562	55,3	0,012
52-103	59	34,7	143	31,6	128	32,5	330	32,4	
104-360	25	14,7	59	13,0	41	10,4	125	12,3	
Diagnóstico anterior à admissão no INCA									
Sim	44	21,3	158	31,2	151	31,4	353	29,6	0,016
Não	163	78,7	348	68,8	330	68,6	841	70,4	
Distância entre a Residência e o HCI/INCA (km)									
Até 10,00	54	26,1	131	25,9	119	24,7	304	25,5	0,939
10,01 a 20,00	55	26,6	134	26,5	144	29,9	333	27,9	
20,01 a 30,00	31	15,0	88	17,4	76	15,8	195	16,3	
30,01 a 40,00	25	12,1	61	12,1	60	12,5	146	12,2	
Mais de 40,00	42	20,3	92	18,2	82	17,0	216	18,1	

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores prognósticos do modelo proposto (continuação)

Características Estudadas	Estádio Inicial		Estádio III		Estádio IV		Total		p ^a
	n	%	n	%	n	%	n	%	
FATORES PROXIMAIS									
Situação Funcional^{#(151)}									
ECOG 0	34	18,2	39	8,7	48	11,8	121	11,6	<0,001
ECOG 1	114	61,0	308	68,8	233	57,1	655	62,8	
ECOG 2	39	20,9	93	20,8	105	25,7	237	22,7	
ECOG 3+4	0	0,0	8	1,8	22	5,4	30	2,9	
Lateralidade do Tumor⁽⁹⁶⁾									
Unilateral	192	99,5	467	99,2	423	97,5	1.082	98,5	0,058
Bilateral	1	0,5	4	0,8	11	2,5	16	1,5	
Localização Detalhada do Tumor Especificada									
Sim	165	79,7	305	60,3	236	49,1	706	59,1	<0,001
Não	42	20,3	201	39,7	245	50,9	488	40,9	
Intenção do Primeiro Tratamento⁽⁷⁶⁾									
Curativa	132	78,6	231	55,8	82	22,9	445	47,3	<0,001
Paliativa	22	13,1	149	36,0	275	76,8	446	47,4	
Neo-adjuvante	14	8,3	34	8,2	1	0,3	49	5,2	
Modalidade Inicial de Tratamento									
Cirurgia	52	25,1	9	1,8	9	1,9	70	5,9	<0,001
Radioterapia	89	43,0	247	48,8	233	48,4	569	47,7	
Quimioterapia	38	18,4	181	35,8	158	32,8	377	31,6	
Não tratado	28	13,5	69	13,6	81	16,8	178	14,9	
Tipo Histológico									
Adenocarcinoma	87	42,0	198	39,1	237	49,3	522	43,7	<0,001
Carcinoma Escamoso	81	39,1	207	40,9	130	27,0	418	35,0	
Outros Carcinomas	39	18,8	101	20,0	114	23,7	254	21,3	
Estado Vital ao Final do Seguimento									
Vivo	38	18,4	25	4,9	8	1,7	71	5,9	<0,001
Óbito por câncer de pulmão	142	68,6	442	87,4	443	92,1	1.027	86,0	
Óbito por outras causas	18	8,7	24	4,7	24	5,0	66	5,5	
Perdido durante o seguimento	9	4,3	15	3,0	6	1,2	30	2,5	

Notas: ^a Corresponde ao valor de *p* do teste Qui-Quadrado.

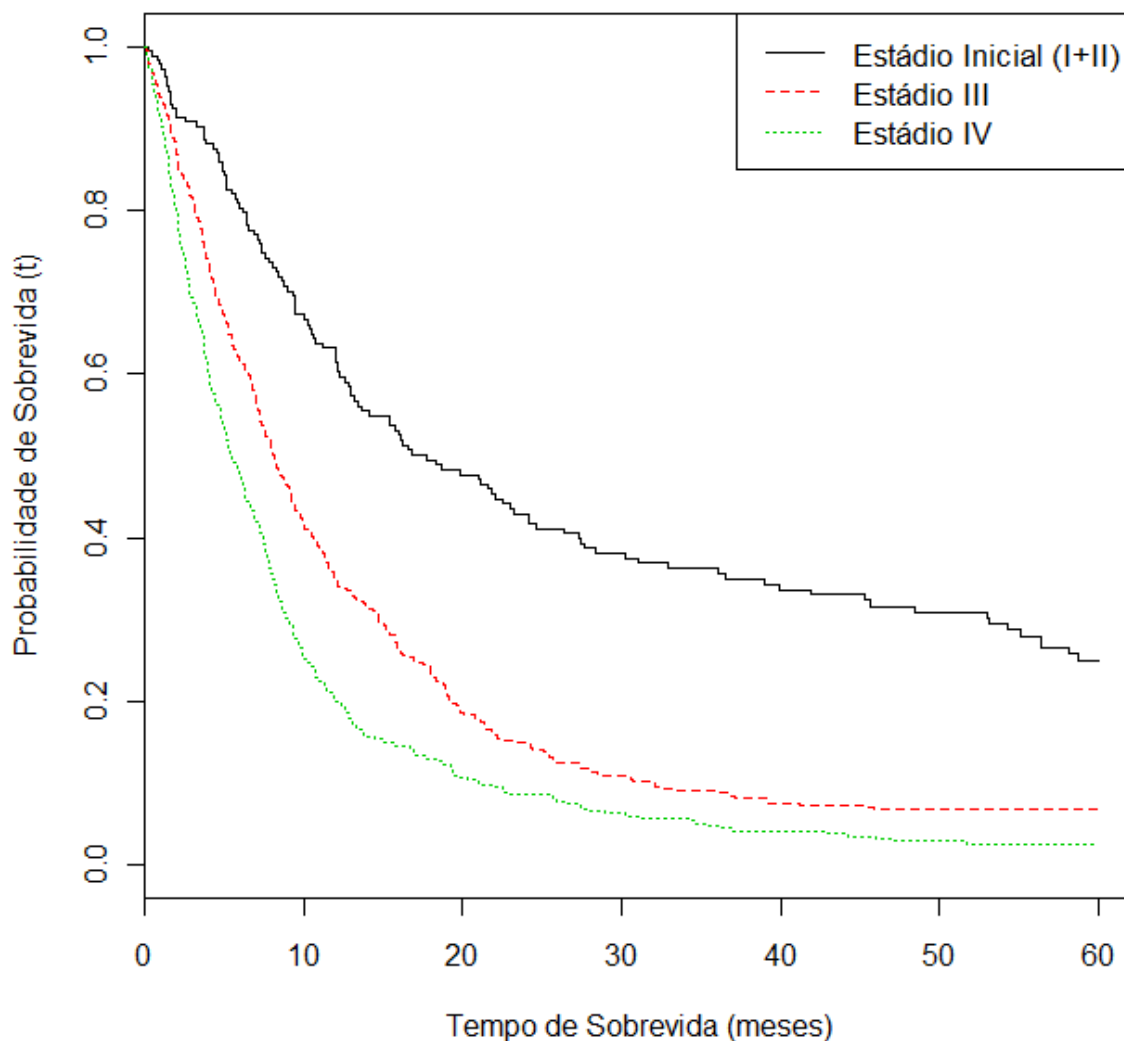
^s EF = ensino fundamental.

⁽ⁿ⁾ Corresponde ao número de casos com valores ausentes em cada variável.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

O tempo mediano de sobrevida dos pacientes incluídos na coorte foi de 17,7 meses para portadores de tumores no estágio Inicial, 8,0 meses para portadores de tumores no estágio III e 5,5 meses para portadores de tumores no estágio IV⁴. A probabilidade de sobrevida em 60 meses, estimada para o estágio IV, correspondeu a 10,0% da probabilidade de sobrevida estimada no estágio Inicial (Figura 2).

Figura 2 – Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico



A probabilidade global de sobrevida dos 1.194 indivíduos incluídos nesse estudo variou entre 0,32 (IC_{95%}: 0,30-0,35) em um ano e 0,08 (IC_{95%}: 0,06-0,09) em cinco anos. A seguir, serão descritas as probabilidades de sobrevida associadas aos fatores que, no teste de *log-rank*, obtiveram um valor de *p* menor que 0,05.

⁴ Dados apresentados apenas nas tabelas da tese. Tabelas IV.1, IV.2 e IV.3 do Apêndice IV.

Nos estádios Inicial e III a probabilidade de sobrevida dos pacientes maiores de 70 anos é muito menor do que a daqueles que foram diagnosticados em idades mais jovens ($p \leq 0,04$) (Tabela 2).

Os não fumantes do estágio IV têm melhor prognóstico do que os fumantes ($p = 0,01$). Chegar ao INCA com diagnóstico firmado aumenta consideravelmente a probabilidade de sobrevida no estágio III. No estágio Inicial o aumento da probabilidade de sobrevida é menos expressivo ($p \leq 0,01$) (Tabela 2).

Observa-se que a probabilidade de sobrevida diminui à medida que aumentam as limitações detectadas na escala de situação funcional para todos os estadiamentos ($p < 0,001$). Aqueles pacientes cuja localização do tumor foi especificada tiveram melhor prognóstico nos estádios Inicial e III ($p < 0,001$). Comparado às demais intenções do tratamento inicial, o tratamento paliativo confere probabilidades de sobrevida muito baixas em todos os estadiamentos ($p < 0,001$), entre as modalidades terapêuticas, destaca-se a cirurgia com as maiores probabilidades de sobrevida em todos os estádios do tumor ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Ao observar os gráficos das curvas de sobrevida estimadas para cada uma das variáveis estudadas, em cada estadiamento, podemos observar que as distâncias entre as curvas estimadas diminuem à medida que o estadiamento da doença avança (figuras não apresentadas).

Tabela 2. Probabilidade de sobrevida em 60 meses dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores prognósticos do modelo proposto

Características Estudadas	Estádio Inicial		Estádio III		Estádio IV	
	P(S ₆₀)	IC _{95%}	P(S ₆₀)	IC _{95%}	P(S ₆₀)	IC _{95%}
Global	0,25	(0,19-0,33)	0,07	(0,05-1,00)	0,03	(0,01-0,05)
Faixa Etária						
30 a 49 anos	0,41	(0,23-0,73)	0,07	(0,03-0,22)	0,00	n.a.
50 a 59 anos	0,33	(0,20-0,53)	0,09	(0,05-0,17)	0,01	(0,00-0,06)
60 a 69 anos	0,22	(0,13-0,38)	0,09	(0,05-0,15)	0,05	(0,02-0,11)
70 a 99 anos	0,19	(0,11-0,32)	0,01	(0,00-0,08)	0,02	(0,00-0,15)
FATORES DISTAIS						
Sexo						
Feminino	0,29	(0,19-0,45)	0,06	(0,03-0,13)	0,03	(0,01-0,09)
Masculino	0,23	(0,16-0,33)	0,07	(0,04-0,11)	0,02	(0,01-0,06)
Escolaridade^{\$}						
Até o EF incompleto	0,23	(0,16-0,34)	0,05	(0,03-0,09)	0,03	(0,01-0,07)
EF completo e+	0,23	(0,15-0,36)	0,09	(0,06-0,15)	0,02	(0,01-0,05)
Raça/Cor						
Branca	0,25	(0,18-0,34)	0,07	(0,04-0,11)	0,03	(0,01-0,06)
Não branca	0,20	(0,11-0,37)	0,06	(0,03-0,13)	0,02	(0,01-0,07)
Situação Conjugal						
Sem companheiro	0,26	(0,17-0,39)	0,03	(0,01-0,08)	0,02	(0,01-0,06)
Com companheiro	0,23	(0,16-0,34)	0,09	(0,05-0,13)	0,03	(0,02-0,07)
FATORES INTERMEDIÁRIOS						
Tabagismo						
Nunca fumante	0,29	(0,14-0,59)	0,05	(0,01-0,36)	0,10	(0,04-0,24)
Fumante ou ex-fumante	0,25	(0,18-0,33)	0,07	(0,05-0,10)	0,01	(0,00-0,04)
Carga Tabágica (maços-ano)						
Até 51	0,28	(0,19-0,41)	0,07	(0,04-0,12)	0,01	(0,00-0,06)
52-103	0,21	(0,11-0,37)	0,05	(0,03-0,12)	0,01	(0,00-0,08)
104-360	0,22	(0,09-0,51)	0,13	(0,06-0,28)	0,03	(0,00-0,21)
Diagnóstico anterior à admissão no INCA						
Sim	0,35	(0,23-0,55)	0,11	(0,07-0,19)	0,03	(0,009-0,82)
Não	0,23	(0,16-0,31)	0,05	(0,03-0,08)	0,03	(0,011-0,57)
Distância entre a Residência e o HCI/INCA (km)						
Até 10,00	0,27	(0,16-0,44)	0,05	(0,02-0,12)	0,01	(0,00-0,08)
10,01 a 20,00	0,31	(0,20-0,49)	0,04	(0,02-0,12)	0,04	(0,02-0,11)
20,01 a 30,00	0,10	(0,03-0,34)	0,11	(0,06-0,21)	0,03	(0,01-0,12)
30,01 a 40,00	0,11	(0,03-0,34)	0,02	(0,01-0,16)	0,00	n.a.
Mais de 40,00	0,36	(0,23-0,56)	0,11	(0,05-0,21)	0,03	(0,01-0,13)

Tabela 2. Probabilidade de sobrevida em 60 meses dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores prognósticos do modelo proposto (continuação)

Características Estudadas	Estádio Inicial		Estádio III		Estádio IV	
	P(S ₆₀)	IC _{95%}	P(S ₆₀)	IC _{95%}	P(S ₆₀)	IC _{95%}
FATORES PROXIMAIS						
Situação Funcional[#]						
ECOG 0	0,54	(0,38-0,75)	0,11	(0,04-0,31)	0,06	(0,02-0,22)
ECOG 1	0,25	(0,17-0,35)	0,08	(0,05-0,12)	0,02	(0,01-0,06)
ECOG 2	0,00	n.a.	0,01	(0,00-0,09)	0,01	(0,00-0,09)
ECOG 3+4	n.r.	n.a.	0,00	n.a.	0,00	n.a.
Lateralidade do Tumor						
Unilateral	0,26	(0,20-0,34)	0,06	(0,04-0,10)	0,03	(0,02-0,06)
Bilateral	0,00	n.a.	0,25	(0,05-1,00)	0,00	n.a.
Localização Detalhada do Tumor Especificada						
Sim	0,28	(0,21-0,37)	0,08	(0,05-0,12)	0,03	(0,01-0,07)
Não	0,11	(0,04-0,31)	0,05	(0,02-0,99)	0,02	(0,01-0,06)
Intenção do Primeiro Tratamento						
Curativa	0,34	(0,26-0,44)	0,10	(0,06-0,15)	0,05	(0,01-0,16)
Paliativa	0,00	n.a.	0,03	(0,01-0,08)	0,02	(0,01-0,06)
Neo-adjuvante	0,34	(0,14-0,84)	0,14	(0,06-0,34)	0,00	n.a.
Modalidade Inicial de Tratamento						
Cirurgia	0,64	(0,50-0,80)	0,29	(0,09-0,92)	0,43	(0,18-1,00)
Radioterapia	0,07	(0,02-0,20)	0,06	(0,03-0,11)	0,01	(0,01-0,05)
Quimioterapia	0,30	(0,17-0,52)	0,09	(0,05-0,16)	0,03	(0,01-0,08)
Não tratado	0,00	n.a.	0,00	n.a.	0,03	(0,00-0,14)
Tipo Histológico						
Adenocarcinomas	0,31	(0,21-0,44)	0,07	(0,04-0,13)	0,03	(0,01-0,07)
Carcinomas Escamosos	0,17	(0,10-0,30)	0,07	(0,04-0,12)	0,02	(0,00-0,10)
Outros Carcinomas	0,28	(0,16-0,50)	0,07	(0,03-0,17)	0,02	(0,00-0,09)

Notas: n.a. Não foi possível calcular o intervalo de confiança.

n.r. Não foram registrados casos nesta categoria.

[§] EF = Ensino Fundamental.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

No estágio Inicial, a idade, a situação funcional, a localização detalhada do tumor, a intenção e a modalidade inicial do tratamento se revelaram importantes fatores prognósticos na análise bruta dos modelos de Cox ($p < 0,05$ no teste de *log-rank*).

O risco de óbito por câncer de pulmão em 60 meses aumenta 3% a cada ano de vida ($HR_{idade} = 1,03$; $IC_{95\%}$: 1,01-1,04); quase triplica entre aqueles que, no momento do diagnóstico, têm restrições a atividades físicas rigorosas ($HR_{ECOG\ 1} = 2,72$; $IC_{95\%}$: 1,53-4,82), em comparação com os completamente ativos, e aumenta mais ainda a medida que a situação funcional do paciente piora ($HR_{ECOG\ 2} = 6,60$; $IC_{95\%}$: 3,50-12,43)⁵.

⁵ Dados apresentados na Tabela IV.4, Apêndice IV da tese.

Não ter a localização do tumor especificada aumenta o risco de óbito ao final de 60 meses em mais de duas vezes ($HR_{loc, não} = 2,55$; $IC_{95\%}: 1,66-3,94$) e ter um tumor classificado como do tipo carcinoma escamoso eleva em 54% o risco de morte ao final de 60 meses ($HR_{escamoso} = 1,54$; $IC_{95\%}: 1,04-2,26$) em relação aos adenocarcinomas. Indivíduos submetidos a tratamentos cuja intenção inicial era paliativa têm um risco cerca de três vezes maior de morrer ($HR_{paliativa} = 2,99$; $IC_{95\%}: 1,77-5,04$) do que aqueles que foram tratados inicialmente com intenção curativa. Entre os tratamentos, a radioterapia foi a categoria que apresentou pior prognóstico ($HR_{radioterapia} = 7,70$; $IC_{95\%}: 4,26-13,90$). Os pacientes que não foram tratados têm um risco aproximadamente 15 vezes maior de morrer ao final de 60 meses ($HR_{não tratado} = 14,79$; $IC_{95\%}: 7,49-29,22$) do que aqueles que foram submetidos, inicialmente, à cirurgia⁶.

Nenhum fator do nível intermediário foi incluído na elaboração do modelo de regressão múltipla de Cox do estágio Inicial, pois os valores de p do teste de *log-rank* de todos os fatores desse nível superou o ponto de corte pré-estabelecido de 0,20.

Ao se acrescentar os fatores proximais no *modelo 1*, que continha a idade e o sexo, as estimativas pontuais de risco diminuíram levemente (Tabela 3).

O risco de morrer, ajustado para as demais variáveis do modelo final, é 2,34 vezes maior para os pacientes incapazes de realizar atividades de trabalho (ECOG 2), em relação aos completamente ativos (ECOG 0); o dobro para os pacientes cujo tumor não teve a localização especificada; e cerca de 13 vezes maior para os pacientes não tratados em relação aqueles que foram operados no início do tratamento. O risco de óbito associado à aplicação de radioterapia ou quimioterapia é elevado, comparado à cirurgia (Tabela 3).

⁶ Dados apresentados na Tabela IV.4, Apêndice IV da tese.

Tabela 3. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

Características Estudadas	Modelo 1 (HR e IC_{95%})	Modelo Final (HR e IC_{95%})
Idade	1,03* (1,01-1,05)	1,01 (0,99-1,03)
Sexo		
Feminino	1,00	1,00
Masculino	1,43 ^a (0,98-2,09)	1,28 (0,87-1,90)
Situação Funcional[#]		
ECOG 0		1,00
ECOG 1		1,23 (0,66-2,32)
ECOG 2		2,34* (1,14-4,81)
Localização detalhada do tumor especificada		
Sim		1,00
Não		2,03* (1,29-3,20)
Modalidade Inicial de Tratamento		
Cirurgia		1,00
Radioterapia		5,13* (2,59-10,18)
Quimioterapia		2,70* (1,30-5,57)
Não tratado		13,15* (6,39-27,06)
% da variabilidade explicada (R ²)	8,22	44,42
Probabilidade de Concordância (%)	0,62	0,76
ln(função de verossimilhança)	-580,28	-534,30
Valor de <i>p</i> do teste de <i>deviance</i> (ANOVA)		<0,001

Notas: * Valor de *p* associado à estimativa (Wald) menor que 0,05.

^a Valor de *p* associado à estimativa (Wald) menor que 0,10 e maior que 0,05.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

Os fatores que, na análise bruta, se apresentaram como importantes fatores prognósticos no estágio III foram: idade ($HR_{idade}=1,02$; $IC_{95\%}: 1,01-1,03$), diagnóstico prévio à admissão no INCA ($HR_{diag, não}=1,62$; $IC_{95\%}: 1,29-2,03$), situação funcional do paciente na data do diagnóstico ($HR_{ECOG 2}=2,45$; $IC_{95\%}: 1,58-3,78$; $HR_{ECOG 3+4}=4,02$; $IC_{95\%}: 1,75-9,23$), localização do tumor detalhada ($HR_{loc, não}=1,49$; $IC_{95\%}: 1,20-1,85$), intenção do primeiro tratamento ($HR_{paliativa}=2,41$; $IC_{95\%}: 1,89-3,07$) e modalidade inicial da abordagem terapêutica ($HR_{radioterapia}=3,26$; $IC_{95\%}: 1,34-7,95$; $HR_{não tratado}=7,67$; $IC_{95\%}: 3,03-19,44$)⁷.

No modelo ajustado para o estágio III, ao se acrescentar fatores relacionados ao acesso do paciente ao sistema de saúde, no modelo que incluía somente a idade, não foram observadas diferenças na estimativa de risco, mas quando os fatores proximais foram incluídos, a estimativa pontual de risco da idade diminuiu levemente da mesma forma que aconteceu no estágio Inicial (Tabela 4).

O efeito associado ao diagnóstico prévio à admissão no INCA aumentou ligeiramente quando os fatores proximais foram incluídos. No modelo final, foi detectado um excesso de risco de óbito ao final de 60 meses da ordem de 70%, ajustado para as demais variáveis do modelo, entre os pacientes que, ao serem admitidos no INCA, não tinham o diagnóstico firmado. Os resultados associados à distância não formaram um gradiente claro (Tabela 4).

Assim como no estágio Inicial, a situação funcional manteve uma forte associação com desfecho no modelo final e um gradiente crescente de risco de morte em relação à piora das condições físicas dos pacientes. Portadores de tumores bilaterais tiveram uma redução no risco de morte de 68% em relação aos portadores de tumores unilaterais, mas a estimativa pontual não é estatisticamente significativa considerando-se $p<0,05$ (Tabela 4).

Para pacientes submetidos a tratamentos cuja intenção inicial era paliativa, o risco de morrer ajustado para as demais variáveis do modelo final é 2,48 vezes maior comparado ao risco dos pacientes que foram submetidos inicialmente a tratamentos curativos. Entre não tratados a estimativa de risco ajustada é ainda maior (Tabela 4).

⁷ Dados apresentados na Tabela IV.5, Apêndice IV da tese.

Tabela 4. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

Características Estudadas	Modelo 1 (HR e IC _{95%})	Modelo 2 (HR e IC _{95%})	Modelo Final (HR e IC _{95%})
Idade	1,02* (1,01-1,03)	1,02* (1,01-1,03)	1,01 (1,00-1,02)
Diagnóstico anterior à admissão no INCA			
Sim		1,00	1,00
Não		1,63* (1,30-2,06)	1,70* (1,34-2,15)
Distância entre o INCA e a residência (km)			
Até 10,00		1,00	1,00
10,01 a 20,00		0,86 (0,64-1,16)	0,88 (0,65-1,19)
20,01 a 30,00		0,75 ^a (0,54-1,04)	0,71* (0,43-0,85)
30,01 a 40,00		1,10 (0,77-1,58)	0,95 (0,65-1,37)
Mais de 40,00		0,71* (0,52-0,99)	0,64* (0,46-0,90)
Situação Funcional[#]			
ECOG 0			1,00
ECOG 1			1,33 (0,89-2,00)
ECOG 2			2,70* (1,73-4,21)
ECOG 3+4			4,56* (1,93-10,75)
Lateralidade do Tumor			
Unilateral			1,00
Bilateral			0,32 ^a (0,10-1,02)
Intenção do Primeiro Tratamento			
Curativa			1,00
Paliativa			2,48* (1,93-3,21)
Neo-adjuvante			0,97 (0,63-1,48)
Não tratado			3,67* (2,56-5,25)
% da variabilidade explicada (R ²)	2,62	8,37	32,86
Probabilidade de Concordância (%)	0,56	0,60	0,71
ln(função de verossimilhança)	-1.802,84	-1.790,86	-1.729,60
Valor de <i>p</i> do teste de deviance (ANOVA)		<0,001	<0,001

Notas: * Valor de *p* associado à estimativa (Wald) menor que 0,05.

^a Valor de *p* associado à estimativa (Wald) menor que 0,10 e maior que 0,05.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

No estágio IV, os fatores que se destacaram, na análise bruta, foram: tabagismo ($HR_{\text{fumante/ex-fumante}}=1,52$; IC_{95%}: 1,09-2,13), diagnóstico anterior à admissão no INCA ($HR_{\text{diag, não}}=1,36$; IC_{95%}: 1,09-1,69), situação funcional ($HR_{\text{ECOG 1}}=1,63$; IC_{95%}: 1,17-2,28; $HR_{\text{ECOG 2}}=3,15$; IC_{95%}: 2,18-4,57; $HR_{\text{ECOG 3+4}}=4,12$; IC_{95%}: 2,43-6,99), intenção da primeira abordagem terapêutica ($HR_{\text{paliativa}}=1,65$; IC_{95%}: 1,24-2,20) e modalidade inicial da abordagem terapêutica ($HR_{\text{radioterapia}}=6,16$; IC_{95%}: 2,28-16,67; $HR_{\text{não tratado}}=8,54$; IC_{95%}: 3,09-23,58)⁸.

A estimativa de risco associada à idade foi levemente reduzida e ganhou significância estatística quando os fatores proximais foram incluídos no *modelo 2*. A estimativa associada ao sexo foi gradualmente reduzida à medida que os fatores mais proximais foram incluídos no processo de modelagem (Tabela 5).

Os efeitos associados ao tabagismo e ao diagnóstico prévio a admissão no INCA permaneceram significativos quando ajustados pelos fatores distais e pelos demais fatores intermediários (Tabela 5).

O efeito associado ao tabagismo diminuiu quando os fatores proximais foram inseridos. Esse comportamento provavelmente se dá porque o tabagismo tem seu efeito mediado por fatores proximais. O diagnóstico prévio à admissão no INCA permaneceu significativo no modelo final. Ajustado pelos demais fatores, foi observado um risco de óbito ao final de 60 meses, 50% maior entre aqueles que não tinham o diagnóstico prévio. Aqueles que residem a um raio de 20 a 30 quilômetros de distância do INCA têm um risco de óbito ajustado 28% menor do que aqueles que residem a menos de 10 quilômetros do hospital (Tabela 5).

Assim como nos modelos ajustados para os estádios Inicial e III, a situação funcional manteve uma forte associação com desfecho após o ajuste e um gradiente crescente de risco a medida que as condições físicas dos pacientes se deterioram. Os riscos associados aos tratamentos não cirúrgicos são muito elevados nesse estágio, comparados aos cirúrgicos. Além disso, aos não tratados é atribuído um risco de morte ao final de 60 meses, oito vezes maior quando comparados aos riscos dos pacientes submetidos inicialmente à cirurgia (Tabela 5).

⁸ Dados apresentados na Tabela IV.6, Apêndice IV da tese.

Tabela 5. Resultados do modelo hierarquizado de Cox dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

Características Estudadas	Modelo 1 (HR e IC_{95%})	Modelo 2 (HR e IC_{95%})	Modelo Final (HR e IC_{95%})
Idade	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,98* (0,97-0,99)
Sexo			
Feminino	1,00	1,00	1,00
Masculino	1,21 ^a (0,97-1,52)	1,13 (0,89-1,43)	1,11 (0,87-1,41)
Tabagismo			
Nunca fumante		1,00	1,00
Fumante/ex-fumante		1,46* (1,03-2,07)	1,23 (0,86-1,77)
Diagnóstico anterior à admissão no INCA			
Sim		1,00	1,00
Não		1,39* (1,12-1,73)	1,50* (1,19-1,88)
Distância entre o INCA e a residência (km)			
Até 10,00		1,00	1,00
10,01 a 20,00		0,79 (0,60-1,05)	0,83 (0,63-1,10)
20,01 a 30,00		0,79 (0,57-1,08)	0,72* (0,52-0,99)
30,01 a 40,00		1,18 (0,82-1,69)	1,00 (0,69-1,45)
Mais de 40,00		0,76 ^a (0,55-1,04)	0,85 (0,62-1,18)
Situação Funcional[#]			
ECOG 0			1,00
ECOG 1			1,46* (1,04-2,06)
ECOG 2			2,58* (1,72-3,85)
ECOG 3+4			3,87* (2,24-6,68)
Modalidade Inicial de Tratamento			
Cirurgia			1,00
Radioterapia			4,70* (1,70-12,97)
Quimioterapia			3,28* (1,20-9,03)
Não tratado			8,03* (2,85-22,66)
% da variabilidade explicada (R ²)	1,21	6,14	25,68
Probabilidade de Concordância (%)	0,53	0,58	0,69
ln(função de verossimilhança)	-1.907,35	-1.897,05	-1.849,95
Valor de <i>p</i> do teste de deviance (ANOVA)		0,002	<0,001

Notas: * Valor de *p* associado à estimativa (Wald) menor que 0,05.

^a Valor de *p* associado à estimativa (Wald) menor que 0,10 e maior que 0,05.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

A inclusão dos fatores proximais aos modelos mais distais aumentou significativamente a proporção da variabilidade total (R²) que é explicada no modelo final em todos os estadiamentos. Além disso, a probabilidade de concordância dos modelos finais dos estádios Inicial e III pode ser classificada como muito boa; e no estágio IV a probabilidade de concordância é coerente com achados de modelos de análise de sobrevida. Quanto ao ajuste

dos modelos de cada nível, todos foram significativamente diferentes do modelo nulo ($p \leq 0,001$) nos três estádios analisados.

A avaliação dos resíduos padronizados de Shoenfeld do modelo final indica que o pressuposto de proporcionalidade dos riscos no tempo não foi violado nos estádios Inicial⁹ ($p=0,089$) e III¹⁰ ($p=0,054$). No estádio IV há um indicativo de que o pressuposto global de proporcionalidade dos riscos foi violado ($p < 0,001$) e as categorias das variáveis que mais contribuíram para esse achado foram: não ter diagnóstico prévio à admissão no INCA ($p=0,031$) e estar na pior situação funcional, ECOG 3+4 ($p=0,012$)¹¹ (Tabela 5).

Após a inspeção visual dos resíduos padronizados de Shoenfeld e dos resíduos escore¹², foi possível identificar quais casos influenciaram a quebra do pressuposto de proporcionalidade dos riscos. Todos os casos identificados apresentavam alguns sintomas na data do diagnóstico, mas eram capazes de realizar todos os autocuidados (ECOG 0, 1 ou 2) e morreram antes do 20º mês de seguimento, ou seja, a perda desses casos faz com que as características da população de estudo se alterem antes da metade do período de seguimento, sendo assim, a proporcionalidade dos riscos não foi mantida.

DISCUSSÃO

Frequentemente estudos de sobrevida em pacientes com câncer de pulmão são aplicados a grupos selecionados de pacientes, provenientes de ensaios clínicos. Na revisão da literatura foi encontrado apenas um estudo nacional de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, do tipo células não pequenas, atendidos em hospital público⁽⁴⁾. Sendo assim, a comparação dos achados do presente estudo, com outros estudos nacionais semelhantes, foi restringida.

O predomínio de casos detectados nos estádios mais avançados da doença, do sexo masculino e fumantes/ex-fumantes observado no presente estudo é coerente com a caracterização da população de outros estudos de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão^(3,4,14,15).

⁹ Todos os gráficos relacionados ao processo de análise dos dados do estádio Inicial estão no Apêndice V da tese.

¹⁰ Todos os gráficos relacionados ao processo de análise dos dados do estádio III estão no Apêndice VI da tese.

¹¹ Todos os gráficos relacionados ao processo de análise dos dados do estádio IV estão no Apêndice VII da tese.

¹² Figuras VII.5 e VII.6 do Apêndice VII da tese.

Resultados consistentes e que convergem em direção a achados de estudos anteriores também foram observados quanto à distribuição da população de estudo segundo: carga tabágica⁽⁴⁾, situação funcional^(4,15), modalidade inicial de tratamento⁽⁴⁾ e tipo histológico^(3,14,15).

O tempo mediano de sobrevida dos pacientes incluídos no presente estudo foi ligeiramente superior ao tempo mediano registrado no estudo realizado em um hospital público do Rio de Janeiro, para todos os estádios do tumor⁽⁴⁾. Possivelmente, o INCA, por ser uma unidade de referência em oncologia, tem uma estrutura assistencial que favorece o melhor prognóstico dos casos, em relação ao outro hospital público, que não é especializado em oncologia. Em contrapartida, a baixa proporção de casos tratados com cirurgia, principalmente no estágio Inicial, indica uma dificuldade de acesso a essa modalidade de tratamento.

As probabilidades de sobrevida em 60 meses inferiores a 0,30, na maioria das categorias de análise estudadas, ilustram como esta enfermidade é devastadora, independente de quaisquer fatores avaliados e do estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico. Este achado reforça a importância da prevenção primária com dois focos principais: estímulo à cessação do tabagismo entre os fumantes e conscientização dos jovens, para que estes não iniciem esse comportamento.

Uma vez doente, é importante detectar o câncer de pulmão o quanto antes. Conforme ilustrado na Figura 2, a redução das probabilidades globais de sobrevida em 60 meses, à medida que o estadiamento da doença avança, é considerável.

Na avaliação dos fatores prognósticos por meio dos modelos de Cox, resultados consistentes com outros estudos foram observados para a situação conjugal⁽¹⁴⁾ e para a situação funcional⁽¹⁵⁾.

Não foram encontrados estudos de sobrevida de câncer de pulmão do tipo carcinoma de células não pequenas, estratificados por estadiamento da doença, que avaliassem os riscos associados à intenção inicial de tratamento ou ao primeiro tratamento aplicado. Entretanto, os achados do presente estudo são coerentes com o que é relatado em livros de medicina interna⁽¹⁷⁾ e oncologia⁽¹⁶⁾. Nesses livros, é relatado que as probabilidades de sobrevida são mais elevadas entre aqueles tratados inicialmente com a intenção curativa, e entre os tratados com cirurgia, que é o tratamento que confere melhores chances de cura para esse tipo de câncer de pulmão.

Considerando que as análises dos modelos de regressão foram limitadas pelo conjunto de variáveis disponíveis para análise, frente ao modelo teórico proposto na Figura 1, podemos

destacar a idade, o diagnóstico prévio à admissão no INCA, a situação funcional, a intenção e a modalidade do tratamento inicial como principais fatores prognósticos para o câncer de pulmão na população estudada. As magnitudes e direções dos efeitos estimados no presente estudo, relacionados a esses fatores, são coerentes aos reportados em outros estudos de sobrevida^(4,15,18).

A completude dos prontuários médicos limitou não só o uso de 10 dos 28 fatores do modelo teórico hierarquizado proposto, como também a inclusão de casos no presente estudo, principalmente pela ausência de registro do estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico. Considerando que é da competência do INCA formar as equipes dos RHC e que nessa unidade é utilizado o prontuário único, as falhas de preenchimento encontradas no presente estudo, provavelmente, são menores do que aquelas que podem ser observadas em outras unidades hospitalares, que também atendem pacientes com câncer de pulmão.

No estágio IV foi observada uma mediação de efeito do tabagismo através dos fatores proximais. Considerando que a inclusão das variáveis é feita em blocos, não é possível identificar qual dos fatores é responsável por esse efeito.

Os resultados associados à variável distância entre a residência do paciente e o INCA podem ser explicados em função da organização da referência do sistema de saúde do estado do Rio de Janeiro, no que tange ao tratamento do câncer de pulmão. Para ser admitido no INCA, o paciente deve apresentar um encaminhamento médico, acompanhado de um conjunto mínimo de exames que indiquem a presença de um tumor maligno. Pacientes que residem fora da cidade do Rio de Janeiro, em locais que não possuem unidades de tratamento do câncer, em geral, são beneficiados por um sistema de transporte gratuito e organizado que é oferecido pelas prefeituras de seus locais de residência. De forma geral, esse sistema facilita a manutenção do tratamento e do acompanhamento dos pacientes.

Uma análise bivariada entre a distância e a escolaridade dos pacientes revela que, apenas no raio de até 10 quilômetros de distância, a proporção de pacientes com pelo menos o 1º Grau Completo é superior à proporção de pacientes que não completaram o 1º Grau de escolaridade. Esta região, mais próxima do hospital, inclui áreas muito diferentes do ponto de vista socioeconômico (por exemplo: Lagoa, Leblon e o Complexo de favelas do Jacarezinho). Outras formas de avaliação do acesso ao hospital, em função do local de moradia, que considerem os trajetos percorridos e os transportes utilizados segundo o relato dos pacientes, podem apresentar resultados mais consistentes em relação à análise de sobrevida.

Apesar das limitações inerentes aos estudos retrospectivos utilizando registros médicos, esses estudos são de grande valor para ampliar o conhecimento sobre o acometimento de doenças nas populações que são atendidas nas unidades de saúde.

Em síntese, pode-se destacar que as probabilidades de sobrevida estimadas para 60 meses são muito pequenas, mesmo quando avaliadas por categorias de estadiamento da doença e pelos fatores do modelo que foram avaliados. O câncer de pulmão se caracteriza por ser uma enfermidade silenciosa, cujos sintomas podem ser associados a outras doenças de menor letalidade, o que leva a um atraso do diagnóstico em relação à história natural da doença. A melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as consequências desta doença, tão devastadora, é incentivar a cessação do tabagismo na população geral e evitar a iniciação desse comportamento, principalmente entre os mais jovens.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Travis WD. Pathology of Lung Cancer. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4):669-92.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):784-96.
3. Yang P. Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients: Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003. *Chest*. 2005;128(1):452-62.
4. Mora P. Análise de Sobrevida em Pacientes com Câncer de Pulmão [Tese de Mestrado]. [Rio de Janeiro]: Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva – NESC; 2004.
5. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, Cañizares-Carretero MA, García-Jiménez MD, Genovés-Crespo M, et al. Multicenter analysis of survival and prognostic factors in pathologic stage I non-small-cell lung cancer according to the new 2009 TNM classification. *Arch. Bronconeumol*. 2011;47(9):441-6.
6. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002;122(3):1037-57.

7. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Annals of Oncology*. 2010;21(12):2324-32.
8. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Husain M, Grismer JT, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;70(4):1168-71.
9. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7.
10. Lima S, Carvalho ML, Vasconcelos AGG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008;24(8).
11. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. 2nd ed. Sudbury Mass.: Jones and Bartlett Publishers; 2007.
12. Carvalho M, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shikamura SE. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2a ed. Rio de Janeiro RJ: Editora Fiocruz; 2011.
13. Peto R. Influence of dose and duration of smoke in lung cancer rates. *Tobacco: a major international health hazard*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1986.
14. Jatoi A, Novotny P, Cassivi S, Clark MM, Midthun D, Patten CA, et al. Does Marital Status Impact Survival and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer? Observations from the Mayo Clinic Lung Cancer Cohort. *The Oncologist*. 2007;12(12):1456-63.
15. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):620-30.
16. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

17. Minna, JD. “Neoplasias de pulmão”. In Harrison: Medicina interna, 1:551-562. 17a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2008.

18. Teixeira VLFS. Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica especializada no Rio de Janeiro, 2000-2009 [Tese de Mestrado]. [Rio de Janeiro]: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2011.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pulmão é uma enfermidade silenciosa, cujos sintomas podem ser associados a outras doenças de menor letalidade, o que leva a um atraso do diagnóstico em relação à história natural da doença.

Em função da magnitude e letalidade do câncer de pulmão, e da sua forte relação com o tabagismo, fui motivada a realizar essa tese. Nos últimos 20 anos foram implementadas diversas ações de controle do tabagismo no Brasil, que tiveram, como principal consequência, a redução da prevalência deste fator de risco na população.

O efeito da redução da prevalência de tabagismo, sobre taxas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão, pode ser observado décadas mais tarde. Ao realizar o estudo de tendência da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil, detectamos resultados positivos — como a redução da mortalidade entre homens jovens — que podem ser utilizados pelos gestores do Programa Nacional de Controle do Tabagismo, no sentido de reforçar a importância das ações do Programa.

Por outro lado, entre as mulheres, não foram detectados resultados tão positivos, comparados aos resultados dos homens. Espera-se que a tendência de redução da prevalência de tabagismo seja mantida no Brasil e que as taxas de mortalidade, entre as mulheres, diminuam. O efeito coorte estimado indica que as mulheres estão experimentando atualmente uma tendência semelhante à que os homens experimentaram décadas atrás.

As características básicas dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no INCA não são muito diferentes daquelas registradas em outras coortes. Os pacientes são majoritariamente do sexo masculino, fumantes e apresentam limitações físicas, em decorrência dos sintomas, no momento do diagnóstico.

A coorte avaliada nessa tese é composta de pacientes que foram tratados integralmente no INCA e também de pacientes provenientes de outras unidades (públicas e privadas) que chegaram ao INCA para complementar ou finalizar o tratamento. Ou seja, os resultados aqui apresentados não refletem apenas a qualidade da assistência prestada no INCA, mas também repercutem o cenário atual de organização da assistência ao paciente com câncer no Rio de Janeiro.

A homogeneidade da distribuição dos pacientes do INCA avaliados, em relação ao grau de escolaridade, dificultou a detecção de diferentes perfis de pacientes, sob o ponto de

vista socioeconômico. As nuances socioeconômicas poderiam ser mais bem avaliadas se informações de renda e ocupação fossem regularmente registradas nos prontuários médicos.

A ausência de informações registradas nos prontuários médicos limitou também as análises de dados planejadas no início do estudo sob dois aspectos: *i*) o quantitativo de casos analisados foi reduzido, tanto no estudo de perfil dos pacientes (*segundo artigo*) quanto no estudo de sobrevida (*terceiro artigo*); e *ii*) a análise do modelo hierarquizado poderia contar com 28 fatores, mas destes, 10 não puderam ser utilizados porque não são regularmente registrados nos prontuários médicos. Ou seja, a aplicabilidade do modelo teórico hierarquizado foi limitada, considerando-se as possibilidades de análise encontradas na revisão da literatura.

O preenchimento integral das informações deve ser estimulado, dado que os prontuários médicos são as fontes fundamentais de coleta de dados de pesquisas baseadas em registros médicos.

Mesmo com todas as limitações que são imputadas aos estudos epidemiológicos que utilizam bases de dados secundários, esses estudos devem ser estimulados, dado que o aumento do uso dessas bases está diretamente relacionado à ampliação do conhecimento de seus potenciais e fragilidades.

A coerência dos resultados obtidos nessa tese é relevante, e deve ser considerada no estímulo à realização de outros estudos epidemiológicos que utilizem bases de dados secundários como o RHC e o SIM. O estudo do perfil de pacientes com câncer de pulmão atendidos no INCA (*segundo artigo*) pode ser replicado para outras neoplasias e outras unidades de saúde do Brasil. Uma conquista recente, para aqueles que desejam realizar estudos utilizando as bases de dados dos registros hospitalares de câncer, é a disponibilização na *Internet* dessas bases de dados por meio do *Integrador RHC* (<http://irhc.inca.gov.br>).

O estudo de confiabilidade dos dados do Registro Hospitalar de Câncer revelou uma realidade preocupante no que tange ao registro da causa básica do óbito. Dado que realizamos um estudo de sobrevida para o câncer de pulmão e que a letalidade desta enfermidade é elevada, foi muito trabalhoso recuperar a causa básica do óbito para mais de 1.000 indivíduos. Essa etapa seria menos árdua se a causa básica do óbito fosse registrada de acordo com as informações das declarações de óbito daqueles que faleceram.

Pelo menos três abordagens de análise distintas foram utilizadas nessa tese para ilustrar diferentes aspectos do câncer de pulmão. De forma geral, pode-se dizer que os resultados dos artigos, na sequência em que foram apresentados, acrescentam conhecimentos que corroboram com os artigos subsequentes.

Assim como foi antecipado no estudo de tendência temporal, a prevalência de tabagismo é elevada entre aqueles que têm câncer de pulmão. Mas, comparada a prevalência entre os homens, essa medida é menor entre as mulheres com câncer de pulmão atendidas no HCI/INCA. Da mesma forma, quando comparados os sexos, o quantitativo de casos registrados do sexo feminino é muito menor do que o quantitativo de casos registrados do sexo masculino.

Quando o perfil dos pacientes com câncer de pulmão do INCA foi avaliado, destacou-se dos demais um grupo de pacientes diagnosticados em estádios iniciais. Dada a maior chance de cura do câncer de pulmão nesse estágio e a pequena proporção de casos identificados nestas condições, recomenda-se uma avaliação minuciosa dos motivos que levaram esses pacientes a serem diagnosticados precocemente. O reconhecimento das razões que motivaram a detecção precoce desses casos pode auxiliar no planejamento de estratégias de captação de pacientes, antes mesmo do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Um projeto de pesquisa com esse enfoque foi submetido, recentemente, ao Sistema de Planejamento do INCA para o ano de 2013.

A organização da conduta assistencial aos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA gerou um dado interessante. Pacientes dos estádios I e II, que em geral, são candidatos à cirurgia, e têm melhor prognóstico, esperam mais tempo para o início do tratamento do que aqueles dos estádios III e IV que, frequentemente, são submetidos a tratamentos iniciados por radioterapia ou quimioterapia. Nessa tese, não foi possível avaliar intimamente as questões de acesso ao diagnóstico e ao tratamento dos pacientes com câncer de pulmão. A realização de estudos futuros de acesso que incluam, além dos aspectos abordados nessa tese, informações sobre internações e procedimentos de alta complexidade, deve ser estimulada.

Os dados do estudo de análise de sobrevida traduzem uma realidade preocupante que nos desafia a refletir sobre como o cenário atual pode ser modificado. Após o adoecimento por câncer de pulmão, as probabilidades de sobrevida estimadas são muito baixas, mesmo quando avaliadas por categorias de estágio do tumor, tipo histológico e demais fatores avaliados na análise de sobrevida. É preciso evitar que mais pessoas adoçam.

Além da limitação citada anteriormente, pela redução do número de indicadores estudados, a análise por meio do modelo hierarquizado foi afetada também por questões inerentes a relação entre o câncer de pulmão e os fatores distais e intermediários do modelo teórico hierarquizado proposto. Considerando que a idade foi incluída, compulsoriamente, em

todos os modelos de regressão múltipla, entre os fatores distais, somente o sexo atendeu aos critérios de entrada nos modelos. O mesmo foi observado entre os fatores intermediários.

O diagnóstico prévio à admissão no INCA, o estágio do tumor, o tipo histológico, a situação funcional e o tratamento se consolidaram como principais fatores prognósticos no estudo de análise de sobrevida. A situação funcional e o tratamento podem ser considerados como fatores que nos auxiliam na identificação de nuances de gravidade dos pacientes, dentro de cada grupo de estadiamento estudado. O aumento da proporção de casos com diagnóstico firmado deve ser estimulado para que os tempos de espera, entre as etapas de diagnóstico e tratamento, diminuam e, conseqüentemente, maiores taxas de sobrevida sejam observadas.

A prevenção secundária populacional do câncer de pulmão não é recomendada dado que nenhuma estratégia de detecção precoce testada (raios-X, citologia de escarro ou tomografia computadorizada) apresentou resultados positivos em relação à redução da mortalidade por câncer de pulmão.

A melhor forma de evitar que mais pessoas sofram as conseqüências desta doença tão devastadora é incentivar a cessação do tabagismo na população geral e evitar a iniciação desse comportamento, principalmente entre os mais jovens.

Diretrizes políticas devem ser efetivamente implantadas no SUS para que, aqueles que venham a desenvolver o câncer de pulmão, no futuro, tenham uma chance maior de diagnosticar precocemente a doença, iniciar rapidamente o tratamento anti-neoplásico e alcançar a cura.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A. G. N. 1932. "Cancer of the Lung". *Canadian Medical Association journal* 27 (1): 64–65.
- Aberle, D. R., A. M. Adams, C. D. Berg, W. C. Black, J. D. Clapp, R. M. Fagerstrom, I. F. Gareen, C. Gatsonis, P. M. Marcus, e J. D. Sicks. 2011. "Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening". *The New England journal of medicine* 365 (5): 395–409.
- Alberg, A. J. 2003. "Epidemiology of lung cancer". *Chest* 123 (90010): 21S–49.
- Almeida, L, A. Szklo, M. Sampaio, M. C. Souza, L. F. Martins, M. Szklo, D. Malta, e R. Caixeta. 2012. "Global Adult Tobacco Survey Data as a Tool to Monitor the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) Implementation: The Brazilian Case". *International journal of environmental research and public health* 9 (7): 2520–2536.
- Bach, P. B., J. N. Mirkin, T. K. Oliver, C. G. Azzoli, D. A. Berry, O. W. Brawley, T. Byers, et al. 2012. "Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review". *JAMA: the journal of the American Medical Association* 307 (22): 2418–2429.
- Barros, J. A., G. Valladares, A. R. Faria, E. M. Fugita, A. P. Ruiz, A. G. D. Vianna, G. L. Trevisan, e F. A. M. Oliveira. 2006. "Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento". *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 32 (3): 221–227.
- Benzécri, J.-P. 1992. *Correspondence analysis handbook*. New York: Marcel Dekker.
- Berlin, N. I., C. R. Buncher, R. S. Fontana, J. K. Frost, e M. R. Melamed. 1984. "The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction". *The American review of respiratory disease* 130 (4): 545–549.
- Black, C., R. de Verteuil, S. Walker, J. Ayres, A. Boland, A. Bagust, e N. Waugh. 2007. "Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature". *Thorax* 62 (2): 131–138.
- Boccolini, C. S. 2007. "Fatores que interferem no tempo entre o nascimento e o início da amamentação em Hospitais do Município do Rio de Janeiro/RJ". Tese de Mestrado, Rio de Janeiro RJ: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/Fiocruz).
- Boing, A. F., e T. F. Rossi. 2007. "Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences". *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 33 (5): 544–551.
- Boyle, P., e IARC. 2008. *World cancer report 2008*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press.
- Boyle, P., e M. Smans. 2008. *Atlas of cancer mortality in the European Union and the European economic area, 1993-1997*. IARC Scientific Publications 159. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press.

- Brasil, Ministério da Saúde. 1990. *Pesquisa Nacional Sobre Saúde e Nutrição: perfil da população brasileira de 0 a 25 anos*. Brasília: Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (INAN).
- . 2004. *TNM classificação de tumores malignos*. 6. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; União Internacional Contra o Câncer.
- . 2012. “Sistema de informações sobre mortalidade - SIM/MS”. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtbr.def>.
- Bray, F., JS. Ren, E. Masuyer, e J. Ferlay. 2012. “Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008”. *International Journal of Cancer*.
- Brundage, M. D., D. Davies, e W. J. Mackillop. 2002. “Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress”. *Chest* 122 (3): 1037–1057.
- Canadian Cancer Society’s Steering Committee on Cancer Statistics. 2011. “Canadian Cancer Statistics 2011”. Canadian Cancer Society.
- Cancer Research UK. 2007. “UK Lung Cancer mortality statistics”. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/mortality/>.
- Carstensen, B. 2007. “Age–period–cohort models for the Lexis diagram”. *Statistics in Medicine* 26 (15): 3018–3045.
- Carstensen, B., M. Plummer, E. Laara, e M. Hills. 2010. *Epi: A package for statistical analysis in epidemiology*. R package version 1.1.12 (version 1.1.12). <http://CRAN.R-project.org/package=Epi>.
- Carvalho, M., V. L. Andreozzi, C. T. Codeço, D. P. Campos, M. T. S. Barbosa, e S. E. Shikamura. 2011. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2ª ed. 1 vols. Rio de Janeiro RJ: Editora Fiocruz.
- Carvalho, M. S., e C. J. Struchiner. 1992. “Análise de correspondência: uma aplicação do método à avaliação de serviços de vacinação”. *Cadernos de Saúde Pública* 8 (3): 287–301. doi:10.1590/S0102-311X1992000300008.
- Chandra, S., A. Mohan, R. Guleria, V. Singh, e P. Yadav. 2009. “Delays during the diagnostic evaluation and treatment of lung cancer”. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 10 (3): 453–456.
- Cox, D. R. 1972. “Regression Models and Life-Tables”. *Journal of the Royal Statistical Society* 34 (2). Methodological: 187–220.
- Detterbeck, F. C., D. J. Boffa, e L. T. Tanoue. 2009. “The New Lung Cancer Staging System”. *Chest* 136 (1): 260–271.
- DeVita, V. T., T. S. Lawrence, e S. A. Rosenberg. 2011. *Cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Doll, R. 1966. “Bronchial cancer and tobacco”. *Les Bronches* 16 (5): 313–324.
- Doll, R., e A. B. Hill. 1966. “Mortality of British doctors in relation to smoking: observations on coronary thrombosis”. *National Cancer Institute Monograph* 19: 205–268.
- Ezzati, M., e A. D. Lopez. 2003. “Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000”. *Lancet* 362 (9387): 847–852.

- Faggiano, F., T. Partanen, M. Kogevinas, e P. Boffetta. 1997. “Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality”. *IARC Scientific Publications* (138): 65–176.
- Ferlay, J., H.R. Shin, F.I. Bray, D. Forman, C. Mathers, e D. M. Parkin. 2010. “Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10”. *GLOBOCAN 2008*. <http://globocan.iarc.fr>.
- Feuer, E. J., D. T. Levy, e W. J. McCarthy. 2012. “The impact of the reduction in tobacco smoking on u.s. Lung cancer mortality, 1975-2000: an introduction to the problem”. *Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis* 32 Suppl 1: S6–S13.
- Fienberg, S. E., e W. M. Mason. 1985. “Specification and Implementation of Age, Period, and Cohort Models”. In *Cohort Analysis in Social Research*, 45–88. New York: Springer-Verlag.
- Gadgeel, S. M. 2001. “Impact of Race in Lung Cancer : Analysis of Temporal Trends From a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database”. *Chest* 120 (1): 55–63.
- Giovino, G. 2007. “The Tobacco Epidemic in the United States”. *American Journal of Preventive Medicine* 33 (6): S318–S326.
- González, P. D., M. T. Jiménez, e J. J. Viñes. 2005. “Effect of birth cohort, period of diagnosis and age on cancer incidence in Navarra, 1973-1997”. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra* 28 (3): 389–402.
- Greenacre, M., e J. Blasius. 2006. *Multiple correspondence analysis and related methods*. 1 vols. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Groome, P. A., V. Bolejack, J. J. Crowley, C. Kennedy, M. Krasnik, L. H. Sobin, e P. Goldstraw. 2007. “The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours”. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2 (8): 694–705.
- Hadoux, J., B. Besse, e D. Planchard. 2011. “Cancers bronchiques des non-fumeurs : particularités épidémiologiques, thérapeutiques et moléculaires”. *La Presse Médicale*.
- Holford, T. R. 2006. “Approaches to fitting age-period-cohort models with unequal intervals”. *Statistics in Medicine* 25 (6): 977–993.
- Instituto Nacional de Câncer. 2010. *Registros Hospitalares de Câncer - Planejamento e Gestão*. 2ª ed. Vol. 1. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer.
- . 2011. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro RJ: Instituto Nacional de Câncer.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2012. *Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho*. 1 vols. Rio de Janeiro RJ: Instituto Nacional de Câncer.
- Jamnik, S., I. L. Santoro, e C. Uehara. 2002. “Estudo comparativo dos fatores prognósticos entre os pacientes com maior e menor sobrevida em portadores de carcinoma broncogênico”. *Jornal de Pneumologia* 28 (5).

- Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, e M. J. Thun. 2009. “Cancer Statistics, 2009”. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 59 (4): 225–249.
- Jemal, A., M. J. Thun, L. A. G. Ries, H. L. Howe, H. K. Weir, M. M. Center, E. Ward, et al. 2008. “Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control”. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 100 (23): 1672–1694.
- Kaplan, E. L., e P. Meier. 1958. “Nonparametric Estimation from Incomplete Observations”. *Journal of the American Statistical Association* 53 (282): 457–481.
- Karnofsky, D. A., e J. H. Burchenal. 1949. “The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer”. In *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press.
- Kogevinas, M., e M. Porta. 1997. “Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence”. *IARC Scientific Publications* (138): 177–206.
- Larke, F. J., R. L. Kruger, C. H. Cagnon, M. J. Flynn, M. M. McNitt-Gray, X. Wu, P. F. Judy, e D. D. Cody. 2011. “Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial”. *AJR. American journal of roentgenology* 197 (5): 1165–1169.
- Levy, D., L. M. de Almeida, e A. Szklo. 2012. “The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation”. Org. J. M. Samet. *PLoS Medicine* 9 (11).
- Lima, S., M. L. Carvalho, e A. G. G. Vasconcelos. 2008. “Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal”. *Cadernos de Saúde Pública* 24 (8).
- Mackillop, W. J., J. Zhang-Salomons, C. J. Boyd, e P. A. Groome. 2000. “Associations between community income and cancer incidence in Canada and the United States”. *Cancer* 89 (4): 901–912.
- Maechler, M., P. Rousseeuw, A. Struyf, e M. Hubert. 2005. *Cluster Analysis Basics and Extensions*. R package version 1.14.0 (version 1.14.0). <http://CRAN.R-project.org/package=cluster>.
- Malta, D. C., E. C. Moura, S. A. Silva, P. P. V. Oliveira, e V. L. C. Silva. 2010. “Prevalência do tabagismo em adultos residentes nas capitais dos estados e no Distrito Federal, Brasil, 2008”. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 36 (1).
- Malta, D. C., L. Moura, M. F. M. Souza, M. P. Curado, A. P. Alencar, e G. P. Alencar. 2007. “Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003”. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 33 (5): 536–543.
- Marcus, P. M., E. J. Bergstralh, R. M. Fagerstrom, D. E. Williams, R. Fontana, W. F. Taylor, e P. C. Prorok. 2000. “Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up”. *Journal of the National Cancer Institute* 92 (16): 1308–1316.
- Marcus, P. M., E. J. Bergstralh, M. H. Zweig, A. Harris, K. P. Offord, e R. S. Fontana. 2006. “Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis”. *Journal of the National Cancer Institute* 98 (11): 748–756.
- Mason, G. A. 1941. “Cancer of the Lung”. *Postgraduate medical journal* 17 (191): 153–156.

- Medronho, R. A., K. V. Bloch, R. R. Luiz, e G. L. Werneck. 2009. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu.
- Melamed, M. R., B. J. Flehinger, M. B. Zaman, R. T. Heelan, W. A. Perchick, e N. Martini. 1984. "Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York". *Chest* 86 (1): 44–53.
- Mendonça, G. A. S., C. P. Noronha, M. O. Santos, e J. F. P. Oliveira. 2008. "Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras". *Revista Brasileira de Epidemiologia* 11 (3).
- Merkin, S. S., L. Stevenson, e N. Powe. 2002. "Geographic socioeconomic status, race, and advanced-stage breast cancer in New York City". *American Journal of Public Health* 92 (1): 64–70.
- Minna, J. D. 2008. "Neoplasias de pulmão". In *Harrison: Medicina interna*, 1:551–562. 17^a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill.
- Mora, P. 2004. "Análise de Sobrevida em Pacientes com Câncer de Pulmão". Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva – NESC.
- Mota, J. C., A. G. G. Vasconcelos, e S. G. Assis. 2007. "Análise de correspondência como estratégia para descrição do perfil da mulher vítima do parceiro atendida em serviço especializado". *Ciência & Saúde Coletiva* 12 (3): 799–809. doi:10.1590/S1413-81232007000300030.
- Muñoz, S. E., L. Chatenoud, C. La Vecchia, E. Negri, e F. Levi. 1998. "Trends in cancer mortality in Argentina, 1966-91". *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 7 (1): 37–44.
- Nakamura, H., K. Ando, T. Shinmyo, K. Morita, A. Mochizuki, N. Kurimoto, e S. Tatsunami. 2011. "Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis". *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 17 (5): 469–480.
- Olinto, M. T. A. 1998. "Reflexões sobre o uso do conceito de gênero e/ou sexo na epidemiologia: um exemplo nos modelos hierarquizados de análise". *Revista Brasileira de Epidemiologia* 1 (2): 161–169.
- Organização Mundial de Saúde. 2000. *CID-O - Classificação Internacional de Doenças para Oncologia*. 3. ed. 1 vols. São Paulo: Editora da USP: Fundação Oncocentro de São Paulo.
- Overholt, R. H., e I. C. Schmidt. 1949. "Survival in primary carcinoma of the lung". *The New England journal of medicine* 240 (13): 491–497.
- Pacheco, F. A., M. E. M. Paschoal, e M. G. C. Carvalho. 2002. "Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica". *Jornal de Pneumologia* 28 (3).
- Parkin, D. M., F. I. Bray, e S. S. Devesa. 2001. "Cancer burden in the year 2000. The global picture". *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 37 Suppl 8: S4–66.

- Paula, F. L., M. J. M. Fonseca, R. V. C. Oliveira, e S. Rozenfeld. 2010. “Perfil de idosos com internação por quedas nos hospitais públicos de Niterói (RJ)”. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 13 (4): 587–595. doi:10.1590/S1415-790X2010000400004.
- Pereira, J. 2004. *Análise de dados qualitativos: estratégias para as ciências da saúde, humanas e sociais*. 3^a ed. São Paulo: EDUSP.
- Peto, J. 2011. “That lung cancer incidence falls in ex-smokers: misconceptions 2”. *British journal of cancer* 104 (3): 389.
- Peto, R. 1986. “Influence of dose and duration of smoke in lung cancer rates”. In *Tobacco: a major international health hazard*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer.
- R Development Core Team. 2009. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (version 2.9). Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>.
- . 2010. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (version 2.11). Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>.
- . 2011. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R package version (version 2.13). Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>.
- Raj, V., A. Bajaj, e J. J. Entwisle. 2011. “Implications of New (Seventh) TNM Classification of Lung Cancer on General Radiologists—A Pictorial Review”. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 40 (2): 85–93.
- Ramirez, A. J., A. M. Westcombe, C. C. Burgess, S. Sutton, P. Littlejohns, e M. A. Richards. 1999. “Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review”. *Lancet* 353 (9159): 1127–1131.
- Rebello, M. S. 2004. “Análise sobre classe social e fatores assistenciais como prognóstico para sobrevida de pacientes com câncer de mama feminina, residentes no município do Rio de Janeiro, atendidas no Instituto Nacional de Câncer”. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.
- Samet, J. M. 1991. “Health benefits of smoking cessation”. *Clinics in chest medicine* 12 (4): 669–679.
- Schmidt, M. I., B. B. Duncan, G. A. S. Mendonça, A. M. Menezes, C. A. Monteiro, S. M. Barreto, D. Chor, e P. R. Menezes. 2011. “Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges”. *Lancet*.
- Segi, M., S. Fujisaku, M. Kurihara, Y. Narai, e K. Sasajima. 1960. “The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation”. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 72: 91–103.
- Shopland, D. R. 1995. “Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking”. *Environmental Health Perspectives* 103 Suppl 8: 131–142.

- Sidorchuk, A., E. E. Agardh, O. Aremu, J. Hallqvist, P. Allebeck, e T. Moradi. 2009. “Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis”. *Cancer Causes & Control* 20 (4): 459–471.
- Subramanian, J., e R. Govindan. 2007. “Lung Cancer in Never Smokers: A Review”. *Journal of Clinical Oncology* 25 (5): 561–570.
- Szklo, M., e F. J. Nieto. 2007. *Epidemiology: beyond the basics*. 2nd ed. Sudbury Mass.: Jones and Bartlett Publishers.
- Teixeira, V. L. F. S. 2011. “Sobrevida de pacientes mulheres com câncer de pulmão em clínica especializada no Rio de Janeiro, 2000-2009”. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- Therneau, T. 2012. *survival: A Package for Survival Analysis in S. R* package version (version 2.13.2). Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- Thun, M. J, C. A. Lally, J. T. Flannery, E. E. Calle, W. D. Flanders, e C. W. Heath Jr. 1997. “Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer”. *Journal of the National Cancer Institute* 89 (21): 1580–1586.
- Toh, C.-K., F. Gao, W.-T. Lim, S.-S. Leong, K.-W. Fong, S.-P. Yap, A. A.L. Hsu, et al. 2006. “Never-Smokers With Lung Cancer: Epidemiologic Evidence of a Distinct Disease Entity”. *Journal of Clinical Oncology* 24 (15): 2245–2251.
- Toh, C.-K., e W.-T. Lim. 2006. “Lung cancer in never-smokers”. *Journal of Clinical Pathology* 60 (4): 337–340.
- Travis, W. D. 2011. “Pathology of Lung Cancer”. *Clinics in Chest Medicine* 32 (4): 669–692.
- U.S. Preventive Services Task Force. 2004. “Lung cancer screening: recommendation statement”. *Annals of internal medicine* 140 (9): 738–739.
- Uehara, C., S. Jamnik, e I. Santoro. 1998. “Câncer de Pulmão”. *Medicina, Ribeirão Preto* 31. Simpósio Doenças Pulmonares: 266–276.
- Uehara, C., I. L. Santoro, e S. Jamnik. 2000. “Câncer de pulmão: comparação entre os sexos”. *Jornal de Pneumologia* 26 (6). doi:10.1590/S0102-35862000000600003.
- UICC. 2004. *Evidence-based cancer prevention: strategies for NGOs*. Genebra: UICC.
- Vågerö, D., e G. Persson. 1987. “Cancer survival and social class in Sweden”. *Journal of Epidemiology and Community Health* 41 (3): 204–209.
- Victora, C. G., S. R. Huttly, S. C. Fuchs, e M. T. Olinto. 1997. “The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach”. *International Journal of Epidemiology* 26 (1): 224–227.
- Wheatley-Price, P., A. Le Maître, K. Ding, N. Leighl, V. Hirsh, L. Seymour, A. Bezjak, e F. A. Shepherd. 2010. “The influence of sex on efficacy, adverse events, quality of life, and delivery of treatment in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group non-small cell lung cancer chemotherapy trials”. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 5 (5): 640–648.

- Wilde, J. 1989. "A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR". *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2 (7): 656–662.
- World Health Organization. 2002. *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines*. 2ª edição. Genebra: WHO.
- World Health Organization, e Center for Disease Control. 2010. *Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet China: 2010*. http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_china_gats_factsheet_2010.pdf.
- Wünsch Filho, V., A. P. Mirra, R. V. M. López, e L. F. Antunes. 2010. "Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas". *Revista Brasileira de Epidemiologia* 13 (2).
- Xavier, F, L de A Henn, M Oliveira, e L Orlandine. 1996. "Smoking and its relation to the histological type, survival, and prognosis among patients with primary lung cancer". *São Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina* 114 (6): 1298–1302.
- Yang, Y. 2008. "Trends in U.S. adult chronic disease mortality, 1960-1999: age, period, and cohort variations". *Demography* 45 (2): 387–416.
- Yau, G., M. Lock, e G. Rodrigues. 2007. "Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening". *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 58 (2): 161–170.
- Yoder, L. H. 2006. "Lung cancer epidemiology". *Medsurg Nursing: Official Journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses* 15 (3): 171–174; quiz 175.
- Zamboni, M. 2002. "Epidemiologia do câncer do pulmão". *Jornal de Pneumologia* 28 (1).
- Zubrod, C. G., M. Schneiderman, E. Frei, C. Brindley, G. Lennard Gold, B. Shnider, R. Oviedo, et al. 1960. "Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide". *Journal of Chronic Diseases* 11 (1): 7–33.

ANEXO I. FICHA DE COLETA DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER

Nome do Hospital

FICHA DE REGISTRO DE TUMOR

CASO ANALÍTICO

1. Sim 2. Não

ITENS OBRIGATÓRIOS

01. N° DO PRONTUÁRIO HOSPITALAR

02. N° DE REGISTRO NO RHC

03. NOME

04. SEXO

1. Masculino 2. Feminino 3. Ignorado

05. IDADE

06. DATA DE NASCIMENTO

07. LOCAL DE NASCIMENTO

08. RAÇA / COR

1. Branca 4. Parda
 2. Preta 5. Indígena
 3. Amarela 9. Sem Informação

09. GRAU DE INSTRUÇÃO

1. Analfabeto 4. 2° Grau comp.
 2. 1° Grau incomp. 5. Nível superior
 3. 1° Grau comp. 9. Sem informação

10. OCUPAÇÃO

11. PROCEDENCIA

12. CLÍNICA DE ENTRADA

13. CLÍNICA DO 1° ATENDIMENTO

14. REGISTRO DE IDENTIFICAÇÃO CIVIL
CPF / CARTÃO DO SUS

Identificação do Paciente

15. DATA DA 1ª CONSULTA

23. TNM

24. pTNM

25. LOCALIZAÇÃO DE METÁSTASE A DISTÂNCIA

26. DATA DE INÍCIO DO 1° TRATAMENTO NO HOSPITAL

27. PRINCIPAL RAZÃO PARA NÃO REALIZAÇÃO DO 1° TRATAMENTO NO HOSPITAL

1. Recusa do Tratamento
 2. Doenças Avançadas, falta de condições clínicas
 3. Outras Doenças Associadas
 4. Abandono de Tratamento
 5. Complicações do Tratamento
 6. Óbito
 7. Outras
 8. Não se aplica
 9. Sem Informação

28. PRIMEIRO TRATAMENTO RECEBIDO NO HOSPITAL

1. Nenhum
 2. Cirurgia
 3. Radioterapia
 4. Quimioterapia
 5. Hormonioterapia
 6. Transplante de Medula Óssea
 7. Imunoterapia
 8. Outros
 9. Sem Informação

29. ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO 1° TRATAMENTO NO HOSPITAL

1. Sem Evidência da Doença (Remissão Completa)
 2. Remissão Parcial
 3. Doença Estável
 4. Doença em Progressão
 5. Fora de Possibilidade Terapêutica
 6. Óbito
 8. Não se Aplica
 9. Sem Informação

30. DATA DO ÓBITO

31. CAUSA IMEDIATA DA MORTE

32. CAUSA BÁSICA DA MORTE

33. SEGUIMENTO

1. Sim
 2. Não

34. CÓDIGO DO REGISTRADOR

35. DATA DO PREENCHIMENTO DA FICHA

Informações sobre: a Doença, Tratamento, Óbito e Registro hospitalar

16. DATA DO DIAGNÓSTICO

17. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTERIORES

1. Sem Diag. / Sem Trat.
 2. Com Diag. / Sem Trat.
 3. Com Diag. / Com Trat.
 4. Outros
 5. Sem Informação

18. BASE MAIS IMPORTANTE DO DIAGNÓSTICO

1. Exame Clínico e /ou Patologia Clínica
 2. Exames por Imagem
 3. Endoscopia
 4. Cirurgia Exploradora / Necropsia
 5. Citologia ou Hematologia
 6. Histologia da Metástase
 7. Histologia do Tumor primário
 9. Sem Informação

19. LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

20. TIPO HISTOLÓGICO

21. MAIS DE UM TUMOR PRIMÁRIO

1. Não 2. Sim 3. Duvidoso

22.(a) ESTADIAMENTO

22.(b) OUTRO ESTADIAMENTO
(para <18 anos)

Vide Verso>

ITENS OPCIONAIS

36. ESTADO CONJUGAL ATUAL

- 1. Casado
- 2. Solteiro
- 3. Desquitado/separado/divorciado
- 4. Viúvo
- 9. Sem Informação

37. DATA DA TRIAGEM

--	--	--	--	--	--	--	--

38. HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER

- 1. Sim
- 2. Não
- 9. Sem Informação

39. ALCOOLISMO

- 1. Sim
- 2. Não
- 8. Não se aplica
- 9. Sem Informação

40. TABAGISMO

- 1. Sim
- 2. Não
- 8. Não se aplica
- 9. Sem Informação

41. ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO

- 1. SUS
- 2. Não SUS
- 3. Veio por conta própria
- 9. Sem informação

42. EXAMES RELEVANTES PARA O DIAGNÓSTICO E PLANEJAMENTO DA TERAPEUTICA DO TUMOR

- 1. Exame Clínico e Patologia Clínica
- 2. Exames por Imagem
- 3. Endoscopia e Cirurgia Exploradora
- 4. Anatomia Patológica
- 9. Sem Informação

43. LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA PROVÁVEL

--	--	--	--	--	--	--	--

44. LATERALIDADE

- 1. Direita
- 2. Esquerda
- 3. Bilateral
- 8. Não se aplica
- 9. Sem Informação

CODIFICAÇÃO DAS INFORMAÇÕES:**FONTE DA INFORMAÇÃO**

1. Consulta Médica
2. Consulta outro profissional da saúde
3. Carta ou telegrama
4. Telefonema
5. Visita domiciliar
6. Outro
9. Sem informação

ESTADO DA DOENÇA

1. Vivo, sem câncer
2. Vivo, com câncer
3. Vivo, SOE
4. Óbito, sem câncer
5. Óbito, com câncer
6. Óbito, SOE
9. Sem informação

QUALIDADE DE SOBREVIVÊNCIA

1. Muito grave (acamado)
2. Severamente incapacitado
3. Alguma incapacidade
4. Ativo, com sintomas
5. Bem, sem queixas
8. Não se aplica
9. Sem informação

TRATAMENTO

1. Nenhum
2. Cirurgia
3. Radioterapia
4. Quimioterapia
5. Hormonioterapia
6. Transplante de Medula Óssea
7. Imunoterapia
8. Outros
9. Sem informação

ANO DE SEGUIMENTO	DATA DA IDENTIFICAÇÃO DO EVENTO	DATA DO RESGATE PELO REGISTRADOR	FONTE DA INFORMAÇÃO	ESTADO DA DOENÇA	QUALIDADE DE SOBREVIVÊNCIA	TRATAMENTO	METÁSTASE A DISTÂNCIA	DATA DA RECIDIVA
7º ANO	/ /	/ /					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	/ /
OBSERVAÇÕES:								
10º ANO	/ /	/ /					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	/ /
OBSERVAÇÕES:								
15º ANO	/ /	/ /					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	/ /
OBSERVAÇÕES:								
20º ANO	/ /	/ /					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	/ /
OBSERVAÇÕES:								

APÊNDICE II. CONFIABILIDADE DOS DADOS

Visando avaliar a qualidade das bases de dados utilizadas foram calculadas estatísticas Kappa para as seguintes variáveis: etilismo, tabagismo, estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico, histórico familiar de câncer e causa básica do óbito. A base de dados utilizada nesta etapa é formada pelos 1.301 casos que serão examinados na análise de sobrevida.

O valor de Kappa variou entre 0,980 (estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico) e 0,037 (causa básica do óbito) (Tabela II.1). Para causa e data do óbito a medida de concordância foi calculada apenas para os casos com a data do óbito preenchida no banco de dados do RHC. Esta medida foi adotada porque a coleta de dados, específica para o estudo, aconteceu após a extração da base de dados do RHC.

O grau de concordância, entre os registradores do RHC e o coletador do presente estudo, para o estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico foi classificado como excelente, segundo a classificação proposta por Byrt em 1996 (Szklo e Nieto 2007).

O grau de concordância do histórico familiar de câncer pode ser considerado muito bom, foram recuperadas informações sobre esta variável para 111 pacientes.

O etilismo alcançou um grau de concordância considerado bom. O tabagismo obteve um grau razoável. Foram recuperadas informações sobre etilismo para 59 casos e, sobre tabagismo, para 64 casos.

A medida de concordância associada à causa básica do óbito reflete os esforços para obtenção do estado vital detalhado dos casos, dado que esta é uma informação essencial na modelagem dos estudos de sobrevida.

Tabela II.1. Confiabilidade entre os dados coletados especificamente para a tese e os dados do RHC/HCI

	Kappa	Valor de <i>p</i>
Estadiamento clínico por ocasião do diagnóstico	0,980	< 0,001
Histórico familiar de câncer	0,836	< 0,001
Etilismo	0,775	< 0,001
Tabagismo	0,521	< 0,001
Causa básica do óbito	0,037	< 0,001

APÊNDICE III. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO DE COORTE

A descrição da coorte do estudo de sobrevida foi realizada de acordo com as variáveis do modelo teórico hierarquizado segundo tipo histológico.

Visando avaliar se houve perda seletiva de casos, pela ausência de registro do estágio do tumor na data do diagnóstico (n=256), os casos incluídos no estudo (n=1.301) foram comparados aos casos excluídos (n=256). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (valor de p do teste Qui-Quadrado $> 0,05$) quanto à distribuição dos casos por sexo, escolaridade e tabagismo.

Em relação à idade média observamos que os casos incluídos no estudo são mais jovens (62 anos) que os casos excluídos (65 anos). Também foram observadas diferenças entre os tipos histológicos. Enquanto 8% dos casos incluídos no estudo são do tipo pequenas células, entre os casos excluídos, esse percentual corresponde a 22%. A diferença observada entre os tipos histológicos reflete-se diretamente sobre os achados em relação ao tratamento e ao tempo de seguimento dos casos.

Após a conclusão da coleta de dados algumas variáveis, inicialmente previstas no plano de análise, não foram avaliadas em função do elevado percentual de ausência de informações. Foram elas: etilismo (19%), histórico familiar de câncer (19%), estado da doença ao final do primeiro tratamento (31%) e ocupação (50%) (Tabela III.1).

Tabela III.1. Distribuição do quantitativo de dados ausentes, na base de dados do estudo de coorte dos pacientes com câncer de pulmão, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores estudados

Características Estudadas	n	%
Fatores Proximais		
Escolaridade	29	2,2
Raça/Cor	13	1,0
Situação conjugal	29	2,2
Histórico familiar de câncer	243	18,7
Fatores Intermediários		
Etilismo	241	18,5
Tabagismo	13	1,0
Carga tabágica	92	7,1
Ocupação	625	50,1
Diagnóstico anterior à admissão no INCA	1	0,1
Tempo entre o diagnóstico e a 1ª consulta no HCI/INCA	1	0,1
Tempo entre a 1ª consulta no HCI/INCA e o 1º tratamento	4	0,3
Tempo entre o diagnóstico e o 1º tratamento no HCI/INCA	4	0,3
Fatores Proximais		
Situação funcional	175	13,5
Lateralidade do tumor	110	8,5
Intenção do primeiro tratamento	89	6,8
Estado da doença ao final do primeiro tratamento	400	30,8

A coorte de estudo foi formada predominantemente por pacientes com tumores do tipo carcinoma de células não pequenas (Tabela III.2).

Indivíduos do sexo masculino, com escolaridade baixa, da raça/cor branca e com companheiro ocorreram com maior frequência em ambos os tipos histológicos (Tabela III.2). Foi observada uma pequena diferença, estatisticamente significativa ($p=0,004$), entre a idade média na data do diagnóstico das mulheres (60,7 anos) em relação aos homens (62,5 anos).

Tabela III.2. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por tipo histológico, segundo fatores distais do modelo proposto

Fatores Distais	Carcinoma de Células Não Pequenas		Carcinoma de Pequenas Células		Total		p ^a
	n	%	n	%	n	%	
Total	1.194	91,8	107	8,2	1.301	100,00	--
Faixa Etária							
30 a 49 anos	153	12,8	12	11,2	165	12,7	0,930
50 a 59 anos	313	26,2	27	25,2	340	26,1	
60 a 69 anos	435	36,4	42	39,3	477	36,7	
70 a 99 anos	293	24,5	26	24,3	319	24,5	
Sexo							
Feminino	340	28,5	31	29,0	371	28,5	0,913
Masculino	854	71,5	76	71,0	930	71,5	
Escolaridade[§]							
Até o EF incompleto	639	54,7	61	59,2	700	55,0	0,372
EF completo e+	530	45,3	42	40,8	572	45,0	
Raça/Cor							
Branca	774	65,5	73	68,9	847	65,8	0,482
Não branca	408	34,5	33	31,1	441	34,2	
Situação Conjugal							
Sem companheiro	486	41,7	37	34,9	523	41,1	0,175
Com companheiro	680	58,3	69	65,1	749	58,9	

Notas: ^a Corresponde ao valor de p do teste Qui-Quadrado.

[§] EF = Ensino Fundamental.

Quando avaliamos a distribuição dos casos segundo fatores intermediários, observamos diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), entre os tipos histológicos para todas as variáveis, exceto as de localização da residência dos pacientes. Em relação ao tabagismo, destaca-se que apenas um caso, entre os tumores de pequenas células, nunca fumou (Tabela III.3).

O tempo médio de espera entre o diagnóstico e a primeira consulta no INCA foi menor para os tumores de pequenas células (21 dias) do que para os tumores de células não pequenas (31 dias, $p = 0,035$).

Em relação à espera pelo tratamento após o diagnóstico, o tempo médio observado foi de 29 dias para os tumores de pequenas células e de 55 dias para os tumores de células não pequenas ($p < 0,001$).

Tabela III.3. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por tipo histológico, segundo fatores intermediários do modelo proposto

Fatores Intermediários	Carcinoma de Células Não Pequenas		Carcinoma de Pequenas Células		Total		p ^a
	n	%	n	%	n	%	
Tabagismo							
Nunca fumante	95	8,0	1	0,9	96	7,5	0,008
Fumante/ex-fumante	1.087	92,0	105	99,1	1.192	92,5	
Carga Tabágica (maços-ano)							
Até 51	562	55,3	39	40,6	601	54,0	0,017
52-103	330	32,4	39	40,6	369	33,1	
104-360	125	12,3	18	18,8	143	12,9	
Diagnóstico anterior à admissão no INCA							
Sim	353	29,6	44	41,5	397	30,5	0,010
Não	841	70,4	62	58,5	903	69,5	
Distância entre a Residência e o HCI/INCA (km)							
Até 10,00	304	25,5	23	21,5	327	25,1	0,611
10,01 a 20,00	333	27,9	35	32,7	368	28,3	
20,01 a 30,00	195	16,3	21	19,6	216	16,6	
30,01 a 40,00	146	12,2	12	11,2	158	12,1	
Mais de 40,00	216	18,1	16	15,0	232	17,8	
Região de Procedência[§]							
Capital	654	54,8	67	62,6	721	55,4	0,249
Cidades da RM	394	33,0	31	29,0	425	32,7	
Outras cidades	146	12,2	9	8,4	155	11,9	

Notas: ^a Corresponde ao valor de p do teste Qui-Quadrado.

[§] RM = Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.

A abordagem terapêutica inicial não influenciou os tempos médios de espera para o tratamento (dados não apresentados). Quando calculados os tempos médios em relação a cada estadiamento, observamos um gradiente de diminuição do tempo de espera para iniciar o tratamento à medida que o estadiamento avança (Tabela III.4).

Esse achado é um reflexo da organização da conduta de assistência aos pacientes com câncer de pulmão. Pacientes com tumores dos estádios I e II, em geral, são candidatos à cirurgia. Para realizar esse procedimento são necessários exames, avaliações multiprofissionais e disponibilidade de centro cirúrgico, o que retarda o início do tratamento.

O elevado tempo de espera para a aplicação do tratamento, especialmente no estágio IV, é atribuído a um paciente que passou por mais de uma unidade hospitalar de tratamento até chegar ao INCA.

Tabela III.4. Estatísticas descritivas do tempo entre o diagnóstico e o tratamento dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo estadiamento da doença e tipo histológico

Estadiamento Clínico na data do diagnóstico	Tempo entre o diagnóstico e o tratamento (dias)				
	Mínimo	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Máximo
Carcinomas de Células Não Pequenas					
Estádio I	7,8	81,6	56,2	79,5	432,6
Estádio II	9,9	64,5	48,3	53,3	265,1
Estádio III	1,0	54,2	46,3	47,3	453,4
Estádio IV	1,0	47,1	31,5	72,6	1.063,5
Carcinomas de Pequenas Células					
Limitado	7,9	32,7	29,1	19,8	67,8
Extenso	1,0	27,2	19,7	27,8	170,5

Dentre os fatores proximais, destacamos as diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), entre os tipos histológicos para as seguintes variáveis: situação funcional, localização detalhada do tumor especificada e modalidade inicial de tratamento (Tabela III.5).

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta restrições físicas para realizar atividades rigorosas. Em relação à localização do tumor, há uma inversão nas proporções quando comparados os tipos histológicos. A elevada proporção de tumores sem localização detalhada especificada é compatível com a elevada proporção de pacientes com tumor extenso. Além disso, destaca-se o elevado percentual de tumores de pequenas células

tratados inicialmente com quimioterapia, conduta mais indicada no caso dos tumores avançados.

O equilíbrio entre intenções de tratamento curativa e paliativa também pode ser avaliado com um reflexo da elevada proporção de tumores detectados nos estádios avançados da doença para ambos os tipos histológicos. Aproximadamente 15% dos pacientes não foram tratados. As principais razões para não tratar são a recusa e a impossibilidade de aplicação de qualquer modalidade terapêutica em função da situação funcional do paciente.

Entre os tumores de células não pequenas predominam os adenocarcinomas em relação aos demais tipos histológicos.

Tabela III.5. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por tipo histológico, segundo fatores proximais do modelo proposto

Fatores Proximais	Carcinoma de Células Não Pequenas		Carcinoma de Pequenas Células		Total		p ^a
	n	%	n	%	n	%	
Situação Funcional[#]							
ECOG 0	121	11,6	3	3,6	124	11,0	0,012
ECOG 1	655	62,8	49	59,0	704	62,5	
ECOG 2	237	22,7	25	30,1	262	23,3	
ECOG 3+4	30	2,9	6	7,2	36	3,2	
Lateralidade do Tumor							
Unilateral	1.082	98,5	91	97,8	1.173	98,5	0,599
Bilateral	16	1,5	2	2,2	18	1,5	
Localização Detalhada do Tumor Especificada							
Sim	706	59,1	37	34,6	743	57,1	<0,001
Não	488	40,9	70	65,4	558	42,9	
Intenção do Primeiro Tratamento							
Curativa	445	47,3	39	47,6	484	47,4	0,531
Paliativa	446	47,4	41	50,0	487	47,7	
Neo-adjuvante	49	5,2	2	2,4	51	5,0	
Modalidade Inicial de Tratamento							
Cirurgia	70	5,9	0	0,0	70	5,4	<0,001
Radioterapia	569	47,7	19	17,8	588	45,2	
Quimioterapia	377	31,6	76	71,0	453	34,8	
Não tratado	178	14,9	12	11,2	190	14,6	
Tipo Histológico							
Adenocarcinoma	522	43,7	--	--	522	--	--
Carcinoma Escamoso	418	35,0	--	--	418	--	
Carcinoma de Pequenas Células	--	--	107	100,0	107	8,2	
Outros Carcinomas	254	21,3	--	--	254	--	
Estadiamento Clínico							
Estádio I	111	9,3	--	--	111	8,5	--
Estádio II	96	8,0	--	--	96	7,4	
Estádio III	506	42,4	--	--	506	38,9	
Estádio IV	481	40,3	--	--	481	37,0	
Limitado	--	--	24	22,4	24	1,8	
Extenso	--	--	83	77,6	83	6,4	

Notas: ^a Corresponde ao valor de p do teste Qui-Quadrado.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

Ao final do período de seguimento foram contabilizados 1.121 óbitos, o que corresponde a uma taxa de letalidade de 86,2% nesta população de pacientes. Menos de 6,0% dos pacientes permaneceram vivos e em 2,3% dos casos não foi possível conhecer o estado vital do paciente ao final do seguimento.

APÊNDICE IV. TABELAS EXTRAS O TERCEIRO ARTIGO

Tabela IV.1. Tempo mediano de sobrevida (meses) dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores distais do modelo proposto

Fatores Distais	Estádio Inicial	Estádio III	Estádio IV
Global	17,7	8,0	5,5
Faixa Etária			
30 a 49 anos	53,1	10,8	5,1
50 a 59 anos	22,0	9,1	5,7
60 a 69 anos	21,6	8,0	5,3
70 a 99 anos	12,0	7,0	6,2
Sexo			
Feminino	27,5	8,8	6,4
Masculino	13,5	8,0	5,3
Escolaridade			
Até o ensino fundamental incompleto	15,8	8,0	5,2
Ensino fundamental completo e+	21,6	8,8	6,0
Raça/Cor			
Branca	17,7	8,2	5,7
Não branca	15,4	7,6	5,1
Situação Conjugal			
Sem companheiro	21,6	8,3	6,1
Com companheiro	15,8	7,9	5,2

Tabela IV.2. Tempo mediano de sobrevida (meses) dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores intermediários do modelo proposto

Fatores Intermediários	Estádio Inicial	Estádio III	Estádio IV
Tabagismo			
Nunca fumante	12,6	9,2	7,4
Fumante/ex-fumante	18,7	8,0	5,4
Carga Tabágica			
Até 51 maços-ano	26,3	8,2	5,1
52-103 maços-ano	16,2	8,0	6,2
104-360 maços-ano	15,8	8,0	5,5
Diagnóstico anterior à admissão no INCA			
Sim	18,3	11,9	7,1
Não	16,8	6,8	4,8
Distância entre a Residência e o HCI/INCA			
Até 10,00 km	22,5	8,0	5,1
10,01 a 20,00 km	19,8	8,3	5,3
20,01 a 30,00 km	15,3	8,1	7,1
30,01 a 40,00 km	12,0	7,1	4,0
Mais de 40,00 km	21,0	9,1	7,2
Região de Procedência			
Capital	18,7	8,4	4,9
Municípios da região metropolitana	15,4	7,9	5,6
Outras cidades do estado	21,8	7,0	8,0

Tabela IV.3. Tempo mediano de sobrevida (meses) dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, por estadiamento clínico, segundo fatores proximais do modelo proposto

Características Estudadas	Estádio Inicial	Estádio III	Estádio IV
Situação Funcional[#]			
ECOG 0	-- ^a	9,9	10,6
ECOG 1	16,8	9,4	6,5
ECOG 2	8,0	9,9	2,7
ECOG 3+4	n.r.	1,8	1,5
Lateralidade do Tumor			
Unilateral	18,7	8,0	5,2
Bilateral	53,1	20,7	9,8
Localização Detalhada do Tumor Especificada			
Sim	23,0	9,7	5,2
Não	9,3	6,5	5,7
Intenção do Primeiro Tratamento			
Curativa	24,6	11,9	9,6
Paliativa	7,4	4,7	5,6
Neo-adjuvante	40,0	18,8	7,7
Modalidade Inicial de Tratamento			
Cirurgia	-- ^a	30,7	22,7
Radioterapia	11,2	6,7	4,4
Quimioterapia	28,4	12,0	8,6
Não tratado	3,7	3,3	2,5
Tipo Histológico			
Adenocarcinoma	23,0	8,0	6,2
Carcinoma Escamoso	12,9	8,7	6,0
Outros Carcinomas	22,5	7,6	4,9

Notas: ^a Não foi possível calcular o tempo mediano de sobrevida para esse grupo. Pacientes desse grupo tiveram uma sobrevida elevada.

n.r. Não foram registrados casos nesta categoria.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

Tabela IV.4. Estimativas brutas, de risco de óbito em 60 meses, dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores incluídos na modelagem

Características Estudadas	Estádio Inicial		
	HR	IC _{95%}	valor de p ^a
FATORES DISTAIS			
Faixa Etária			
30 a 49 anos	1,00		
50 a 59 anos	1,61	(0,77-3,38)	0,204
60 a 69 anos	1,79	(0,89-3,58)	0,103
70 a 99 anos	2,42	(1,23-4,77)	0,011
Idade (anos)	1,03	(1,01-1,04)	0,001
Sexo			
Feminino	1,00		
Masculino	1,44	(0,98-2,10)	0,061
FATORES PROXIMAIS			
Situação Funcional[#]			
ECOG 0	1,00		
ECOG 1	2,72	(1,53-4,82)	0,001
ECOG 2	6,60	(3,50-12,43)	<0,001
ECOG 3+4	n.r.	--	--
Localização Detalhada do Tumor Especificada			
Sim	1,00		
Não	2,55	(1,66-3,94)	<0,001
Intenção do Primeiro Tratamento			
Curativa	1,00		
Paliativa	2,99	(1,77-5,04)	<0,001
Neo-adjuvante	0,76	(0,33-1,74)	0,514
Modalidade Inicial de Tratamento			
Cirurgia	1,00		
Radioterapia	7,70	(4,26-13,90)	<0,001
Quimioterapia	2,95	(1,51-5,73)	0,001
Não tratado	14,79	(7,49-29,22)	<0,001
Tipo Histológico			
Adenocarcinoma	1,00		
Carcinoma Escamoso	1,54	(1,04-2,26)	0,029
Outros Carcinomas	1,09	(0,67-1,79)	0,727

Notas: ^a Corresponde ao valor de *p* do teste de Wald.

n.r. Não foram registrados casos nesta categoria.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

Tabela IV.5. Estimativas brutas, de risco de óbito em 60 meses, dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores incluídos na modelagem

Características Estudadas	Estádio III		
	HR	IC _{95%}	valor de p ^a
FATORES PROXIMAIS			
Faixa Etária			
30 a 49 anos	1,00		
50 a 59 anos	0,96	(0,66-1,41)	0,854
60 a 69 anos	1,08	(0,75-1,55)	0,676
70 a 99 anos	1,47	(1,01-2,14)	0,048
Idade (anos)	1,02	(1,01-1,03)	0,001
FATORES INTERMEDIÁRIOS			
Diagnóstico anterior à admissão no INCA			
Sim	1,00		
Não	1,62	(1,29-2,03)	<0,001
Distância entre a Residência e o HCI/INCA			
Até 10,00 km	1,00		
10,01 a 20,00 km	0,90	(0,67-1,20)	0,476
20,01 a 30,00 km	0,80	(0,58-1,11)	0,189
30,01 a 40,00 km	1,15	(0,80-1,66)	0,447
Mais de 40,00 km	0,75	(0,54-1,04)	0,080
FATORES PROXIMAIS			
Situação Funcional[#]			
ECOG 0	1,00		
ECOG 1	1,06	(0,71-1,57)	0,779
ECOG 2	2,45	(1,58-3,78)	<0,001
ECOG 3+4	4,02	(1,75-9,23)	<0,001
Lateralidade do Tumor			
Unilateral	1,00		
Bilateral	0,48	(0,15-1,50)	0,206
Localização Detalhada do Tumor Especificada			
Sim	1,00		
Não	1,49	(1,20-1,85)	<0,001
Intenção do Primeiro Tratamento			
Curativa	1,00		
Paliativa	2,41	(1,89-3,07)	<0,001
Neo-adjuvante	0,77	(0,51-1,17)	0,216
Modalidade Inicial de Tratamento			
Cirurgia	1,00		
Radioterapia	3,26	(1,34-7,95)	0,009
Quimioterapia	2,07	(0,85-5,07)	0,112
Não tratado	7,67	(3,03-19,44)	<0,001

Notas: ^a Corresponde ao valor de *p* do teste de Wald.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

Tabela IV.6. Estimativas brutas, de risco de óbito em 60 meses, dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores incluídos na modelagem

Características Estudadas	Estádio IV		
	HR	IC _{95%}	valor de p ^a
FATORES DISTAIS			
Faixa Etária			
30 a 49 anos	1,00		
50 a 59 anos	0,90	(0,65-1,24)	0,514
60 a 69 anos	0,75	(0,54-1,03)	0,075
70 a 99 anos	0,76	(0,53-1,09)	0,135
Idade (anos)	0,99	(0,98-1,00)	0,151
Sexo			
Feminino	1,00		
Masculino	1,20	(0,96-1,5)	0,118
FATORES INTERMEDIÁRIOS			
Tabagismo			
Nunca fumante	1,00		
Fumante/ex-fumante	1,52	(1,09-2,13)	0,014
Carga Tabágica			
Nunca fumante	1,00		
Até 51 maços-ano	1,49	(1,05-2,11)	0,025
52-103 maços-ano	1,57	(1,09-2,28)	0,017
104-360 maços-ano	1,42	(0,90-2,26)	0,133
Diagnóstico anterior à admissão no INCA			
Sim	1,00		
Não	1,36	(1,09-1,69)	0,006
Distância entre a Residência e o HCI/INCA			
Até 10,00 km	1,00		
10,01 a 20,00 km	0,83	(0,63-1,10)	0,192
20,01 a 30,00 km	0,84	(0,61-1,15)	0,282
30,01 a 40,00 km	1,24	(0,86-1,77)	0,246
Mais de 40,00 km	0,85	(0,62-1,16)	0,294
FATORES PROXIMAIS			
Situação Funcional[#]			
ECOG 0	1,00		
ECOG 1	1,63	(1,17-2,28)	0,004
ECOG 2	3,15	(2,18-4,57)	<0,001
ECOG 3+4	4,12	(2,43-6,99)	<0,001
Lateralidade do Tumor			
Unilateral	1,00		
Bilateral	0,55	(0,28-1,07)	0,077
Intenção do Primeiro Tratamento			
Curativa	1,00		
Paliativa	1,65	(1,24-2,20)	0,001
Neo-adjuvante	1,69	(0,23-12,20)	0,605
Modalidade Inicial de Tratamento			
Cirurgia	1,00		
Radioterapia	6,16	(2,28-16,67)	<0,001
Quimioterapia	3,41	(1,26-9,26)	0,159
Não tratado	8,54	(3,09-23,58)	<0,001
Tipo Histológico			
Adenocarcinoma	1,00		
Carcinoma Escamoso	1,11	(0,87-1,12)	0,386
Outros Carcinomas	1,27	(0,99-1,64)	0,064

Notas: ^a Corresponde ao valor de p do teste de Wald.

[#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.

APÊNDICE V. GRÁFICOS EXTRAS DO TERCEIRO ARTIGO - ESTÁDIO INICIAL

Figura V.1. Curva de sobrevivência dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCl/INCA, entre 2000 e 2003

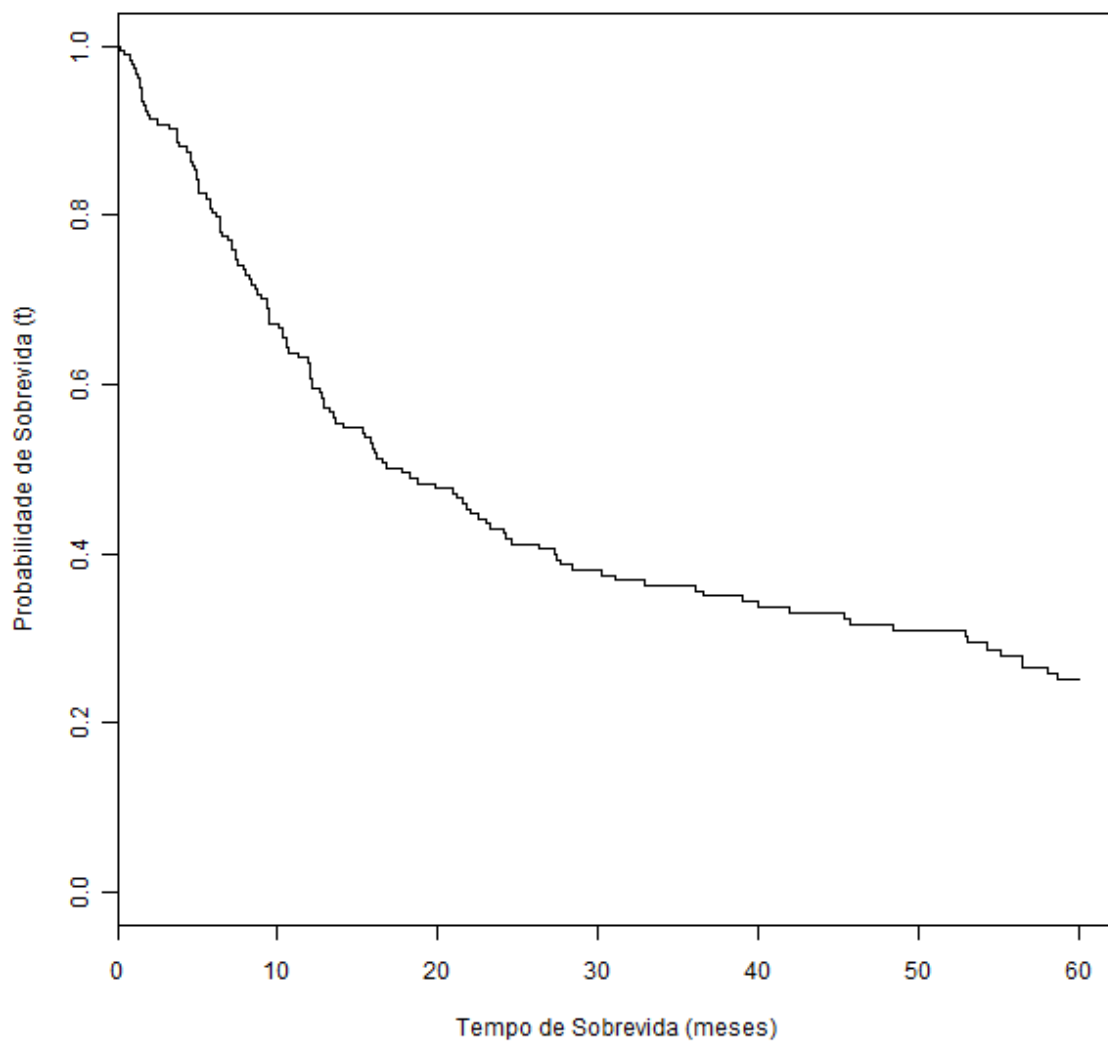


Figura V.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto

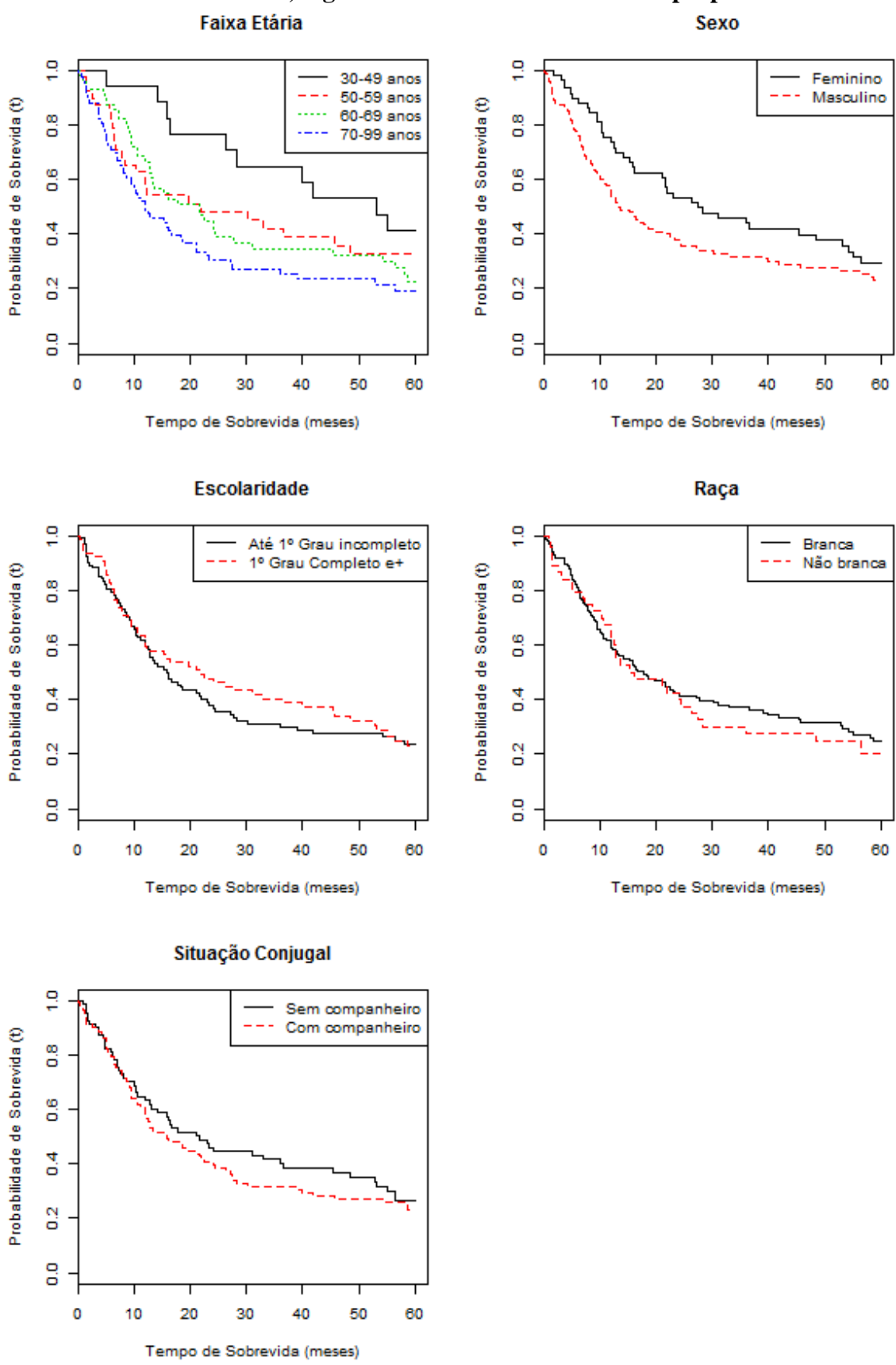


Figura V.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto

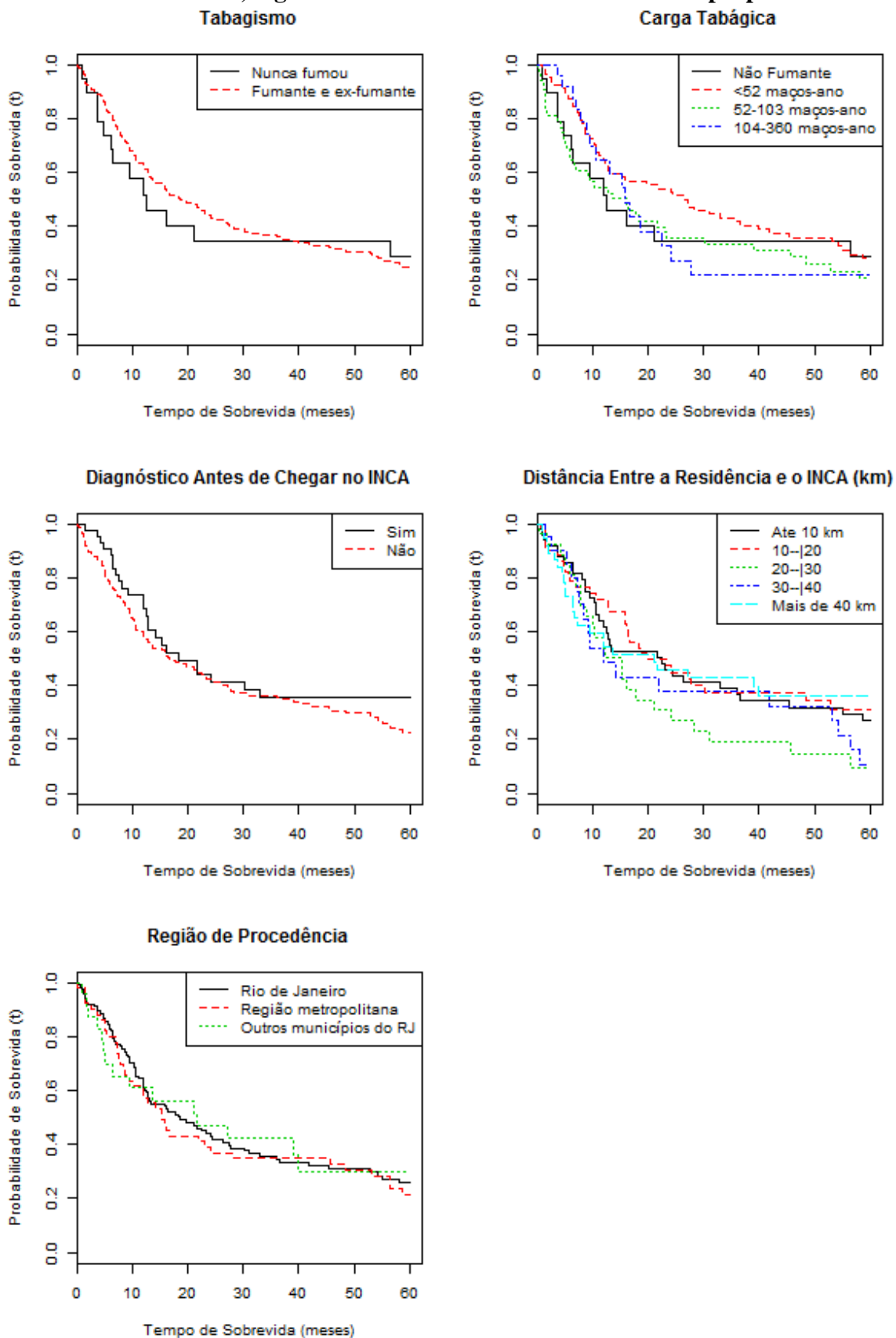


Figura V.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto

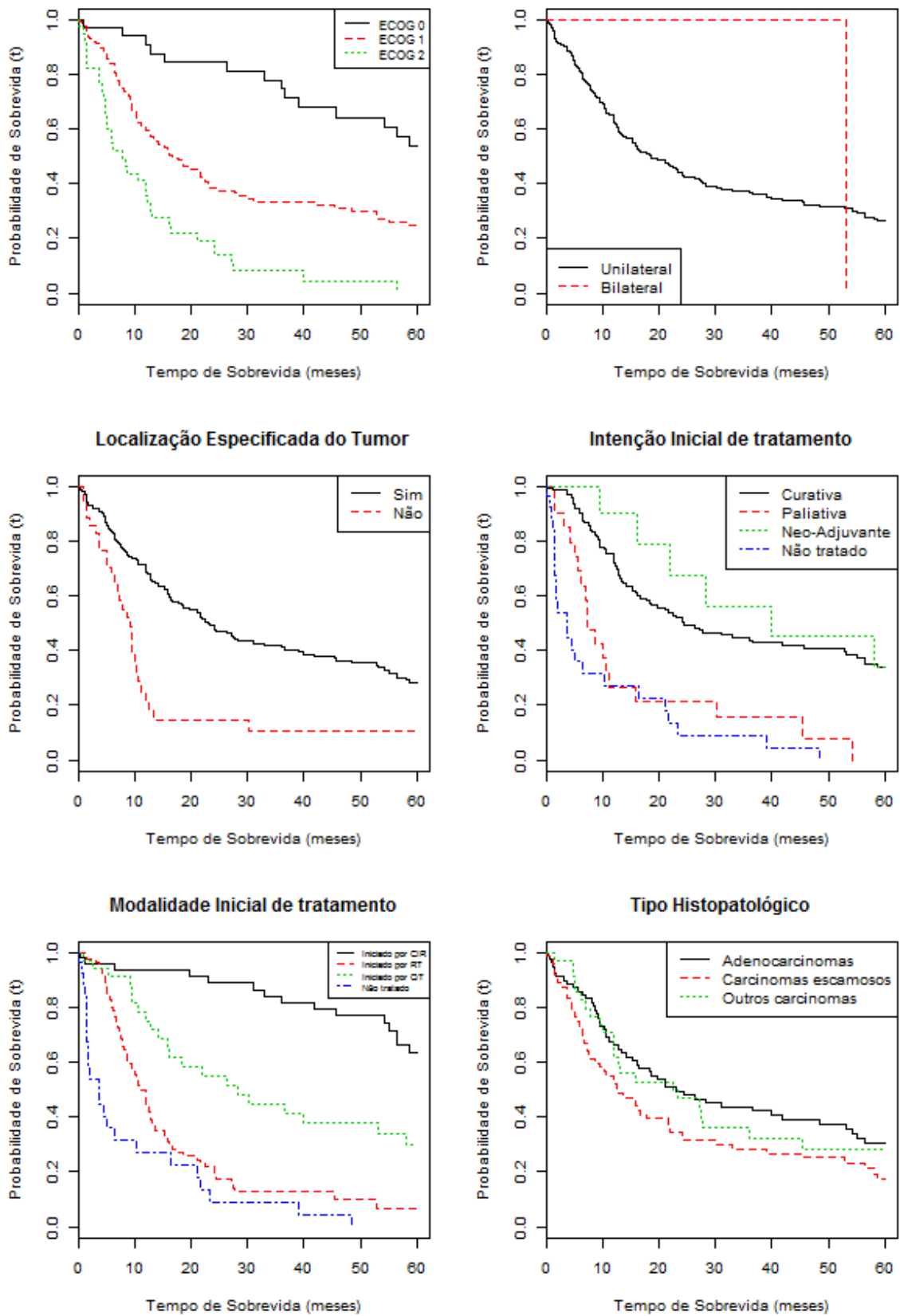


Figura V.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

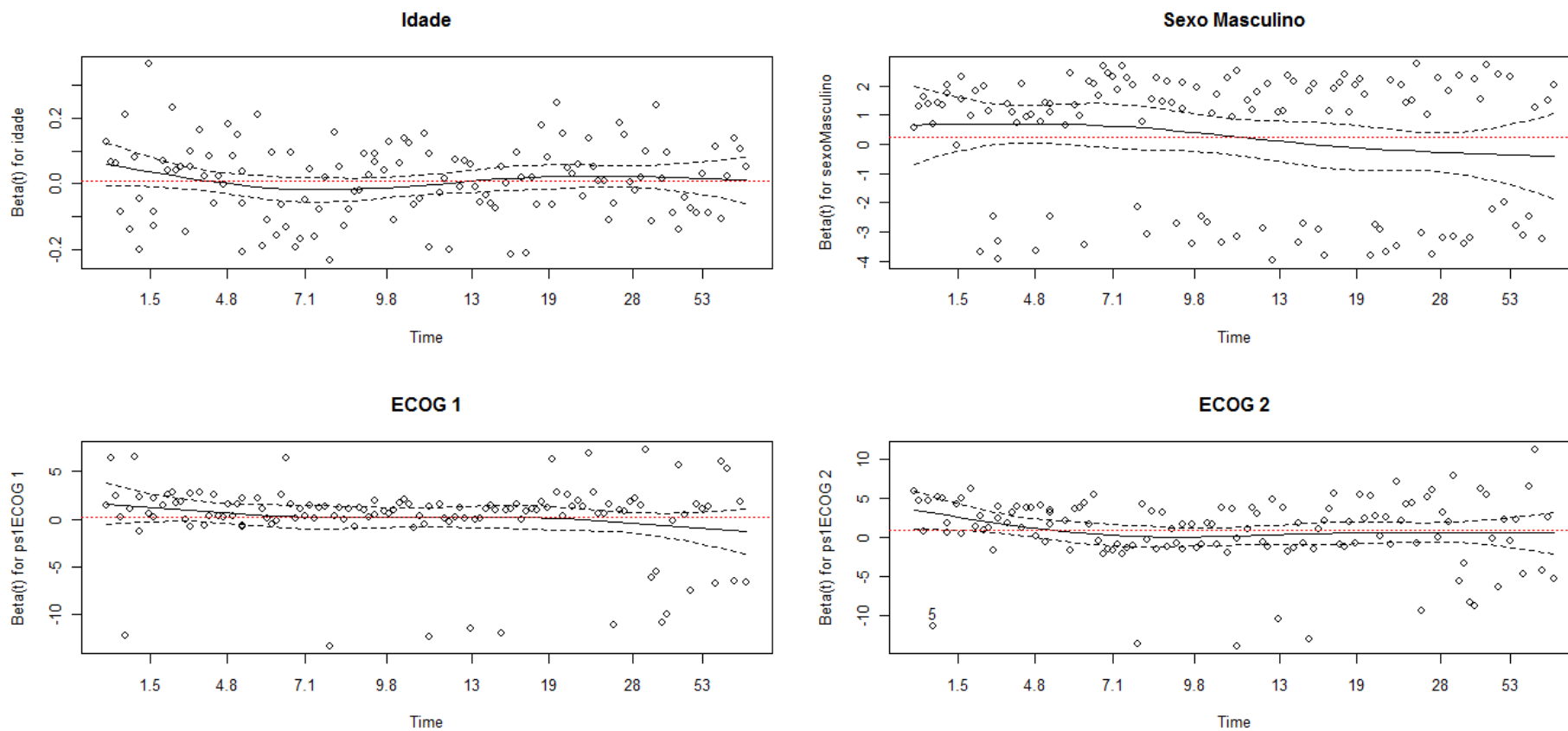


Figura V.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)

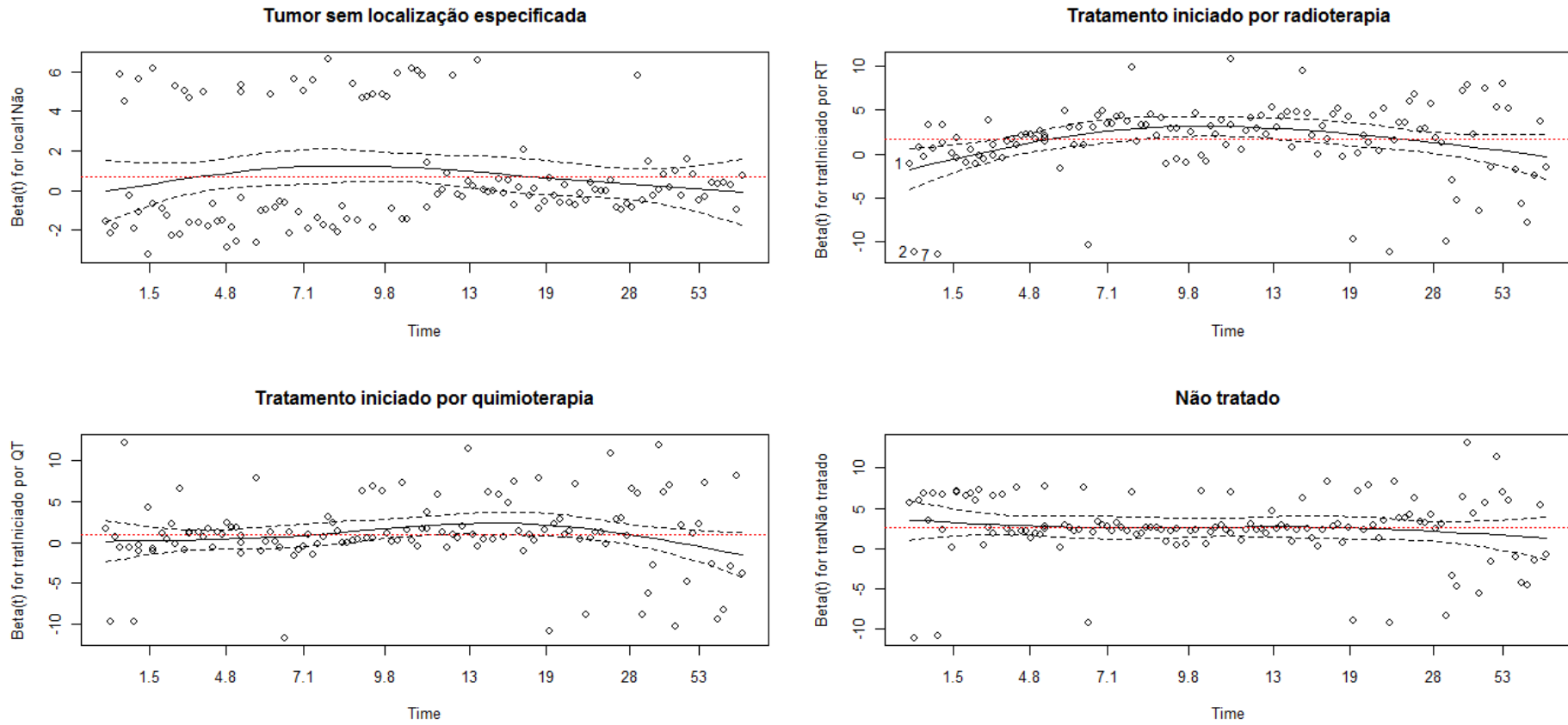
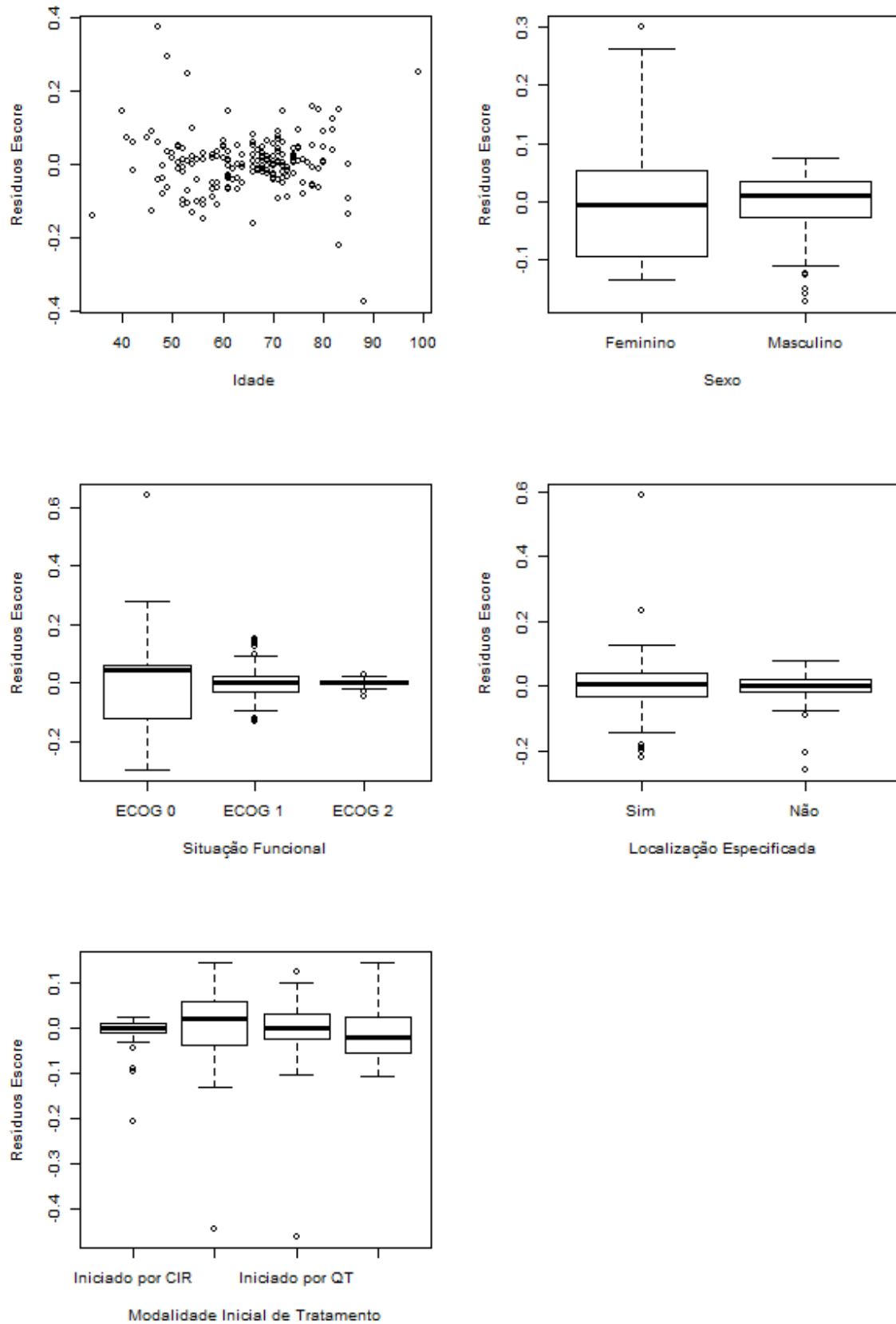


Figura V.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio Inicial, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003



APÊNDICE VI. GRÁFICOS EXTRAS DO TERCEIRO ARTIGO - ESTÁDIO III

Figura VI.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

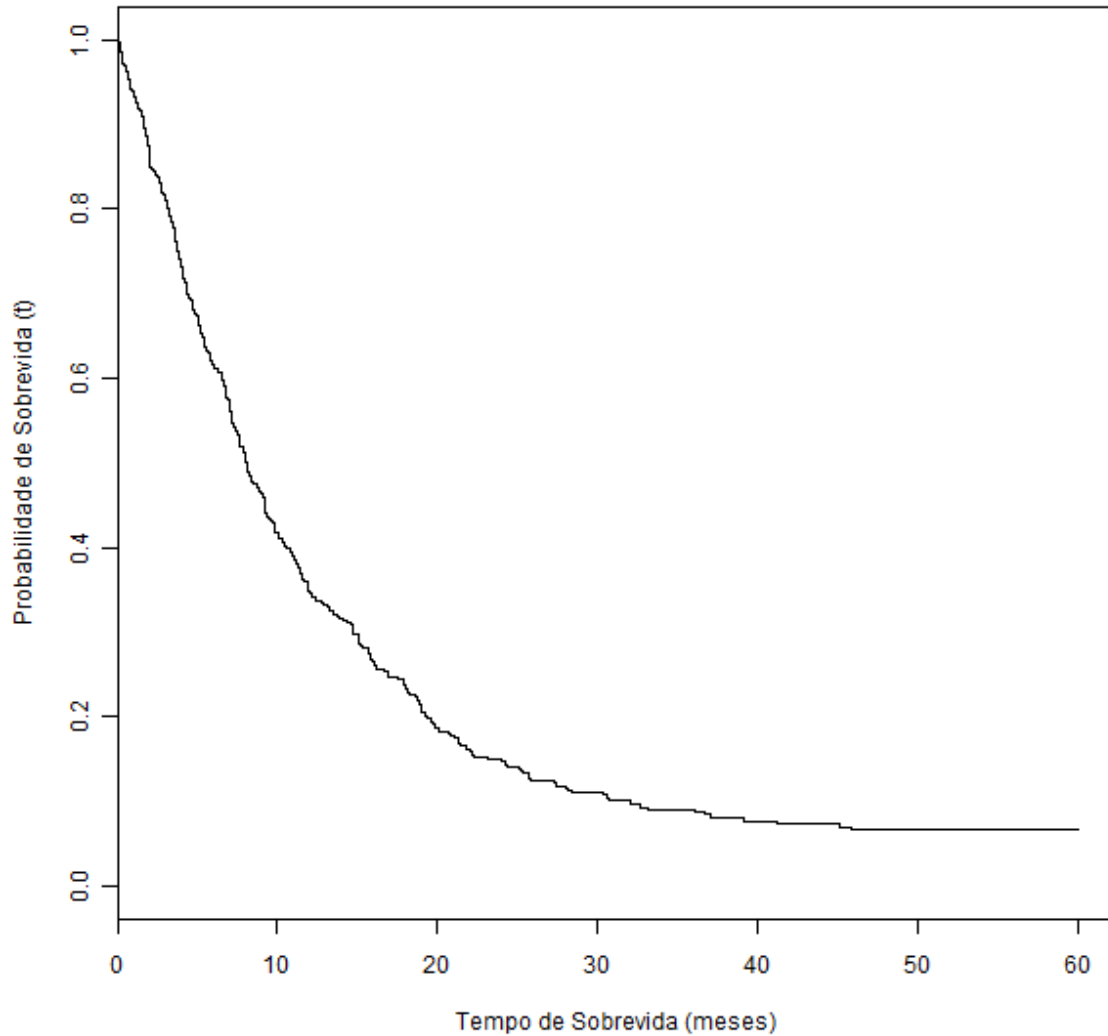


Figura VI.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto

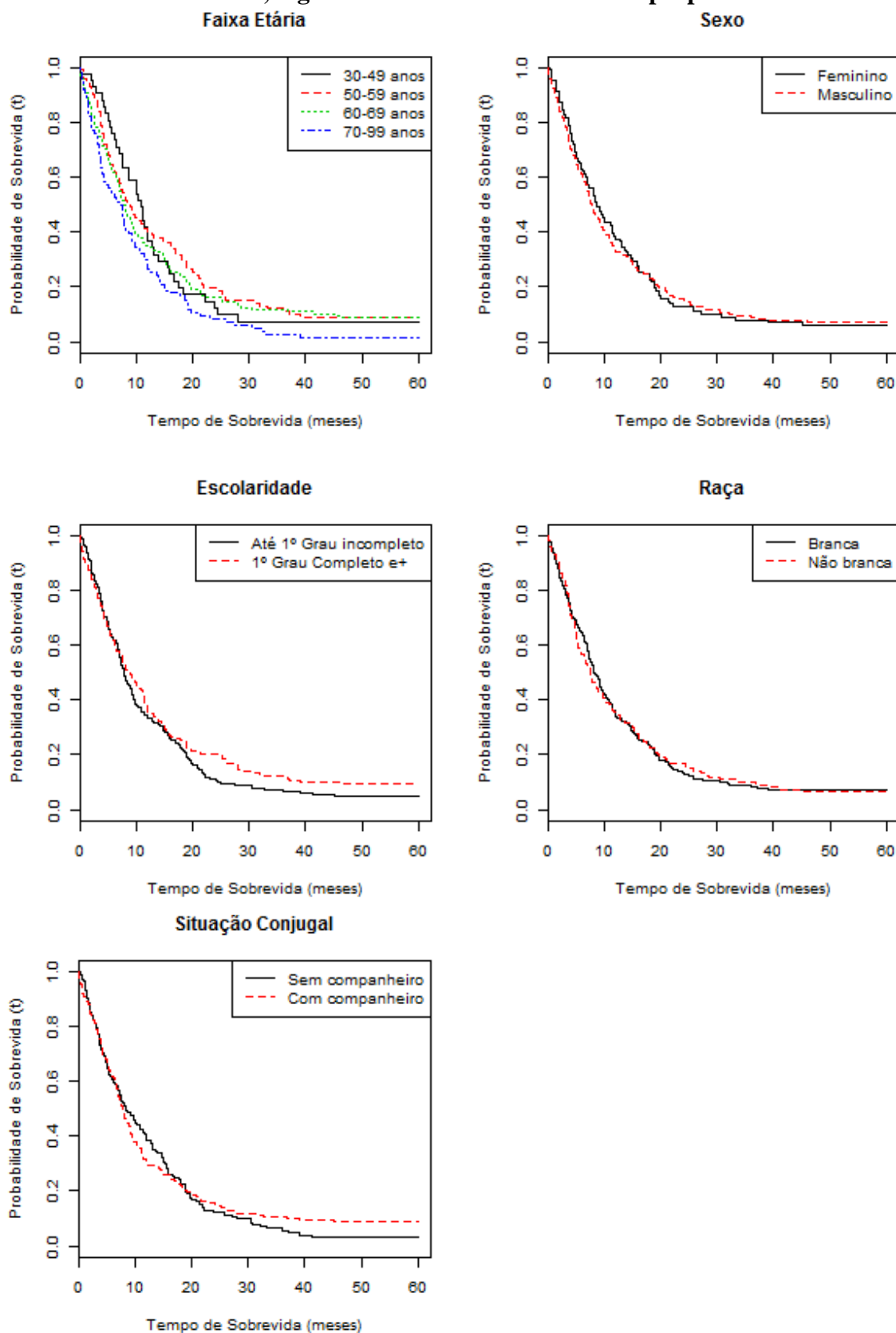


Figura VI.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto

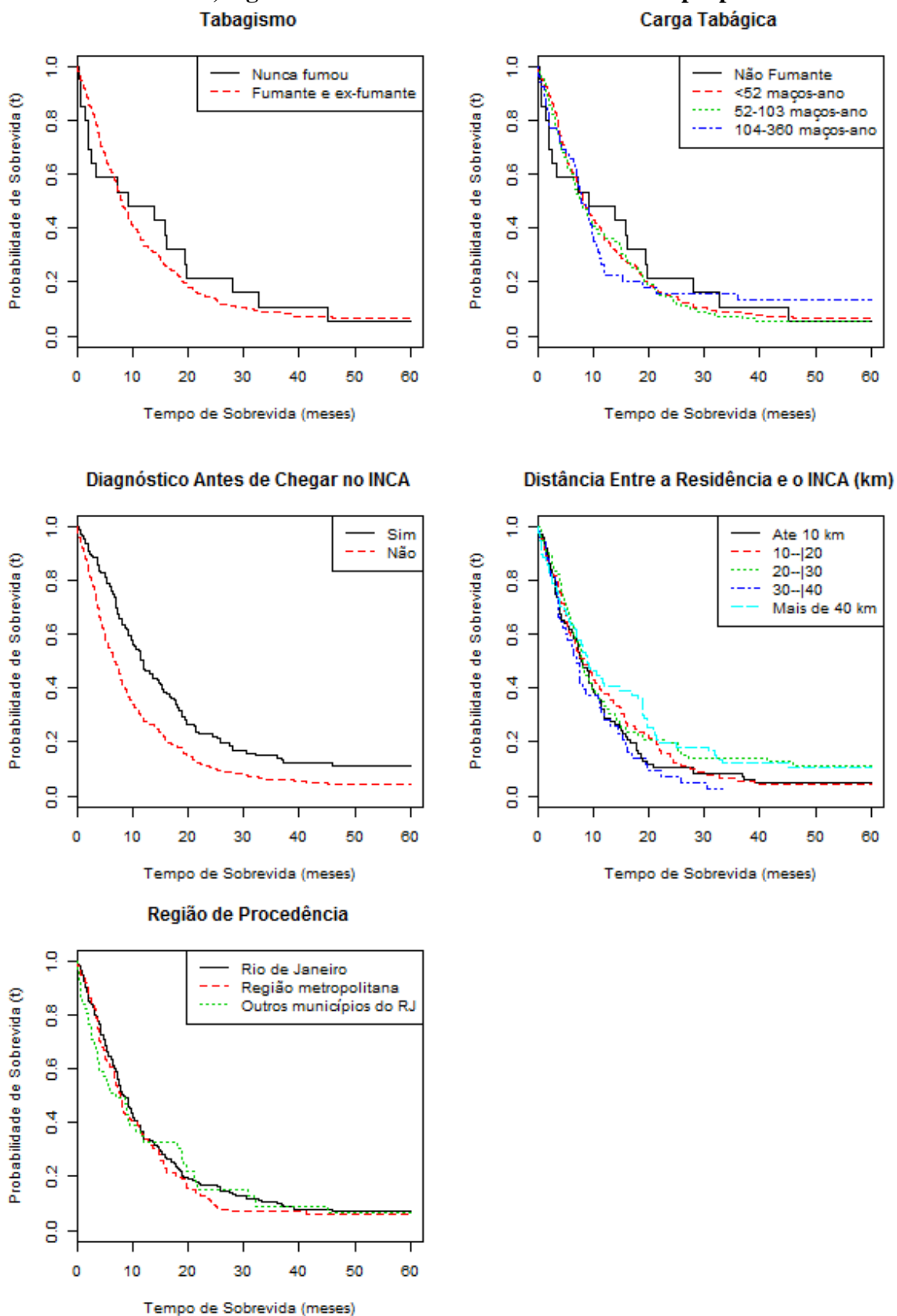


Figura VI.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto

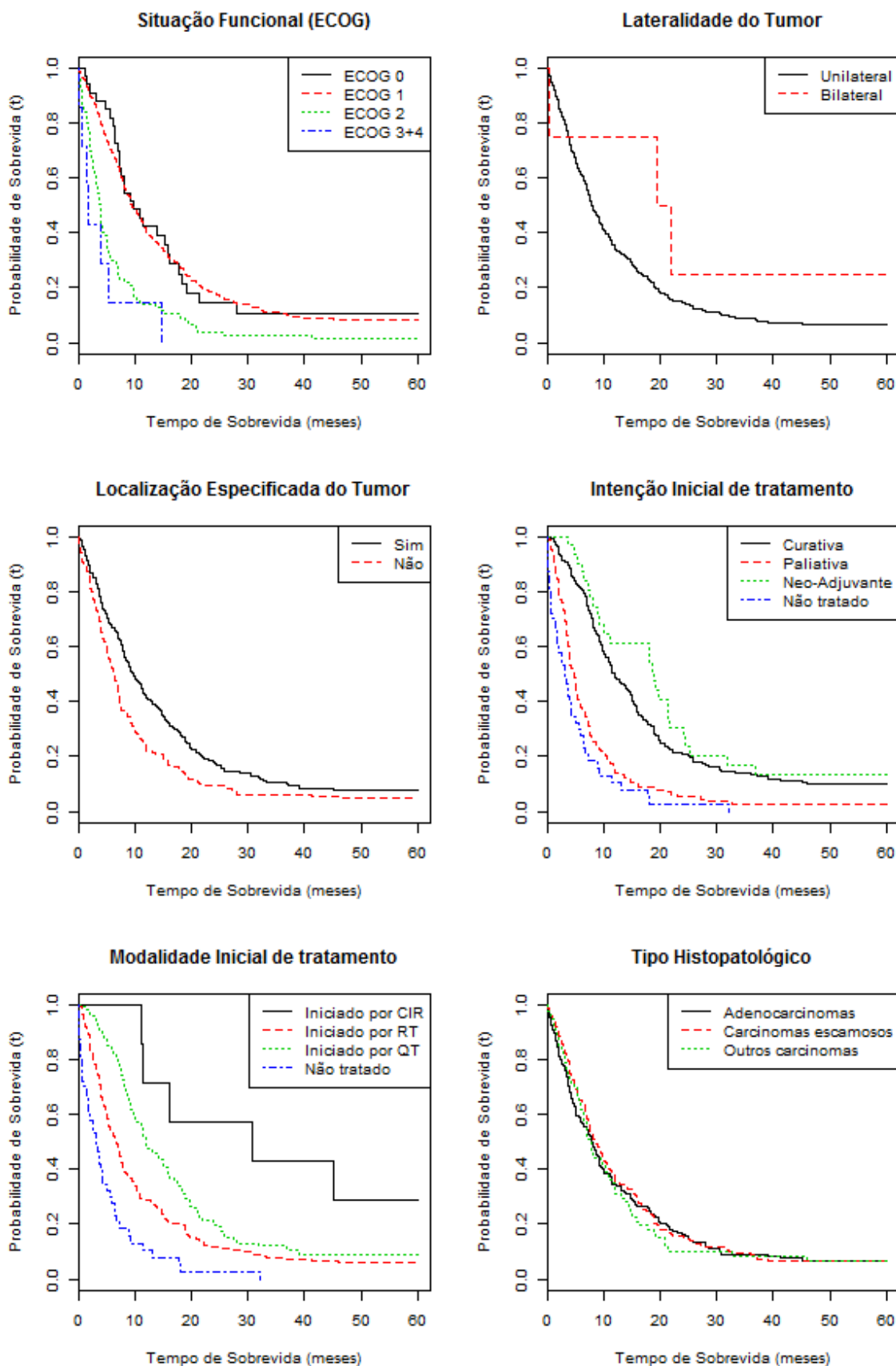


Figura VI.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCl/INCA, entre 2000 e 2003

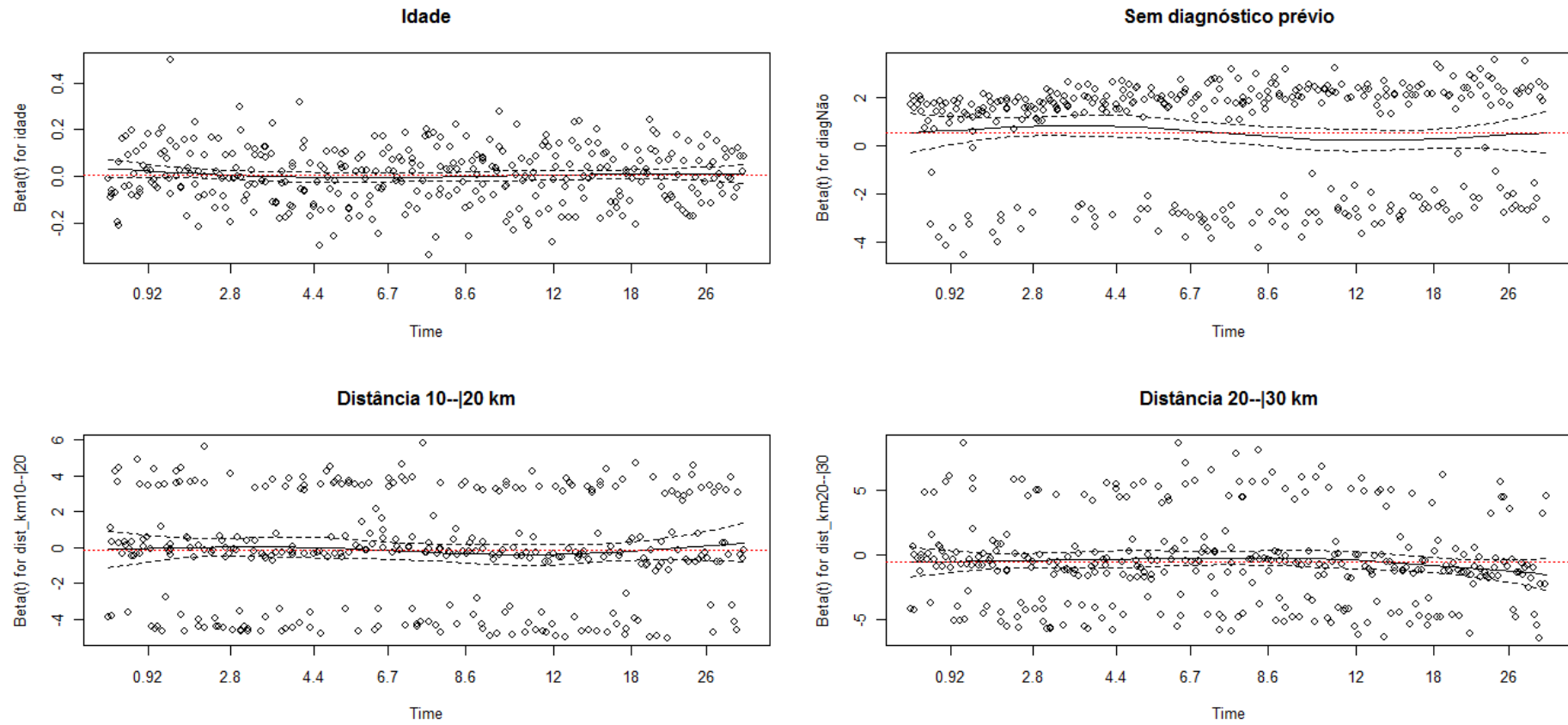


Figura VI.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)

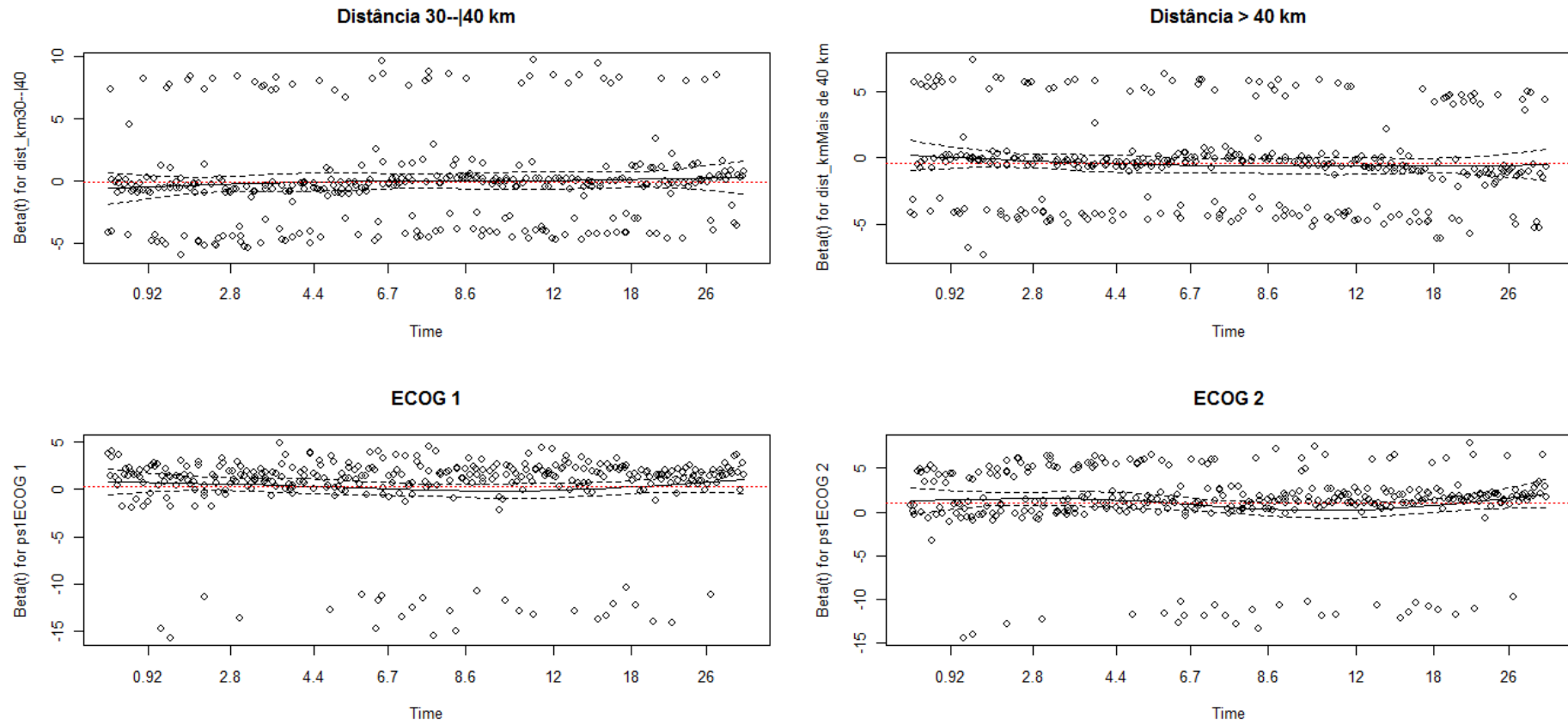


Figura VI.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)

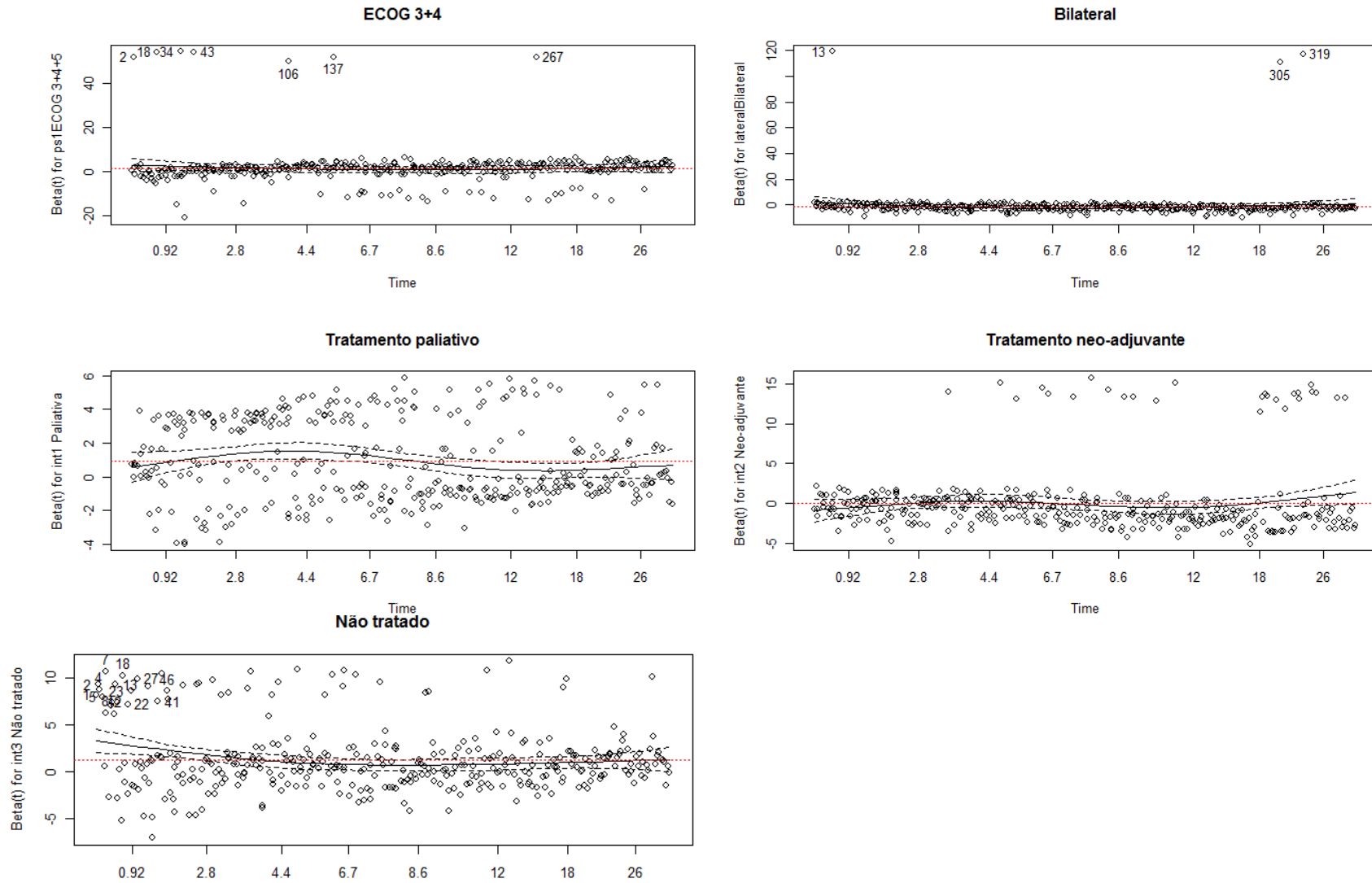
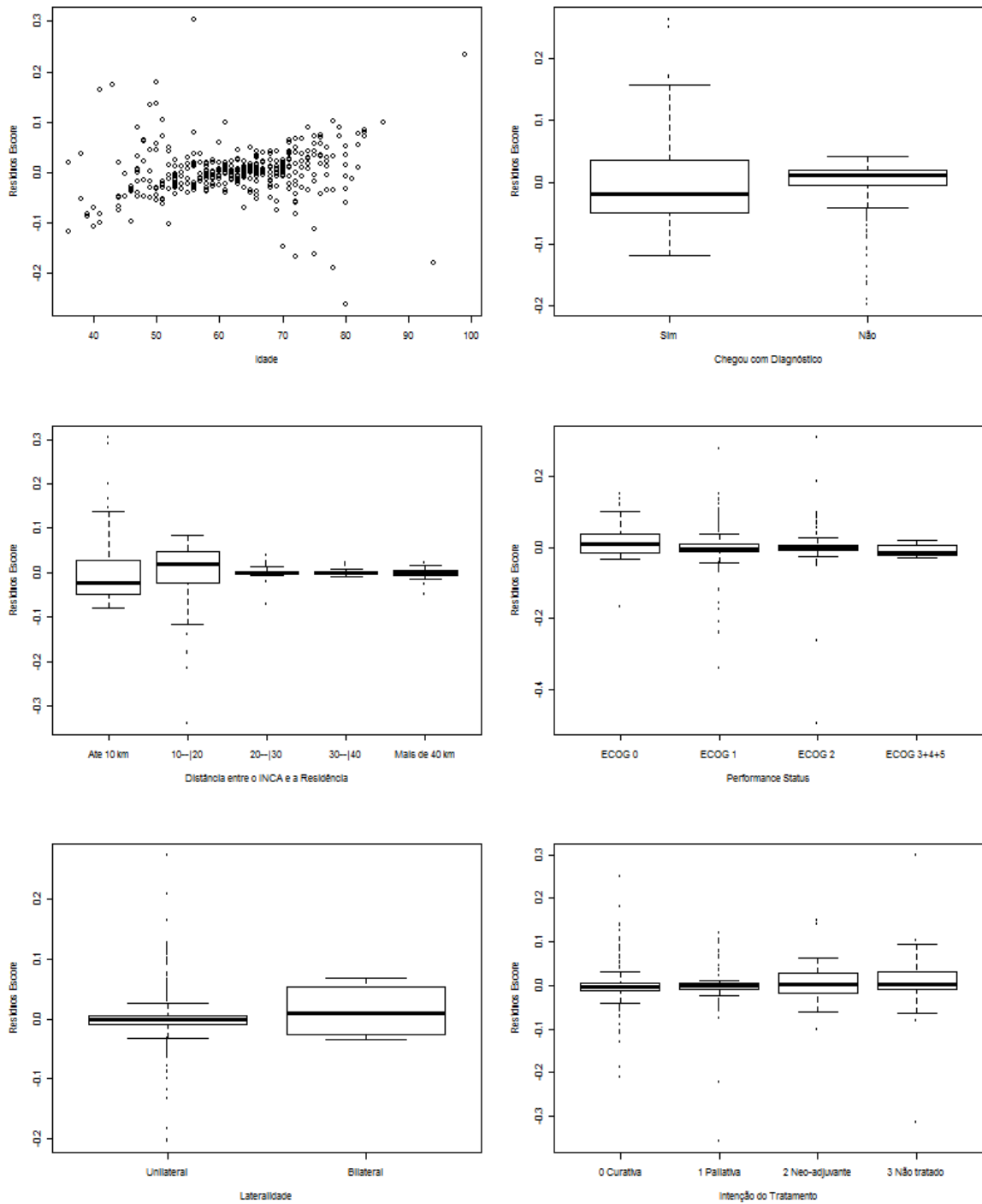


Figura VI.6. Resíduos Escorre do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio III, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003



APÊNDICE VII. GRÁFICOS EXTRAS DO TERCEIRO ARTIGO - ESTÁDIO IV

Figura VII.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

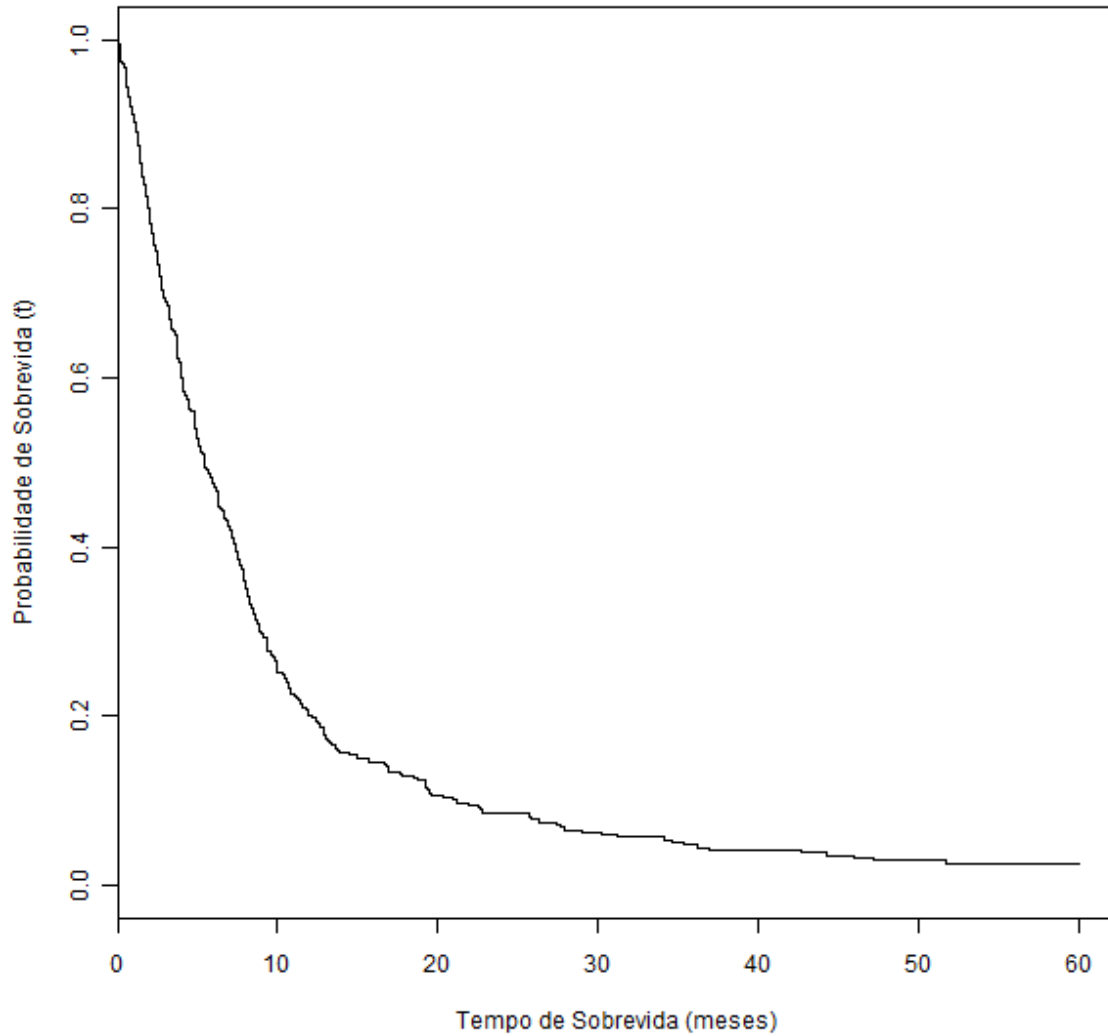


Figura VII.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto

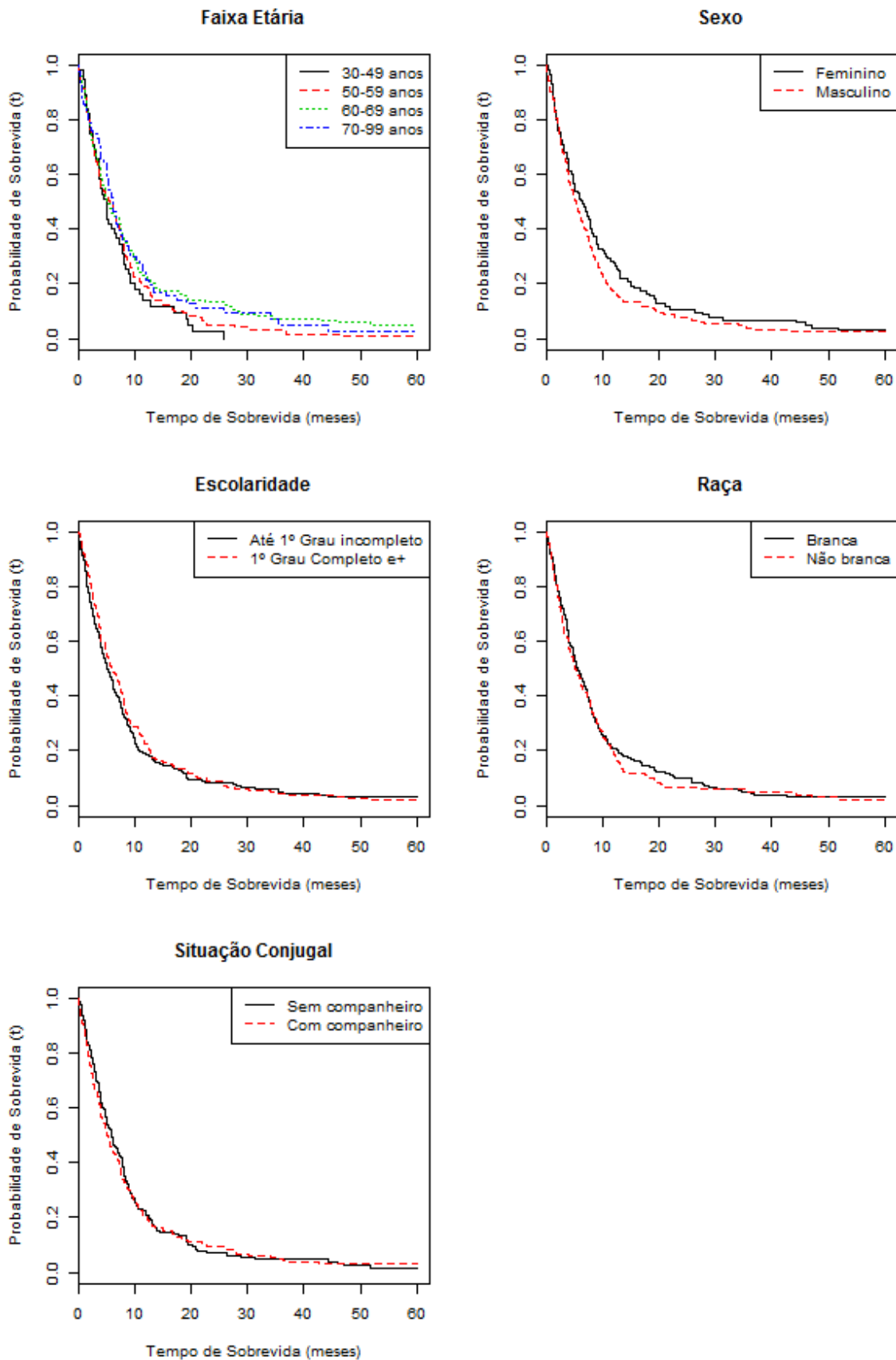


Figura VII.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto

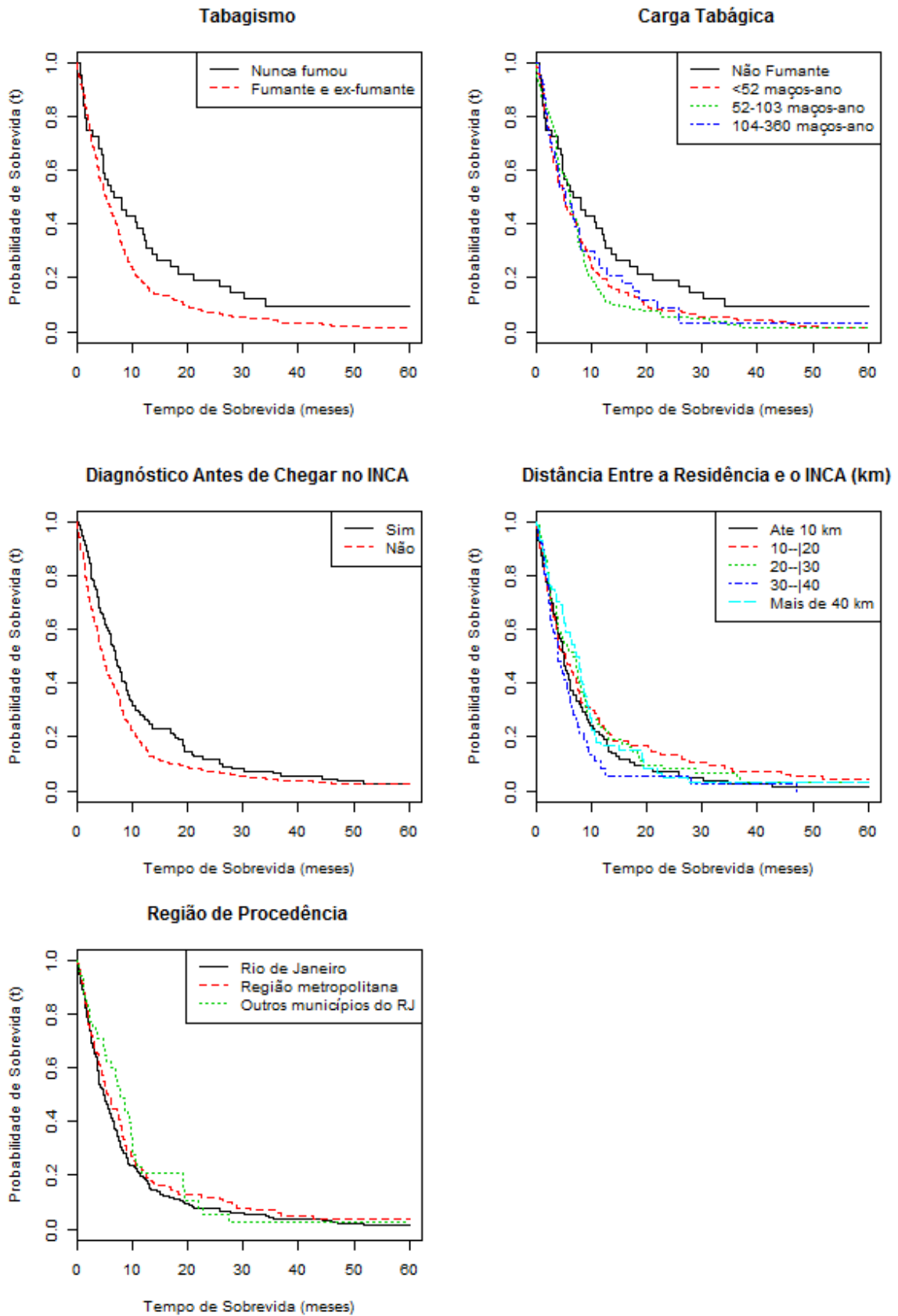


Figura VII.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto

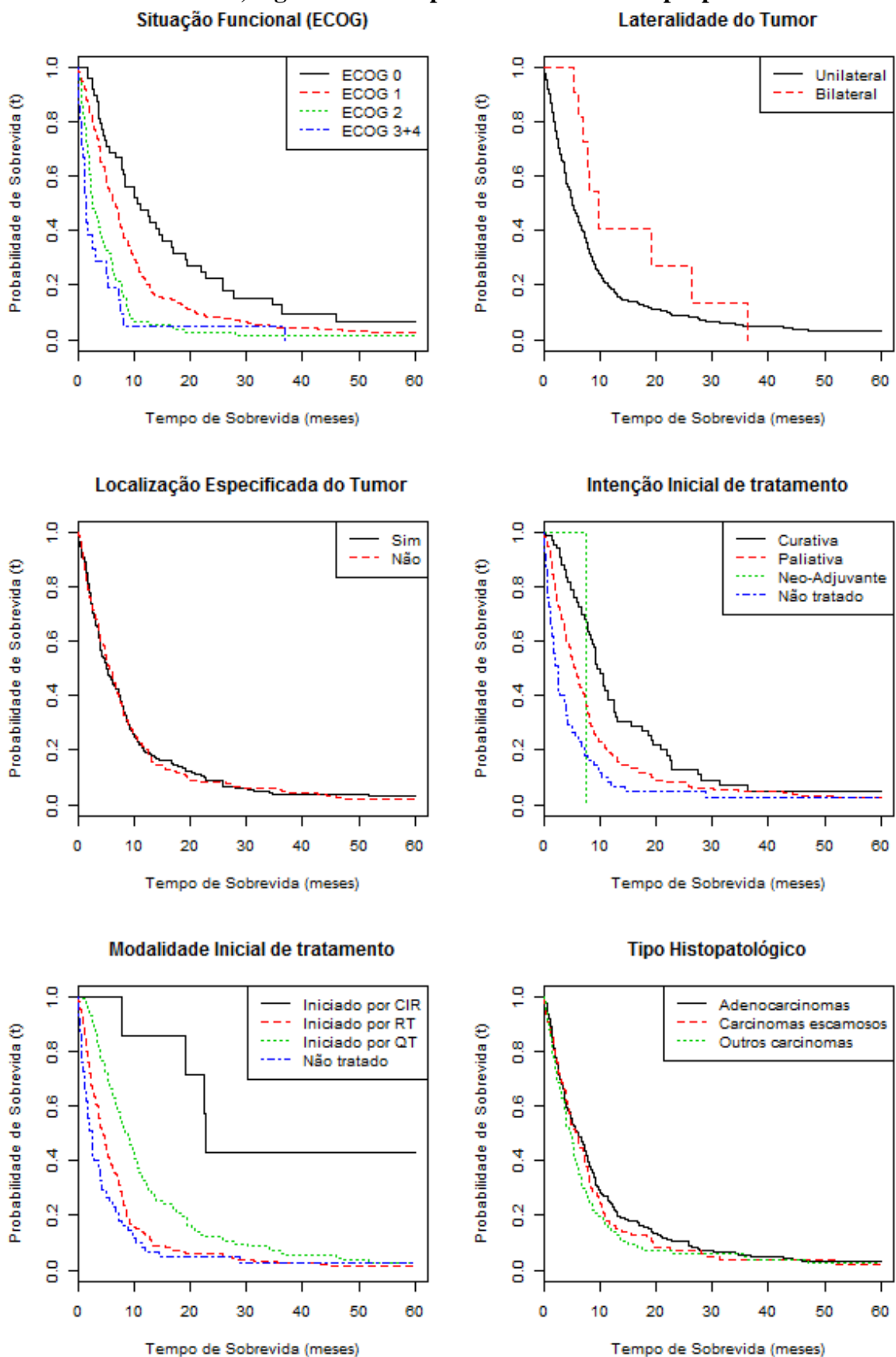


Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCl/INCA, entre 2000 e 2003

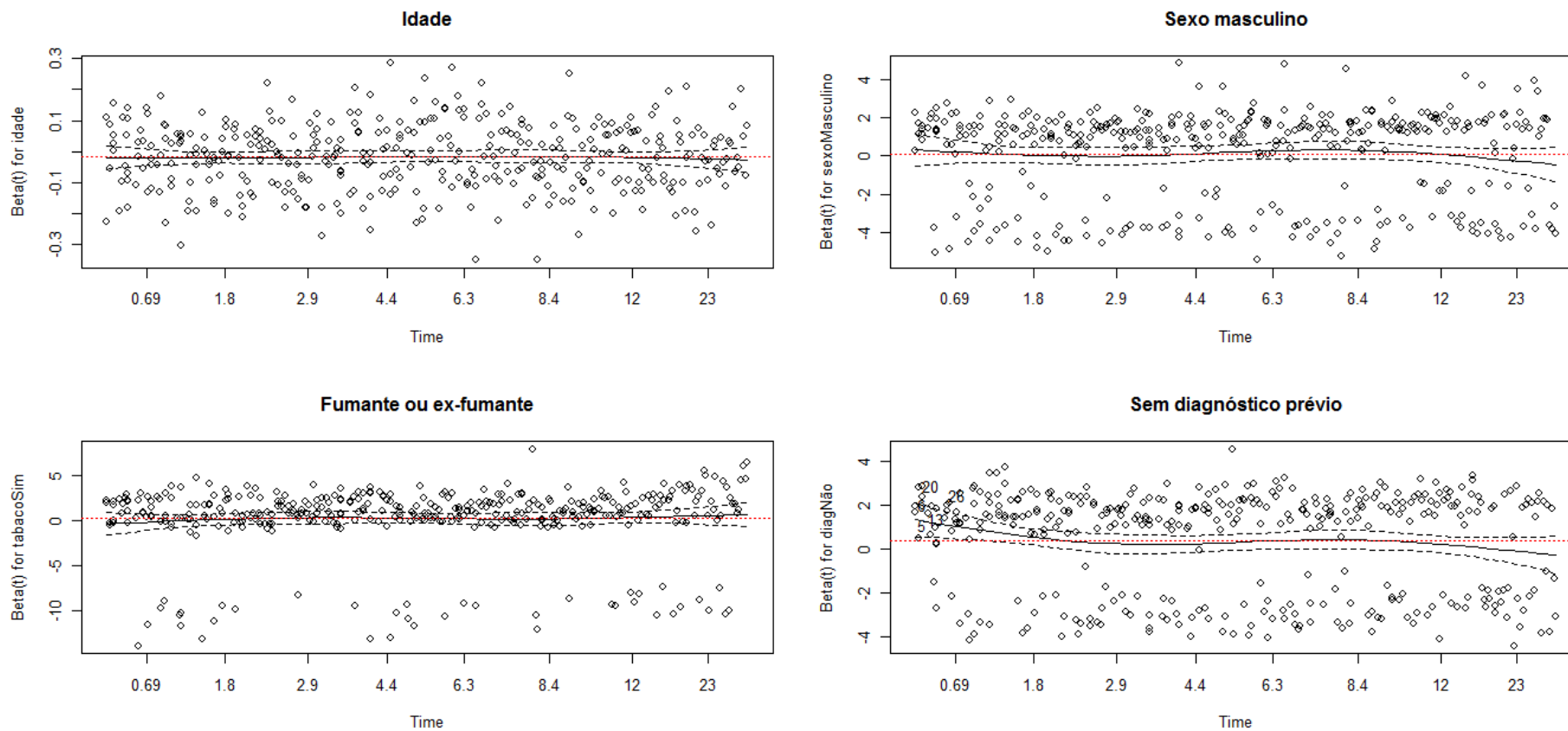


Figura VII.5. Resíduos de Shoefeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)

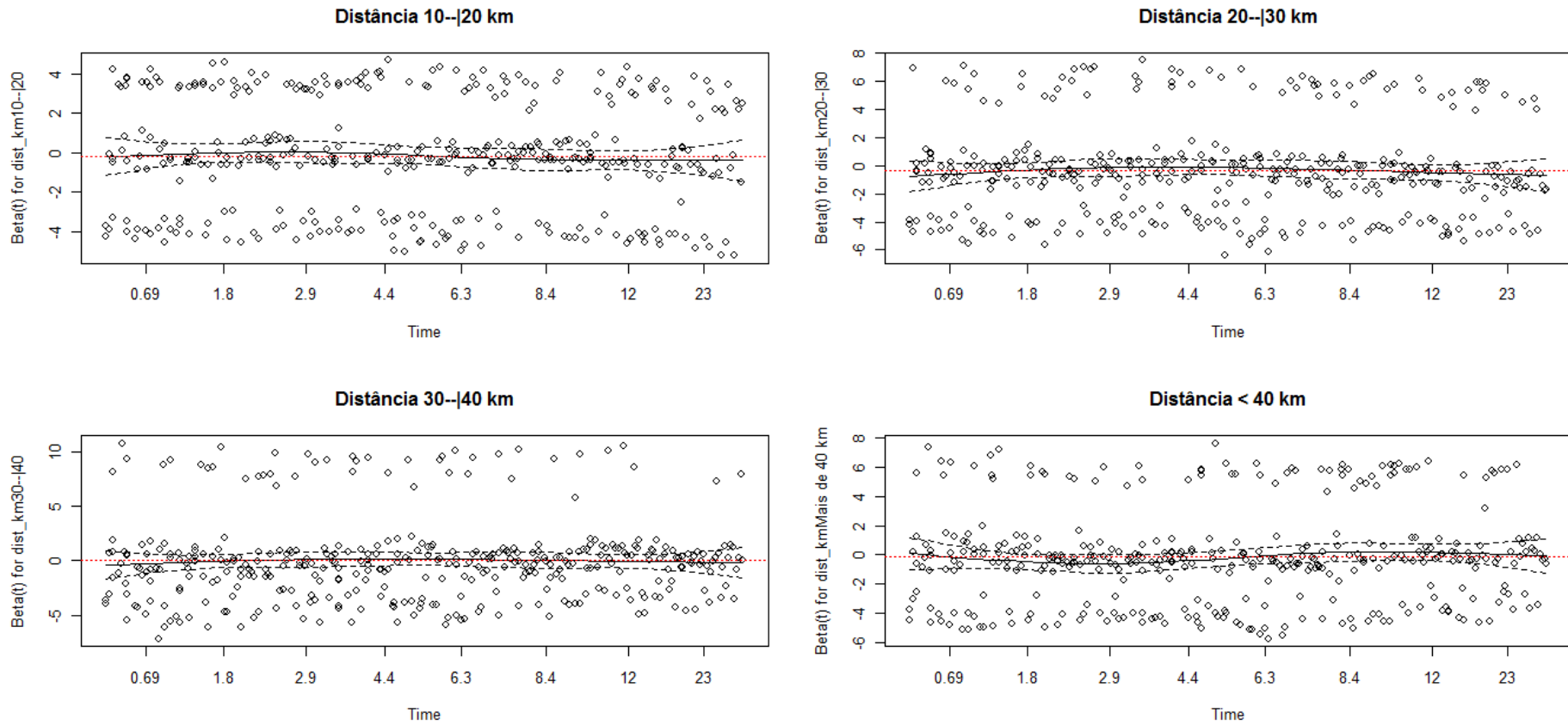


Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)

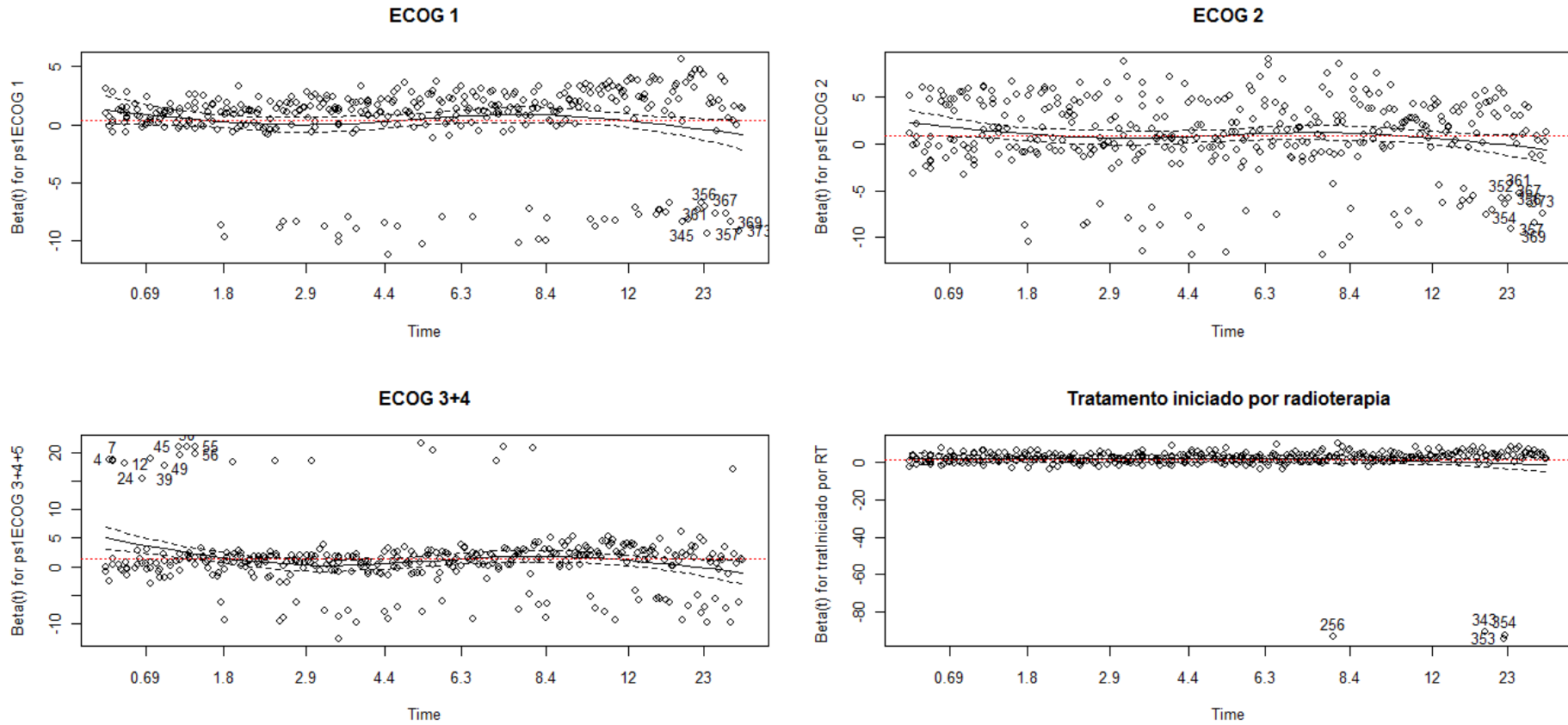


Figura VII.5. Resíduos de Shoenfeld do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCl/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)

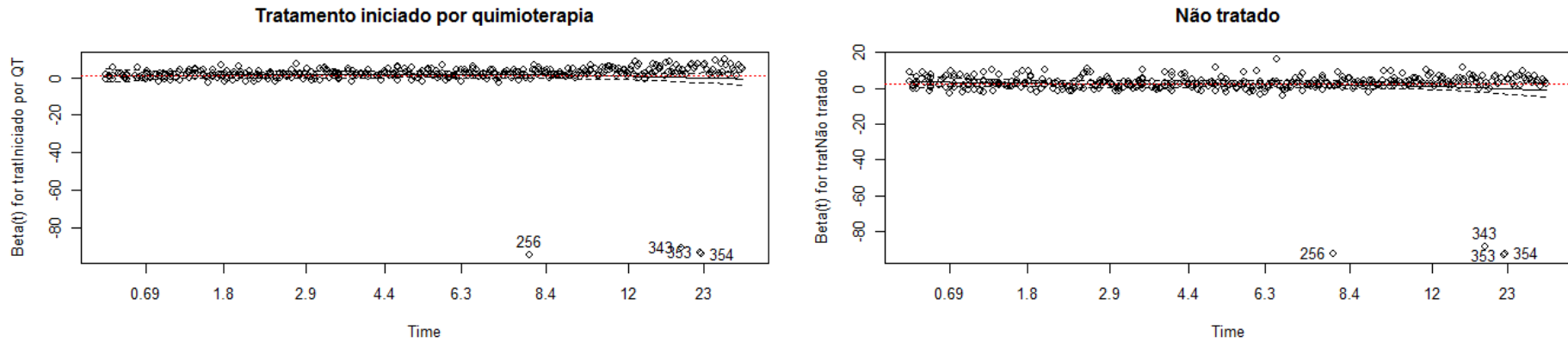


Figura VII.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

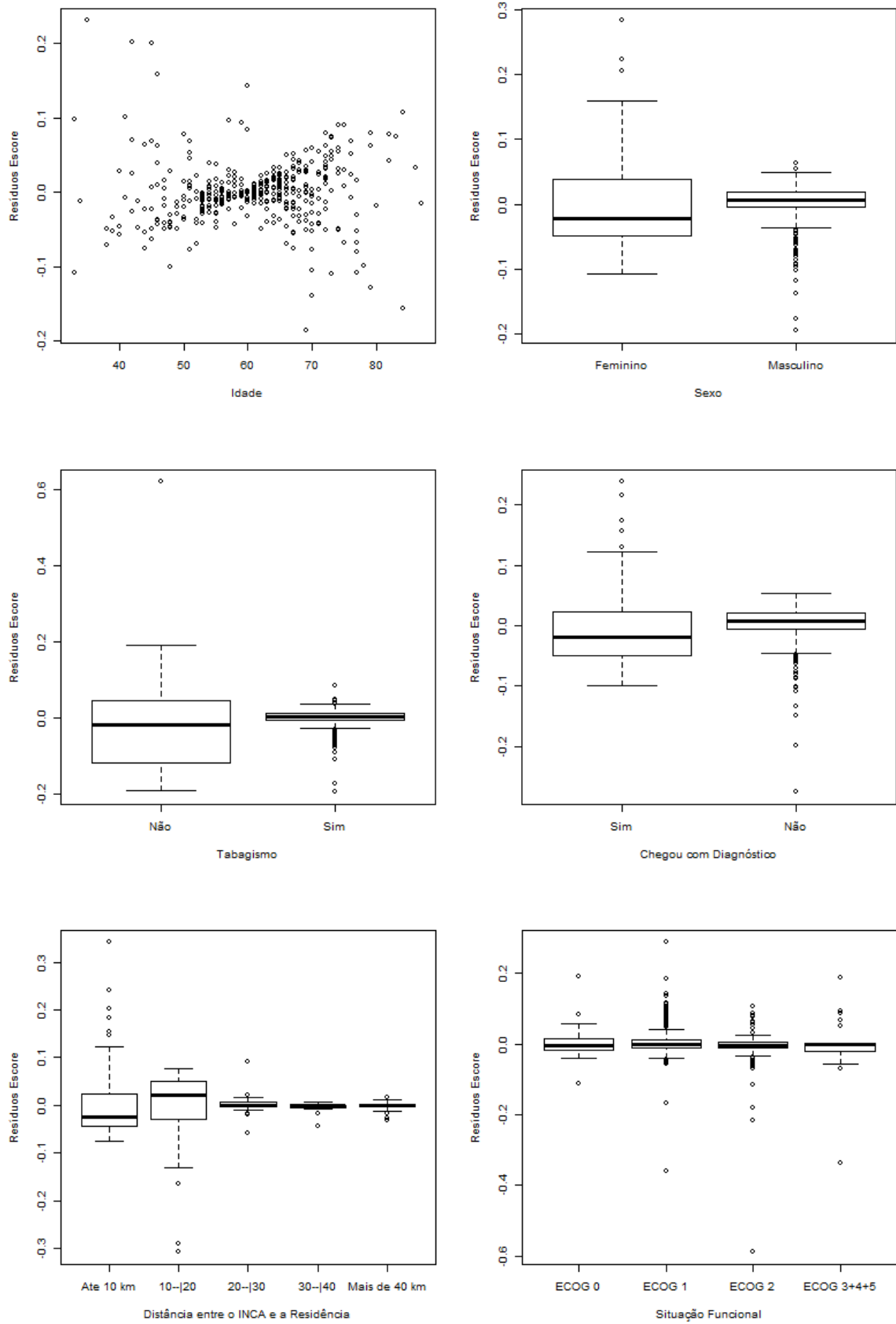
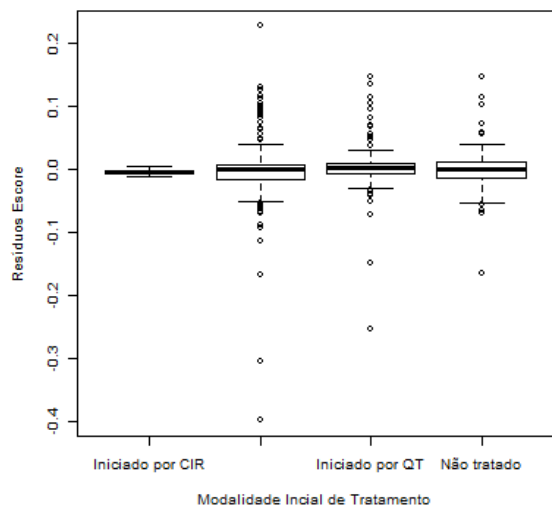


Figura VII.6. Resíduos Escore do modelo final, de regressão múltipla, ajustado para os pacientes com câncer de pulmão, do tipo carcinoma de células não pequenas, em estágio IV, atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003 (continuação)



APÊNDICE VIII. SOBREVIDA DOS PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DO TIPO PEQUENAS CÉLULAS

A distribuição do quantitativo de casos de câncer de pulmão de pequenas células atendidos no HCI/INCA entre 2000 e 2003 foi descrita no Apêndice III *Descrição da população alvo do estudo de sobrevida*.

Vale lembrar que o quantitativo de casos observados em algumas categorias foi muito baixo, como por exemplo: 1 caso não fumante, 9 casos residentes em cidades localizadas fora da região metropolitana do Rio de Janeiro, 3 casos assintomáticos (ECOG 0), 6 casos na pior situação funcional (ECOG 3+4) e 2 casos tratados com quimioterapia neo-adjuvante. Essa informação deve ser considerada na avaliação das estatísticas apresentadas nessa seção.

Entre os pacientes com tumores do tipo pequenas células incluídos na coorte, o tempo mediano de sobrevida global foi de 9,26 meses, e, para os não tratados, a sobrevida mediana observada foi inferior a um mês (Tabela VIII.10).

A probabilidade de sobrevida estimada em 60 meses foi de apenas 0,04 (Tabela VIII.1 e Figura VIII.1). Para os pacientes que tinham pelo menos o ensino fundamental completo esta probabilidade foi cerca de duas vezes maior que a probabilidade global e quatro vezes maior que a probabilidade dos pacientes que não concluíram ensino fundamental. Considerando apenas os fatores distais, somente para a faixa etária e para a escolaridade foram detectadas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre as curvas de sobrevida (Tabela VIII.1 e Figura VIII.2).

O risco de um paciente com câncer de pulmão, do tipo pequenas células, morrer ao final de 60 meses aumenta 3% a cada ano vivido. A escolaridade mostrou-se um bom fator prognóstico. O risco de óbito para aqueles que completaram o ensino fundamental é 35% menor do que o risco daqueles que não conseguiram concluir o ensino fundamental (Tabela VIII.1).

Tabela VIII.1. Estatísticas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto

Fatores Distais	n	Kaplan-Meier			Valor de P _{log-rank}	Cox	
		Tempo Mediano (meses)	P(S ₆₀)	IC _{95%}		HR	IC _{95%}
Global	107	9,26	0,04	(0,02-0,10)	--	--	--
Faixa Etária							
30 a 49 anos	12	9,10	0,09	(0,01-0,61)	0,015	1,00	
50 a 59 anos	27	10,05	0,08	(0,02-0,30)		0,77	(0,37-1,61)
60 a 69 anos	42	9,56	0,02	(0,00-0,17)		0,97	(0,48-1,94)
70 a 99 anos	26	3,19	0,00	n.a.		1,86	(0,89-3,90)
Idade		--	--	--		1,03	(1,01-1,05)
Sexo							
Feminino	31	9,66	0,04	(0,01-0,24)	0,941	1,00	
Masculino	76	8,41	0,04	(0,01-0,12)		1,02	(0,66-1,58)
Escolaridade^s							
Até o EF incompleto	61	8,41	0,02	(0,00-0,12)	0,044	1,00	
EF completo e +	42	9,72	0,07	(0,05-0,22)		0,65	(0,43-0,99)
Raça/Cor							
Branca	73	9,03	0,04	(0,01-0,13)	0,597	1,00	
Não branca	33	9,10	0,03	(0,01-0,23)		0,89	(0,58-1,37)
Situação Conjugal							
Sem companheiro	37	9,49	0,03	(0,00-0,20)	0,991	1,00	
Com companheiro	69	9,10	0,05	(0,02-0,14)		1,00	(0,66-1,52)

Notas: ^s EF = Ensino Fundamental.

n.a. Não foi possível calcular o intervalo de confiança.

Figura VIII.1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003

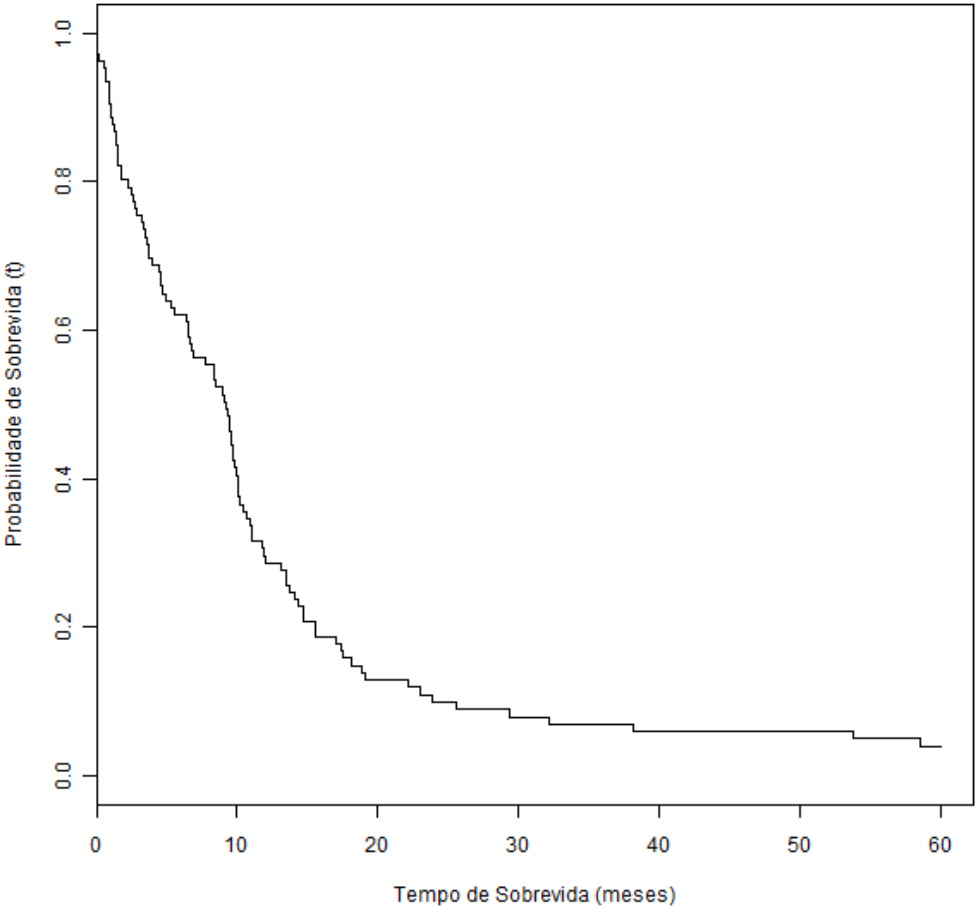
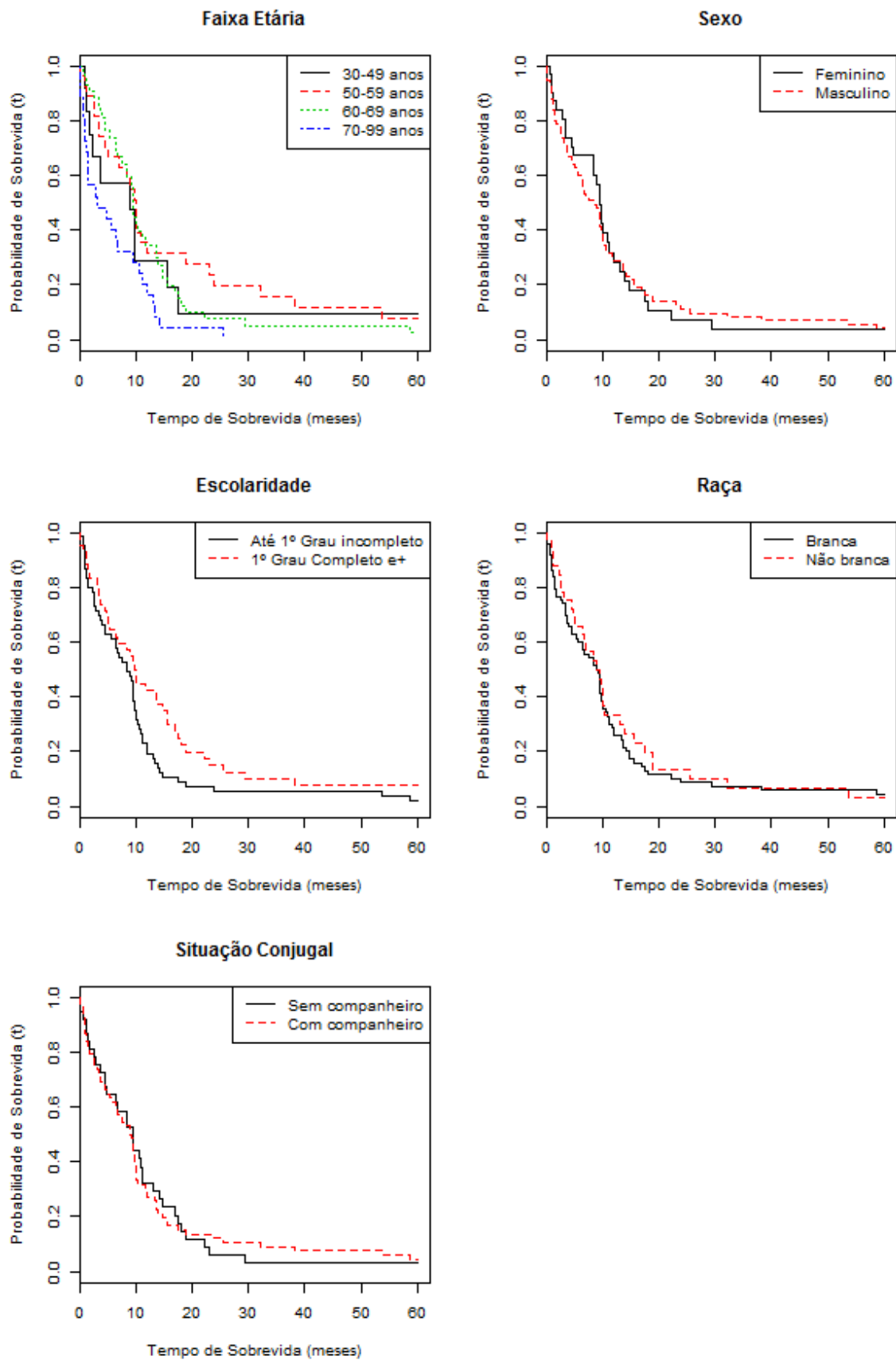


Figura VIII.2. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores distais do modelo proposto



Nenhum dos fatores intermediários do modelo teórico hierarquizado se destacou na análise de sobrevida (Tabela VIII.2 e Figura VIII.3). O menor valor de p do teste de *log-rank* foi registrado no tabagismo ($p=0,31$) cuja avaliação deve ser realizada com cautela, pois há apenas um paciente não fumante.

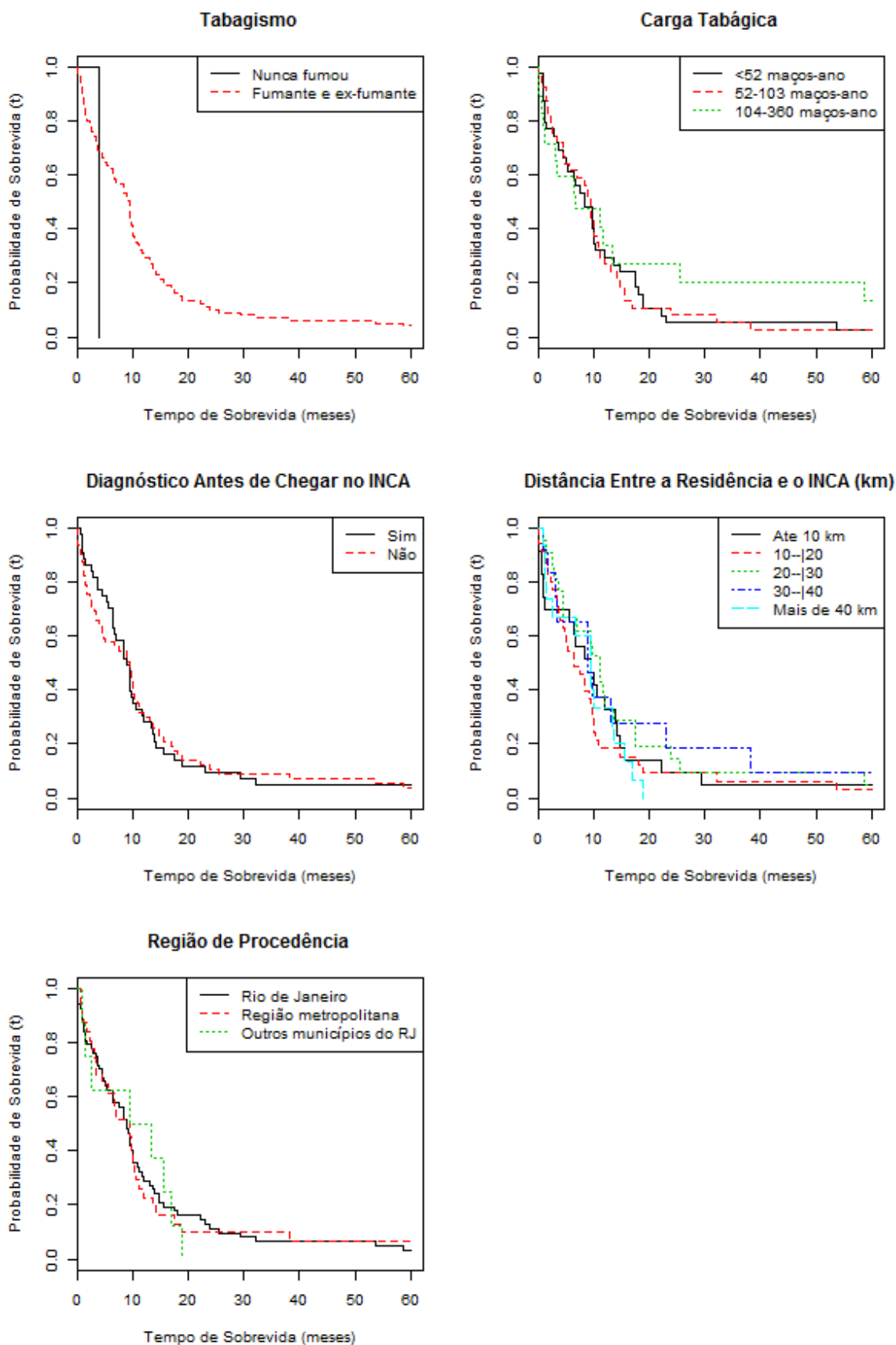
Tabela VIII.2. Estatísticas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto

Fatores Intermediários	n	Kaplan-Meier			Valor de $P_{\log\text{-rank}}$	Cox	
		Tempo Mediano (meses)	P(S ₆₀)	IC _{95%}		HR	IC _{95%}
Tabagismo							
Nunca fumante	1	4,01	0,00	n.a.	0,306	1,00	
Fumante ou ex-fumante	105	9,40	0,04	(0,02-0,10)		0,37	(0,05-2,70)
Carga Tabágica (maços-ano)							
Até 51	39	8,44	0,03	(0,00-0,18)	0,598	1,00	
52-103	39	9,40	0,03	(0,00-0,18)		1,01	(0,64-1,59)
104-360	18	6,78	0,14	(0,04-0,48)		0,74	(0,40-1,39)
Diagnóstico anterior a admissão no INCA							
Sim	44	9,03	0,05	(0,01-0,18)	0,978	1,00	
Não	62	9,40	0,03	(0,00-0,14)		1,01	(0,67-1,51)
Distância entre a Residência e o HCI/INCA (km)							
Até 10,00	23	9,40	0,05	(0,01-0,32)	0,600	1,00	
10,01 a 20,00	35	6,54	0,03	(0,00-0,21)		1,17	(0,68-2,03)
20,01 a 30,00	21	11,07	0,05	(0,00-0,32)		0,80	(0,43-1,49)
30,01 a 40,00	12	9,10	0,09	(0,01-0,60)		0,78	(0,36-1,66)
Mais de 40,00	16	9,56	0,00	n.a.		1,17	(0,60-2,28)
Região de Procedência^s							
Capital	67	9,03	0,03	(0,00-0,13)	1,000	1,00	
Cidades da RM	31	9,43	0,06	(0,02-0,25)		1,00	(0,65-1,56)
Outras cidades do estado	9	11,50	0,00	n.a.		1,00	(0,48-2,10)

Notas: ^s RM = Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.

n.a. Não foi possível calcular o intervalo de confiança.

Figura VIII.3. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores intermediários do modelo proposto



Para os pacientes não tratados, o tempo mediano de sobrevida observado foi inferior a um mês; enquanto que para aqueles com tumores limitados passou de um ano (Tabela VIII.3).

Considerando a intenção inicial dos tratamentos, somente para os pacientes tratados com abordagens curativas a probabilidade de sobrevida ao final de 60 meses foi diferente de zero. Pacientes tratados com quimioterapia tiveram uma probabilidade de sobrevida superior à sobrevida global (0,04) e aqueles com estadiamento extenso apresentaram uma probabilidade nula de sobreviver ao final de 60 meses de seguimento (Tabela VIII.3 e Figura VIII.4).

Para as variáveis modalidade inicial de tratamento e estadiamento foram obtidas estimativas de risco (*HR*) estatisticamente significativas. O risco de um paciente com câncer de pulmão do tipo pequenas células, não tratado, morrer ao final de 60 meses é quase cinco vezes maior quando comparado ao risco daqueles que foram tratados inicialmente com quimioterapia. Enquanto que, para os portadores de tumores extensos no momento do diagnóstico, o risco de óbito é 2,56 maior comparado aos pacientes diagnosticados com tumores em estágio limitado.

Tabela VIII.3. Estatísticas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto

Fatores Proximais	n	Kaplan-Meier			Valor de P _{log-rank}	Cox	
		Tempo Mediano (meses)	P(S ₆₀)	IC _{95%}		HR	IC _{95%}
Situação Funcional[#]							
ECOG 0	3	4,99	0,00	n.a.	0,019	1,00	
ECOG 1	49	10,05	0,06	(0,02-0,19)		0,83	(0,26-2,70)
ECOG 2	25	6,54	0,00	n.a.		1,55	(0,46-5,21)
ECOG 3+4	6	1,31	0,00	n.a.		2,47	(0,61-10,05)
Lateralidade do Tumor							
Unilateral	91	9,10	0,03	(0,01-0,10)	0,533	1,00	
Bilateral	2	15,30	0,00	n.a.		0,64	(0,16-2,61)
Localização Detalhada do Tumor Especificada							
Sim	37	9,03	0,05	(0,01-0,21)	0,584	1,00	
Não	70	9,40	0,03	(0,01-0,12)		1,12	(0,74-1,70)
Intenção do Primeiro Tratamento							
Curativa	39	10,19	0,08	(0,03-0,23)	<0,001	1,00	
Paliativa	41	9,26	0,00	n.a.		1,49	(0,94-2,36)
Neo-adjuvante	2	32,28	0,00	n.a.		0,61	(0,15-2,56)
Modalidade Inicial de Tratamento							
Quimioterapia	76	9,59	0,05	(0,02-0,14)	<0,001	1,00	
Radioterapia	19	9,43	0,00	n.a.		1,06	(0,63-1,78)
Não tratado	12	0,72	0,00			4,88	(2,53-9,41)
Estadiamento							
Limitado	24	13,54	0,19	(0,07-0,45)	<0,001	1,00	
Extenso	83	8,41	0,00	n.a.		2,56	(1,49-4,40)

Notas: [#] ECOG 0, completamente ativo, capaz de realizar todas atividades; ECOG 1, restrição a atividades físicas rigorosas; ECOG 2, em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado; ECOG 3, confinado ao leito mais de 50% das horas em que está acordado; ECOG 4, totalmente confinado ao leito.
n.a. Não foi possível calcular o intervalo de confiança.

Figura VIII.4. Curvas de sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão do tipo pequenas células atendidos no HCI/INCA, entre 2000 e 2003, segundo fatores proximais do modelo proposto

