



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Incidência de trombose venosa profunda e fatores associados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012”

por

Daniele Medeiros Torres

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosane Vianna-Jorge*

Rio de Janeiro, março de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Incidência de trombose venosa profunda e fatores associados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012”

apresentada por

Daniele Medeiros Torres

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Anke Bergmann

Prof.^a Dr.^a Ilce Ferreira da Silva

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman – Orientadora principal

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

P896i Torres, Daniele Medeiros
Incidência de Trombose Venosa Profunda e fatores associados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012. / Daniele Medeiros Torres. -- 2015.
86 f. : tab. ; graf.
Orientador: Rosalina Jorge Koifman
Rosane Vianna Jorge
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.
1. Neoplasias da Mama. 2. Trombose Venosa - epidemiologia. 3. Estudos de Coortes. 4. Estudos de Casos e Controles. 5. Tromboembolia Venosa. I. Título.
CDD – 22.ed. – 616.99449

Sumário

Introdução	11
Referencial teórico	13
Câncer de mama – Incidência, Mortalidade e Sobrevida	13
Trombose Venosa Profunda	16
Trombose Venosa Profunda após câncer de mama.....	18
Fatores de risco para a Trombose Venosa Profunda após câncer de mama....	19
Trombopprofilaxia para a Trombose Venosa Profunda após câncer de	
mama.....	24
Justificativa	29
Objetivos	30
Objetivo geral.....	30
Objetivos específicos	30
Metodologia.....	31
1° Estudo	31
Resultados	38
1° Estudo	38
Metodologia.....	52
2° Estudo	52
Aspectos Éticos.....	56
Confidencialidade.....	57
Resultados	58
2° Estudo	58
Discussão.....	63
Conclusão	69
Refrências bibliográficas	70
ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa/INCA.....	81
ANEXO II - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa/ENSP.....	83
ANEXO III – Justificativa de Ausência do Termo de Consentimento Livre e	
Esclarecido.....	85

Lista de Quadro e Tabelas

Quadro 1 - Principais características dos estudos que abordaram a ocorrência para a Trombose Venosa Profunda após câncer 27

Estudo 1

Tabela 1 – Características sociodemográficas da coorte de 8140 mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012 42

Tabela 2 – Características do tratamento realizado, estadiamento clínico e óbito da coorte de 8140 mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012..... 43

Tabela 3 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 60 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (4413) no HC III-INCA no período de 2007-2009..... 44

Tabela 4 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 24 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (6881) no HC III-INCA no período de 2007-2011..... 45

Tabela 5 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 12 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (n= 8140) no HC III-INCA no período de 2007-2012..... 46

Tabela 6 – Características sociodemográficas dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012.....47

Tabela 7 – Características do tratamento realizado, estadiamento clínico e óbito dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012.... 48

Tabela 8 – Características do membro afetado dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012..... 49

Tabela 9 – Características do tempo após diagnóstico do câncer e início dos tratamentos oncológicos até aparecimento da TVP 50

Tabela 10 – Características de internações anterior ao diagnóstico dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012..... 51

Estudo 2

Tabela 11 – Razão de Chance brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, clínicos e tratamento, com o conjunto dos grupos controles..... 60

Tabela 12 – Razão de Chance brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, clínicos e tratamento, com o grupo de controles com suspeita de TVP..... 61

Tabela 13 – Razão de Chances brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, clínicos e tratamento, com o grupo controle sem suspeita de TVP..... 62

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma da população do 1º estudo.....	37
Figura 2 – Fluxograma da população do 2º estudo.....	55
Estudo 1	
Figura 3 – Incidência condicional em 60 meses de Trombose Venosa Profunda na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no HCIII/INCA no período de 2007-2009	44
Figura 4 – Incidência cumulativa em 24 meses de Trombose Venosa Profunda na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no HCIII/INCA no período de 2007-2011	45
Figura 5 – Incidência cumulativa em 12 meses de Trombose Venosa Profunda na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no HCIII/INCA no período de 2007-2012	46

Lista de Abreviaturas

ASA – American Society Anesthesiologists
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CACONs – Centros de Alta Complexidade em Oncologia
CNS – Comissão Nacional de Saúde
CVC – Catéter Venoso Central
DP - Desvio padrão
ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública
EP - Embolismo pulmonar
FT - Fator tecidual
IC 95% - Intervalo de Confiança 95%
IARC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IMC – Índice de Massa Corporal
INCA – Instituto Nacional de Câncer
HR – *Hazard Ratio*
MS – Ministério de Saúde
OR – *Odds Ratio*
RR – Risco Relativo
SEER - *Surveillance Epidemiology and End Results*
SPT - Síndrome pós-trombótica
TEP - Tromboembolismo pulmonar
TEV – Tromboembolismo Venoso
TNF - Fator de necrose tumoral
TRAM - Retalho miocutâneo do músculo reto abdominal
TVP – Trombose Venosa Profunda
VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular

Aos meus três lindos avós, que tanto me orgulho e amo, Carlos, Marly e
Beatriz.

Agradecimentos

Aos meus pais, Jorge e Sylvana, que mesmo distantes fisicamente, nunca se mostraram ausentes no amor e incentivo ao meu crescimento profissional e pessoal, saibam que vocês são minha inspiração de força para minhas conquistas.

Ao Nicolas, meu marido, amigo e companheiro, por não medir esforços para me apoiar e ajudar em momentos desafiantes como esse, nunca me deixando desistir. E principalmente, por me fazer feliz em todos os nossos dias.

À minha gigante e amada família, irmãs, tias e tios, primos e primas, presente em cada segundo da minha vida. Sempre por perto e tão importantes na minha formação.

À minha orientadora Rosalina Koifman, por ter acreditado em minhas capacidades e apontado minhas fraquezas, pelo exemplo de pessoa generosa, que se doa ao aluno e por todo aprendizado. À Rosane Vianna Jorge, pelo carinho e enorme ajuda em disponibilizar aluna para coleta de dados.

À cada profissional, verdadeiras amigas, do setor de Fisioterapia do HCIII/INCA, pela disponibilidade em ajudar, incentivar e cuidarem tão bem de mim nesses anos de convivência.

Ao Alexandre Ferreira, responsável pelo Registro Hospitalar do HCIII/INCA, profissional atencioso e pelas informações sobre as pacientes do estudo.

À Laís e Cíntia, pela ajuda durante a coleta dos dados.

Aos professores do Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, por todo ensinamento.

À todos os amigos que participaram de alguma forma deste momento da minha vida, muito obrigada!

Resumo

Introdução: O câncer de mama é a localização tumoral mais frequente entre as mulheres no mundo. O rastreamento populacional pela mamografia tem o objetivo de detectar o câncer de mama em um estágio inicial, possibilitando a redução das complicações do tratamento. Progressos foram realizados com o estabelecimento de regimes quimioterápicos mais efetivos em reduzir o tamanho tumoral, assim como a introdução da terapia hormonal, com o tamoxifeno, para reduzir o risco de recorrência da doença. Entretanto, essas terapias contra o câncer podem estar ligadas ao risco de desenvolver trombose, assim como o local da malignidade e a extensão da doença. De todos os eventos de tromboembolismo venoso (TEV) que ocorrem na população, 18 a 29% podem estar associados ao câncer e a trombose venosa é considerada a segunda principal causa de óbito nos pacientes oncológicos. **Objetivo:** Avaliar a incidência e fatores de risco com a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo em uma coorte hospitalar de 8.140 mulheres diagnosticadas com câncer de mama e um outro estudo caso controle dentro desta coorte. A coleta de dados foi realizada por meio do Registro hospitalar do Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA), por prontuários médicos e eletrônicos. Dentre as informações avaliadas, constaram as características sociodemográficas, tratamentos submetidos, internações e realização de trombopprofilaxia. A TVP foi definida por meio do diagnóstico por imagem, pelo exame de Ultrassom Doppler. Foram realizadas estatísticas descritivas e avaliação da associação entre as exposições e a ocorrência de TVP no estudo analítico. **Resultados:** Após 5 anos de seguimento, foi observada uma incidência cumulativa de trombose venosa profunda de 2,5%. No modelo de razões de chance ajustada, as variáveis que estiveram associadas com estimativa de risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda foram: quimioterapia paliativa, internações clínicas e a não adoção da trombopprofilaxia na internação clínica. **Conclusões:** Após 5 anos de seguimento desta coorte é possível observar que as mulheres ainda apresentam risco de complicações oriundas do câncer e do tratamento. Desta forma, se faz necessário adotar medidas preventivas para minimizar a sua ocorrência e, também, o impacto na qualidade de vida dessas mulheres.

Palavras-chave: Neoplasia da mama; Trombose venosa profunda; Estudos de coortes; Estudos caso-controle; Trombopprofilaxia.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequent cancer site among women worldwide. The population screening by mammography aims to detect breast cancer at an early stage, enabling the reduction of complications of treatment. Progress has been made with the establishment of more effective chemotherapy regimens in reducing tumor size as well as the introduction of hormonal therapy with tamoxifen to reduce the risk of disease recurrence. However, these therapies against cancer may be linked to the risk of thrombosis, as well as the location and extent of malignancy of the disease. Of all VTE events that occur in the population, 18-29% may be associated with cancer and venous thrombosis is considered the second leading cause of death in cancer patients. **Objective:** To evaluate the incidence and factors associated with the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) in the cohort of women diagnosed with breast cancer at the Cancer Hospital III of the National Cancer Institute (INCA) in 2007-2012. **Methods:** A retrospective observational study in a hospital cohort of 8,140 women diagnosed with breast cancer and case-control study within this cohort. The data collections were performed by hospital registry Cancer Hospital III of the National Cancer Institute (INCA), and electronic and medical records. Among the information evaluated consisted socio-demographic characteristics, undergoing treatments, admissions and conducting thromboprophylaxis. Deep venous thrombosis was defined by diagnostic imaging for examining Ultrasound Doppler. Descriptive statistics were performed and also evaluation of the association between exposures and the occurrence of DVT in the analytical study. **Results:** After 5 years of follow-up, we observed a cumulative incidence of deep venous thrombosis of 2.5%. In the model of adjusted odds ratios, the variables that were associated with estimated risk of developing deep vein thrombosis were: palliative chemotherapy, clinical admissions and the non-adoption of thromboprophylaxis in clinical hospitalization. **Conclusions:** After 5 years of follow up of this cohort is observed that women with breast cancer still at risk of complications arising from cancer and treatment. Thus, it is necessary to take preventive measures to minimize its occurrence and also the impact on quality of life of these women.

Keywords: Breast neoplasms; Deep vein thrombosis; Cohort studies; case-control studies; Thromboprophylaxis.

Introdução

O câncer de mama é a localização tumoral mais frequente entre as mulheres no mundo (FERLAY et al. 2013). No Brasil, as estimativas do ano de 2015 apontam para a ocorrência de cerca de 57.120 mil casos novos (Brasil - Ministério da saúde, 2014). O rastreamento populacional pela mamografia tem o objetivo de detectar o câncer de mama em um estágio inicial, possibilitando a redução das complicações do tratamento e impactando na sobrevida e mortalidade dessa doença (YOULDEN et al. 2012).

O diagnóstico precoce do câncer de mama acontece geralmente em maior escala em países que implantaram de forma efetiva um programa de controle dessa doença. De acordo com o Registro Nacional de Câncer dos Estados Unidos, no período de 1999 a 2005, cerca de 60% dos casos de câncer de mama foram diagnosticados em estágio inicial I (SHULMAN et al. 2010). Enquanto no Brasil, dados da evolução temporal do estadiamento no momento do diagnóstico do câncer de mama, realizado por meio de uma busca ativa de informações dos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACONs) no período de 1995 à 2002, permitiu a identificação dos registros de 89 hospitais e 7 serviços de quimioterapia e radioterapia, sendo incluídos 43.442 casos de câncer de mama e mostrou que, 87,7% das mulheres encontravam-se em estádios avançados (estádio II=42,8%, estágio III=32,6% e estágio IV=12,3%) (THULER e MENDONÇA 2005).

As opções de tratamento do câncer de mama são dependentes da caracterização clínica e patológica do tumor, não sendo uniformemente eficaz para todos os subtipos desta neoplasia (GRIFFITHS et al. 2012).

Progressos foram realizados com o estabelecimento de regimes quimioterápicos mais efetivos em reduzir o tamanho tumoral, assim como a introdução da terapia hormonal, com o tamoxifeno, para reduzir o risco de recorrência da doença (MOULDER et al. 2008). Entretanto, essas terapias contra o câncer podem estar ligadas ao risco de desenvolver trombose, assim como o local da malignidade e a extensão da doença (LEE 2003).

A associação clínica entre tromboembolismo venoso e câncer já é bem estabelecida e existem evidências de que a primeira descrição de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes com câncer foi feita por Bouillard em 1823 (NOBLE e PASI 2010). Entretanto, foi atribuído ao físico francês Armand Trousseau, em 1864, o pioneirismo em descrever a relação entre tromboembolismo venoso e câncer (SOOD 2009; NOBLE e PASI 2010).

De todos os eventos de TEV que ocorrem na população, 18 a 29% podem estar associados ao câncer (ONITILLO et al. 2011; FALANGA et al. 2012). AY e colaboradores (2012) observaram que o risco de desenvolver TEV é 4 vezes maior nos pacientes oncológicos do que na população geral.

Algumas localizações tumorais como, mama, pâncreas, próstata, pulmão e gastrointestinal têm associação com o estado protrombótico (COHEN et al. 2010). Recentemente em 2011, um estudo de coorte do Registro Internacional e Multicêntrico da Riete/Espanha-Itália, com 2474 mulheres com câncer ativo e TEV sintomático, encontrou que o câncer de mama era a localização tumoral mais comum (26%) e a letalidade de TEV nas mulheres com câncer de mama (654) foi de 2,4% (TRUJILLO-SANTOS et al. 2011).

No Rio de Janeiro, o Hospital de Câncer III/INCA concentra o tratamento da maioria dos casos de câncer de mama registrados na região metropolitana

do Estado, permitindo oferecer uma base de dados que possibilita explorar a incidência e fatores associados com a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama desta população.

Referencial teórico

Câncer de mama – Incidência, Mortalidade e Sobrevida

Os casos novos de câncer de mama em mulheres no mundo no ano de 2012 (1,7 milhões de casos) foram responsáveis por 25,2% de todos os diagnósticos de câncer (excluindo câncer de pele não melanoma) e por 14,7% de todas as mortes em mulheres (FERLAY et al. 2013), sendo que a taxa de mortalidade por câncer de mama no mundo varia de 6 a 20 por 100.000 mulheres (FERLAY et al. 2013).

Em regiões em desenvolvimento, as taxas de incidência de câncer de mama (31,3 por 100.000 mulheres) são mais baixas do que em regiões desenvolvidas (74,1 por 100.00 mulheres) (FERLAY et al. 2013). Porém, tem-se observado um aumento nas taxas de incidência em regiões como o Leste Europeu, Ásia, América Latina e alguns países da África (JEMAL et al. 2011).

Segundo dados do GLOBOCAN 2012, na África Oriental estima-se uma taxa de incidência de 30,4 para cada 100.000 mulheres e uma taxa mais elevada de 96 para cada 100.000 mulheres na Europa Ocidental (FERLAY et al. 2013).

Na região da Ásia, exceto em Israel onde o padrão populacional é similar ao da Europa, alcançando uma taxa de incidência do câncer de mama de 96,8 para cada 100.000 mulheres, há na região uma variação de 15 a 50 casos para

cada 100.000 mulheres (CURADO 2011). Singapura é um dos locais na Ásia onde as taxas de incidência para o câncer de mama são mais elevadas, sendo de 53,1 para cada 100.000 mulheres no período de 1998-1999 (CHIA et al. 2002).

Rápidos incrementos nas taxas de mortalidade do câncer de mama têm sido relatados em algumas regiões da Ásia, África, América do Sul e Central. Na Coreia do Sul, a tendência dessa taxa de mortalidade aumentou 3,0% por ano em mulheres com idade entre 50 a 69 anos no período de 1995 a 2009 (YOULDEN et al. 2012). Já nos Estados Unidos, entre 1999 e 2005, foi observado um decréscimo de 1,8% por ano na mortalidade do câncer de mama (STUCKEY 2011).

Ainda assim, de acordo com a Sociedade Americana de Câncer, em 2012 a segunda causa de morte por câncer entre as mulheres nos Estados Unidos foi o câncer de mama, com uma estimativa de 39.510 mortes (AMERICAN CANCER SOCIETY 2012). Dados do Surveillance, Epidemiology, & End Results (SEER), do período de 1975 a 2002, indicam que houve decréscimo de 22% na mortalidade por câncer de mama em mulheres americanas brancas enquanto nas mulheres afro-americanas ocorreu aumento de 16% na mortalidade por esta causa (RIES et al. 2005).

Em meados dos anos 80, países como Dinamarca, Finlândia, Holanda, Reino Unido e Islândia, passaram a estabelecer os programas de rastreamento por mamografia que já vêm sendo utilizado por 20 anos ou mais em países desenvolvidos (International Cancer Screening Network 2007-2008). No Brasil, apesar de ter ocorrido a partir de 2004 mudanças no padrão de rastreamento diagnóstico pela mamografia para detecção precoce do câncer de mama, não

existe um programa efetivo nacionalmente implantado e ainda não se observa uma redução da mortalidade por câncer de mama (FONSECA et al. 2010).

Em um estudo ecológico nacional, com base no Sistema de Mortalidade do Ministério da Saúde, a taxa padronizada de mortalidade por câncer de mama nas mulheres apresentou uma tendência de incremento de 9,2 para cada 100.000 mulheres em 1980 para 11,3 para cada 100.000 mulheres no ano de 2009 (FREITAS-JUNIOR et al. 2012).

A sobrevida global de 5 anos em uma coorte de 348 pacientes do sexo feminino com câncer de mama invasor, do Instituto Nacional de Câncer no Rio de Janeiro, com diagnóstico realizado entre 1992 e 1996, foi de 80% e o tempo mediano de sobrevida, de 54 meses (IC 95%: 53-55) (EISENBERG e KOIFMAN 2004). Já a sobrevida em 5 anos estimada pela coorte de 252 mulheres com câncer de mama no período de 1980 a 2000, do hospital universitário de Santa Maria, Rio Grande do Sul, foi de 87,7% (MORAES et al. 2006). Os resultados destes estudos apresentam-se reduzidos quando comparados aos dados do SEER, que mostrou uma sobrevida em 5 anos de 90% no período de 2001 a 2007 para as mulheres americanas com câncer de mama (SIEGEL et al. 2012).

Richards e colaboradores (1999) realizaram um estudo de revisão sistemática sobre estudos observacionais (no mundo) relacionados às mulheres com câncer de mama sintomático e sua sobrevida. As mulheres com atraso de 3 a 6 meses entre o diagnóstico do câncer de mama e o início do tratamento, tiveram uma diferença de 7% menor na sobrevida global em cinco anos em comparação as mulheres com atraso menor que três meses entre o diagnóstico e o tratamento (HR = 1,24; 95% IC: 1,17–1,30).

Como consequência desta confirmação tardia do diagnóstico, leva-se a estadiamentos tumorais mais avançados, o emprego de tratamentos mais agressivos e diversas complicações consequentes dos mesmos (LEE et al. 2012).

Trombose Venosa Profunda

O Tromboembolismo venoso é um termo que compreende a TVP e o tromboembolismo pulmonar (TEP), ou a combinação dos dois. A trombose venosa profunda é um evento que consiste na oclusão de uma veia por trombo, seguida de reação inflamatória na parede do vaso. Uma vez formado o coágulo, o fluxo contínuo de sangue que passa por ele tende a deslocá-lo de sua fixação. Esses coágulos de fluxo livre são denominados êmbolos. Por conseguinte, os êmbolos que se originam no sistema venoso ou no lado direito do coração fluem para a artéria pulmonar, causando o tromboembolismo pulmonar (SKINNER e MORAN 2008).

A patogenia da trombose venosa consiste na tríade de Virchow caracterizada por: alterações na coagulação sanguínea, lesão do vaso e estase venosa (ESMON 2009; PASKAUSKAS 2008). Estudos recentes têm feito progressos na identificação e caracterização celular e molecular desses mecanismos que influenciam na tríade. É consenso que a combinação de estase e hipercoagulação, mais do que a disfunção e ativação endotelial, são cruciais para a ocorrência da trombose (MARTINELLI et al. 2010).

As principais manifestações da trombose venosa são o TEP, a recorrência, a síndrome pós-trombótica (SPT) e hemorragias devido ao uso de

anticoagulantes (CUSHMAN 2007), com um risco acima de 11,5% nos pacientes oncológicos (HALL 2009).

O risco de recorrência de TEV é maior nos primeiros 6 a 12 meses (HEIT 2005), porém persiste por muitos anos do início do evento (NOBLE e PASI 2010). Na coorte de Prandoni e colaboradores (2002) dos 181 pacientes com câncer, foi observado uma incidência cumulativa de 20,7% de recorrência do TEV, comparado a 6,8% nos pacientes não oncológicos.

A SPT ocorre em aproximadamente 20 a 40% dos indivíduos que desenvolvem TVP (KAHN 2009) em até 2 anos após o evento. É caracterizada por dor em membro inferior (fraca, porém contínua), edema, coceira, cãibra, hiperpigmentação dos membros inferiores e teleangiectasia (STAIN et al. 2005), comprometendo a qualidade de vida (CUSHMAN 2007).

A trombose venosa é considerada a segunda principal causa de óbito nos pacientes oncológicos (FARGE 2012). As taxas de mortalidade por TEP atribuídas às causas idiopáticas são mais baixas do que as observadas entre os pacientes com câncer (CUSHMAN 2007). Num estudo Norueguês entre 1995 e 1997, uma coorte prospectiva de 93.769 indivíduos com 20 anos ou mais, estimou que após 30 dias do primeiro evento de TEV, a frequência dos casos fatais por TVP ou TEP foi maior nos pacientes com câncer comparado aos pacientes sem câncer (19.1% vs. 3.6%, RR = 3,8; 95% IC 1.6–9.2) (NAESS et al. 2007).

Trombose Venosa Profunda após câncer de mama

Incidência

A partir do estudo americano de base secundária que utilizou dados do SEER com 89.841 pacientes diagnosticados com câncer de mama entre 1992 à 2005, de ambos os sexos e 66 anos ou mais de idade, Chavez-MacGregor e colaboradores (2011) estimaram a incidência cumulativa de TEV como sendo 2,9% nas mulheres com câncer de mama após 12 meses de seguimento. Provavelmente a incidência de TEV é subestimada, pois a maior parte dos estudos apenas investiga e confirma os diagnósticos dos casos sintomáticos (FALANGA et al. 2012).

Apesar de aumentar a sobrevida das pacientes, o tratamento para o câncer de mama pode ser trombogênico (MANDALA et al. 2010; ONITILO et al. 2011). A terapia hormonal com o tamoxifeno reduz a taxa de mortalidade do câncer de mama, porém é acompanhado de complicações, entre elas o TEV. A incidência cumulativa de TEV nas mulheres americanas com câncer de mama (3435) que se submeteram ao tratamento com tamoxifeno foi de 8,6% numa coorte retrospectiva entre 1994 e 2009 (ONITILO et al. 2011). O risco de desenvolver TEV precocemente após tratamento com tamoxifeno é maior em presença de fatores de risco prévios, como idade avançada, obesidade e imobilização (HERNANDEZ et al. 2009; ONITILO et al. 2011).

Em 2010, uma coorte incluindo 280 mulheres de um centro oncológico do Reino Unido com estágio inicial do câncer de mama, observou que o TEV era uma importante complicação nas pacientes que recebem quimioterapia adjuvante. Elas apresentaram uma incidência cumulativa de 7,5% de TEV durante ou até quatro semanas após a quimioterapia (NOLAN et al. 2011).

Mandalà e colaboradores (2010) avaliaram 381 pacientes, com diferentes localizações neoplásicas submetidos à quimioterapia adjuvante em um seguimento e registraram que o câncer de mama foi o sítio tumoral com maior incidência de TEV, (8,8%), seguido do câncer de colón (7,4%) e gástrico (5,9%).

O procedimento cirúrgico em mulheres submetidas à reconstrução mamária microvascular após mastectomia também pode levar ao TEV, principalmente pela longa duração da cirurgia e imobilização pós-cirúrgica. Lemaine e colaboradores (2011) analisaram uma coorte de 255 mulheres que realizaram reconstrução mamária. Dentro dessa coorte, um grupo de estudo de 118 mulheres realizou o US Doppler bilateral em extremidades inferiores antes da alta hospitalar, enquanto um grupo controle de 107 mulheres que não realizou esse rastreamento foi usado para comparação. A incidência de trombose venosa profunda assintomática foi de 3,4% em até cinco dias após a realização de reconstrução mamária no grupo de estudo e nenhum caso de TVP foi diagnosticado no grupo controle por meio de suspeitas clínicas. Resultado semelhante (3,5%) foi encontrado por pesquisadores americanos que tinham como objetivo associar a idade com o risco de algumas complicações após a reconstrução mamária, numa coorte, com 650 mulheres divididas em quatro grupos etários (menor que 50 anos, entre 50 e 59 anos, entre 60 e 69 anos e acima de 70 anos) (CHANG et al. 2011).

Fatores de risco para a Trombose Venosa Profunda após câncer de mama

O reconhecimento dos fatores de risco do TEV é necessário tanto para a acurácia do diagnóstico quanto para o estabelecimento do risco trombótico

potencial e, assim, do regime profilático mais adequado (SKINNER e MORAN 2008).

O câncer é um independente e importante fator de risco para o TEV (FARGE 2012). Dentre os fatores de risco associados ao TEV em pacientes oncológicos, encontram-se a localização tumoral, as terapias sistêmicas, presença de cateter venoso central (CVC) (SOUZA et al. 2009), cirurgias, imobilização, história prévia de TEV (SOOD 2009), idade avançada e estadiamento tumoral avançado (HALL 2009).

A presença de trombose em pacientes oncológicos, especialmente nos mais idosos, pode ser a primeira manifestação clínica que é responsável pelo diagnóstico de doença maligna ainda incipiente (KUDERER et al. 2009). O risco de trombose aumenta consideravelmente poucos meses (0 a 3 meses) após o diagnóstico de malignidade e com a presença de metástase distante (SOOD 2009; NOBLE e PASI 2010; KARIMI e COHAN 2010).

Os três fatores etiológicos da tríade de Virchow contribuem para o risco de desenvolvimento de TVP em pacientes oncológicos (PASKAUSKAS et al.2008, SOOD 2009). As anormalidades das paredes dos vasos se desenvolvem como uma consequência direta dos danos da neoplasia (por invasão vascular ou invasão extrínseca), pela angiogênese, quimioterapia e hormonioterapia (PASKAUSKAS et al.2008), como pelas cirurgias e uso de catéter venoso (SOOD 2009). A estase venosa na doença maligna é associada com a compressão vascular por massa tumoral (MARTINELLI 2010), imobilização do paciente, ou linfadenopatia volumosa (SOOD 2009).

As células tumorais estão associadas com a ativação da hipercoagulação por complexos e interdependentes mecanismos: inicialmente induzem a

produção de atividades pró-coagulantes, como a protease 68-kDa que ativa o fator de coagulação X diretamente (KARIMI e COHAN 2010) e a expressão em altos níveis de fator tecidual (FT) que junto ao fator de coagulação VII forma um complexo que irá ativar os fatores IX e X; lançam citocinas pró angiogênicas e pró-inflamatórias, como a interleucina 1 β e fator de necrose tumoral (TNF- α) que também elevam a expressão do FT, além de simultaneamente desequilibrar o sistema fibrinolítico; e agem também pela interação direta com as células endoteliais, leucócitos, macrófagos e plaquetas incrementando a adesão das moléculas e promovendo a ativação local da coagulação (KARIMI e COHAN 2010, KUDERER et al. 2009, NOBLE e PASI 2010, PASKAUSKAS et al. 2008, SOOD 2009). Acredita-se que a deposição de fibrina e plaquetas ao redor dos tumores sólidos promovem a angiogênese através da liberação da interleucina 8 e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) que aumentam ainda mais a expressão do FT (KUDERER et al. 2009, NOBLE e PASI 2010).

A administração de agentes quimioterápicos e a hormonioterapia também estão associadas à hipercoagulação, pela redução de níveis plasmáticos de anticoagulantes fisiológicos (BARBUI et al. 1996) e pelo efeito citotóxico da quimioterapia que aumenta a expressão de FT e da atividade pró-coagulante (OSBORNE et al. 2008). Além disso, os pacientes oncológicos estão mais sujeitos aos quadros de infecções, contribuindo também para o aumento do risco de TEV (FALANGA 1998).

Na literatura, diversos fatores associados à ocorrência da Trombose venosa profunda após o câncer de mama são mencionados entre os quais se destacam o tipo de tratamento recebido, características clínicas do tumor e/ou do paciente e sócio-demográficas, como a idade.

Os fatores de risco abaixo relacionados com o desenvolvimento do TEV, assim como a incidência deste evento, relatados na revisão bibliográfica dos estudos encontram-se relacionados de forma resumida no quadro 1.

No pós-cirúrgico do câncer de mama na coorte de Trujillo-Santos e colaboradores (2011) foi observado uma diferença de frequência estatisticamente significativa, 11% (n=72, $p < 0.001$) para a ocorrência do TEV quando comparado as mulheres que não haviam se submetido a este procedimento. Outro fator que aumenta a frequência de desenvolver TEV, observado por esses autores foi a presença de metástase nas mulheres com câncer de mama, quando comparado as mulheres que não apresentavam metástase, 44% (n=284, $p < 0.001$).

De acordo com o tratamento sistêmico para o câncer de mama, Chavez-MacGregor e colaboradores (2011) relataram após análise múltipla que as mulheres que haviam se submetido ao tratamento quimioterápico tinham risco associado ao desenvolvimento da TVP (OR = 1.72; IC 1.47–2.03) quando comparada as mulheres que não realizaram quimioterapia, bem como naquelas em que fizeram uso de catéter venoso central (OR= 2.14; IC 1.83–2.51), quando comparada as mulheres que não fizeram o uso do CVC. A respeito da hormonioterapia, no estudo de Onitilo e colaboradores (2011) observou-se que a hazard ratio (HR) associada ao desenvolvimento da TVP foi maior no início do tratamento hormonal com o tamoxifeno, porém esse risco permaneceu nas mulheres que tiveram exposição prolongada (HR por ano de uso do tamoxifeno = 1.22, $p < 0.0001$).

Dentre a presença de comorbidades, a obesidade após reconstrução mamária em mulheres com câncer de mama, apresentou uma associação com

a ocorrência de TVP, na análise múltipla (OR=1,14, p=0.05) no estudo de Chang e colaboradores (2011). Já pontuação 2+ na escala de comorbidades de Charlson estimou um risco associado ao desenvolvimento do TEV nas mulheres com câncer de mama (OR= 1.34; IC 1.10–1.64) (CHAVEZ-MACGREGOR et al. 2011), assim como o histórico de TEV prévio durante o tratamento de quimioterapia (OR= 7.66; IC 1.77–33.11, p< 0.0064) (MANDALÀ et al 2010).

Comparando o estágio patológico I do câncer de mama, com mulheres em estágio avançado IV, houve um aumento do risco de 50% em desenvolver a trombose venosa (OR=1.50; IC 1.17–1.93) (CHAVEZ-MACGREGOR et al. 2011). Outros fatores clínicos, relacionados a internação hospitalar, foram observados no estudo de Trujillo-Santos e colaboradores (2011), segundo o qual, a imobilização por mais de quatro dias no leito também mostrou diferença estatisticamente significativa na frequência para a ocorrência de TEV em mulheres com câncer de mama, 16% (n=102, p < 0.001) quando comparada as mulheres que não se submeteram a imobilizações no leito.

A respeito das características sócio-demográficas, a média da idade em mulheres no estágio inicial do câncer de mama que desenvolveram TEV foi de 62 anos, comparada a uma média de 50 anos de idade nas mulheres que não desenvolveram o TEV, sendo essa diferença estatisticamente significativa (p<0.05) (NOLAN et al. 2011). Já na análise múltipla de Chavez-MacGregor e colaboradores (2011), a cor da pele negra quando comparada a branca, apresentou maior risco trombótico em pacientes com câncer de mama (OR= 1.29; IC 1.04–1.60).

Tromboprofilaxia para a Trombose Venosa Profunda após câncer de mama

Diante da importância da incidência e dos fatores de risco de TEV em mulheres com câncer de mama, o estabelecimento de condutas trombotróficas que visam minimizar o impacto destes eventos, devem ser adotadas principalmente para a população considerada de alto risco, que são os pacientes oncológicos cirúrgicos e hospitalizados. Entretanto há pouca evidência relacionada à trombotrófica com paciente ambulatorial (LYMAN et al. 2010; PABINGER et al. 2012).

Após monitoramento dos fatores de risco trombotróficos da população, o estabelecimento de métodos trombotróficos já reconhecidos traria benefícios tanto para prevenção do embolismo pulmonar fatal, do atraso no tratamento contribuindo no não agravamento da condição clínica e da qualidade de vida do paciente oncológico (PABINGER et al. 2012; AY et al. 2012).

Dois abordagens são preconizadas para prevenir a trombose e seus riscos conseqüentes: a trombotrófica primária que diz respeito à utilização de métodos mecânicos e/ou farmacológicos com finalidade de impedir ou minimizar a chance de um paciente desenvolver trombose ou embolia pulmonar e a trombotrófica secundária que corresponde à detecção precoce e o tratamento de TVP subclínica com o objetivo de prevenir um possível tromboembolismo (MACHADO e LEITE 2008). A utilização da trombotrófica mecânica para TVP consiste em cinesioterapia para membros inferiores, deambulação precoce, elevação de membros inferiores, uso de bandagens, meias elásticas e

compressão pneumática intermitente (PASKAUSKAS et al. 2008; STANLEY e YOUNG 2010).

Em um estudo com dados do Registro de TEV da Suíça, a frequência da tromboprofilaxia foi de 40% para pacientes que tinham passado por internação hospitalar 30 dias antes do evento de TEV (KUCHER et al. 2010). E segundo Abdel-Razeq e colaboradores (2011) o uso da tromboprofilaxia nos pacientes oncológicos ainda é baixa. Os autores analisando 200 pacientes com neoplasias hospitalizados que haviam recebido alta com diagnóstico de TEV encontraram que 73,5% deles não haviam recebido profilaxia prévia.

Para os procedimentos cirúrgicos com pacientes oncológicos classificados como de alto risco para TEV, os guidelines (*American Society of Clinical Oncology e American College of Chest Physicians*) recomendam uma tromboprofilaxia estendida por até 4 semanas (LEE 2010). Kim e colaboradores (2009) avaliaram a eficácia da tromboprofilaxia farmacológica nas pacientes submetidas à reconstrução mamária por retalho abdominal. Eles observaram uma incidência de 16,7% de embolismo pulmonar assintomático comparado à 0% no grupo em que foi realizada a tromboprofilaxia.

Em um ensaio clínico, os autores encontraram que a tromboprofilaxia farmacológica com heparina de ultra baixo peso molecular, quando comparada com placebo, era segura e reduzia a incidência de TEV de 3,4% para 1,2% nos pacientes oncológicos ambulatoriais portadores de tumores sólidos que receberam tratamento quimioterápico (AGNELLI et al. 2012). Essa proporção foi de 2,1% para mulheres com câncer de mama na coorte de Curigliano e colaboradores (2007) ao receberem aspirina em baixa dose.

Levine e colaboradores (1994) realizaram um teste com baixa dose de varfarina em mulheres com câncer de mama metastático submetidos a quimioterapia. Neste ensaio, 311 doentes receberam baixas doses de varfarina (1 mg por 6 semanas) ou placebo, durante a quimioterapia. Ocorreram 7 (sete) eventos tromboembólicos (6 TVP, 1 EP) no grupo placebo e 1 (um) evento de EP no grupo da varfarina. Estes resultados reproduzem uma redução do risco relativo de cerca de 85% ($p= 0.031$) na proporção de TEV, que foi estatisticamente significativa.

Awar e colaboradores (2009) avaliaram, em um estudo com pacientes oncológicos hospitalizados, que apenas 8,8% dos que tinham contraindicação do uso de profilaxia farmacológica receberam a profilaxia mecânica. Os métodos mecânicos mais utilizados são as meias elásticas e a compressão pneumática intermitente. São candidatos ao uso, pacientes oncológicos que sofrem períodos de longa imobilização. Os benefícios estariam relacionados com a prevenção da estase venosa e aumento do retorno venoso, além de ser um método não invasivo e seguro. Porém há pouca evidência de sua efetividade nos pacientes oncológicos por não existirem estudos com sua avaliação (COHEN et al. 2010; STANLEY et. al 2010; LOOMBA et al. 2012).

QUADRO 1 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE ABORDARAM A OCORRÊNCIA PARA A TROMBOSE VENOSA PROFUNDA APÓS CÂNCER DE MAMA.					
AUTOR, ANO, PAÍS	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DO TEV	FATORES ASSOCIADOS	OBSERVAÇÕES
TRUJILL O-SANTOS J et al. 2011, ESP/ITA	Coorte prospectiva	2474 mulheres com câncer ativo e TEV sintomático, sendo 654 com câncer de mama.	Recorrência de TEV foi diagnosticado pela repetição da ultrassonografia, venografia, scanner pulmonar, tomografia computadorizada ou angiografia pulmonar.	TEV: <ul style="list-style-type: none"> • Metástase: 284 (44%) - $p < 0.001$ • Pós-cirurgia: 72 (11%) - $p < 0.001$ • Imobilização por mais de 4 dias: 102 (16%) - $p < 0.001$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Letalidade de 2,4% para TEV no câncer de mama após 30 dias de seguimento.
Chavez-MacGregor et al (2011), EUA	Coorte retrospectivo	89.841 pacientes diagnosticados com câncer de mama entre 1992 à 2005, de ambos os sexos e 66 anos ou mais de idade	Relato de diagnóstico de TEV em prontuário em até 1 ano após o câncer de mama.	TVP: <ul style="list-style-type: none"> • Raça Negra: OR = 1.29; (IC: 1.04–1.60) • Estadiamento IV: OR = 1.50; (IC: 1.17–1.93) • Quimioterapia: OR = 1.72; (IC: 1.47–2.03) • Catéter venoso central: OR = 2.14; (IC: 1.83–2.51) • Comorbidades pontuação 2+ na escala de charlson: OR = 1.34; (IC: 1.10–1.64) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência cumulativa de 2,9% (2624 mulheres) para TEV em até 1 ano após o diagnóstico do câncer de mama.
ONITILLO et al. 2011, EUA	Coorte retrospectiva	Entre 1994 e 2009, mulheres com câncer de mama (3435) que se submeteram ao tratamento com tamoxifeno	Confirmação do diagnóstico pelo prontuário eletrônico.	TEV: <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifeno : hazard ratio por ano de uso do tamoxifeno = 1,2; $p < 0,0001$. 	<ul style="list-style-type: none"> • A incidência cumulativa de TEV nas mulheres com câncer de mama (3435) que se submetera

					m ao tratamento com tamoxifeno foi de 8,6%.
NOLAN et al. 2011, Reino Unido	Coorte retrospectiva	Entre 2001 e 2007, 280 mulheres de um centro oncológico com estágio inicial do câncer de mama.	Ultrassom Doppler , Tomografia computadorizada de tórax.	TEV: <ul style="list-style-type: none"> Idade: 62 anos (41-69 anos): $p < 0.05$ 	<ul style="list-style-type: none"> Incidência cumulativa de 7,5% TEV durante a quimioterapia ou em até 4 semana após o término do tratamento .
Mandalà et al (2010), Itália	Coorte prospectiva	Entre 2003 e 2006, 381 pacientes com diferentes localizações neoplásicas submetidos à quimioterapia adjuvante	Ultrassom Doppler, TC de tórax e abdômen.	TEV: <ul style="list-style-type: none"> TEV prévio: OR = 7.6; (IC: 1.77–33.11) $p < 0.0064$. 	<ul style="list-style-type: none"> O câncer de mama foi o sítio tumoral com maior incidência de TEV, de 8,8%.
CHANG et al. 2011, EUA	Coorte retrospectiva	Entre Julho de 2002 e setembro de 2009, 650 mulheres submetidas a reconstrução	Relato em prontuário	TVP: <ul style="list-style-type: none"> Obesidade: 1.14; $p < 0.05$. ASA: aumentou o risco de trombose, $p < 0,03$. 	<ul style="list-style-type: none"> Incidência de 3,5% para trombose, sendo a terceira causa de complicação pós reconstrução mamária
Lemaine et al. 2011, EUA	Coorte prospectiva	Entre 2006 e 2009, 255 mulheres submetidas a reconstrução mamária	Ultrassom Doppler	—	<ul style="list-style-type: none"> Trombose assintomática 3,4% em até 5 dias após reconstrução mamária, no grupo de estudo de 118 mulheres.

Justificativa

No Brasil, a maioria das mulheres diagnosticadas com câncer de mama encontram-se em estadiamento avançado, o que leva ao emprego de tratamentos mais agressivos, gerando uma maior frequência de complicações consequentes dos mesmos.

A TVP é uma complicação clínica importante para diferentes localizações anatômicas neoplásicas, inclusive para as mulheres com câncer de mama. Esta se caracteriza como uma condição crônica e incapacitante que gera consequências físicas na vida dessas pacientes. Após ocorrer este evento, o paciente com câncer tem mais riscos para recorrência de TEV, hemorragias, morbidades, internações hospitalares e óbito; sendo esta a segunda causa de óbito nesses pacientes.

A trombopprofilaxia em mulheres com câncer de mama seria uma importante estratégia para minimizar a morbidade e mortalidade relacionada a TVP (prevenção fatal de TEP, prevenção de recorrência de TEV e prevenção de complicações como a SPT) e reduzir os custos com os cuidados de saúde e melhorar a qualidade de vida.

Estes dados confirmam que deve ser maior a atenção para a avaliação da incidência e fatores de risco associados à TVP nas mulheres com câncer de mama, uma vez que até o momento não foram realizados estudos desse conteúdo no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Isto se faz necessário, para focar na elaboração de programas de profilaxias efetivas para evitar e minimizar essas complicações crônicas.

Objetivos

Objetivo geral

Avaliar a incidência e fatores associados com a ocorrência de Trombose venosa profunda (TVP) na coorte de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012.

Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas da coorte de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2012.
- Determinar a incidência de TVP entre as mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2012.
- Analisar tempo decorrido entre o diagnóstico do câncer de mama e o aparecimento do primeiro episódio de Trombose venosa profunda na coorte de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2012.
- Descrever as características sociodemográficas e clínicas das mulheres que desenvolveram TVP na coorte de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama no período 2007-2012.

- Determinar a frequência de mulheres que foram submetidas a tromboprolaxia medicamentosa para TVP.
- Descrever as características da TVP e verificar a ocorrência de recanalização e recorrência da TVP.
- Estimar os fatores associados à ocorrência de Trombose venosa profunda na coorte de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012.

Metodologia

Para atender os objetivos específicos desta dissertação foram desenvolvidos dois estudos:

1º Estudo: Respondendo aos seis primeiros objetivos específicos;

2º Estudo: Respondendo ao sétimo objetivo específico.

Os aspectos metodológicos de cada um dos estudos são descritos em seguida.

1º Estudo

Delineamento do estudo

Estudo descritivo da coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama e daquelas que desenvolveram Trombose Venosa Profunda no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012.

População de Estudo

A coorte de estudo foi constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012. Foram elegíveis para o estudo as mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com idade acima de 18 anos. Foram excluídas as mulheres com as seguintes condições:

- Diagnóstico de qualquer tipo de câncer prévio ao período do estudo;
- Um segundo tumor primário (exceto câncer de mama) no período de estudo;
- Presença de diagnóstico de TVP prévio ao diagnóstico do câncer de mama.

Tamanho da Amostra

Foram selecionadas para o estudo descritivo o universo de mulheres diagnosticadas no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA) com câncer mama incidente.

No período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012, 8586 mulheres foram diagnosticadas com câncer primário de mama neste hospital. Destas, 446 mulheres foram excluídas devidos critérios estabelecidos neste estudo. A população inicial da análise da coorte foi de um total de 8140 mulheres, desses, 4413 (casos diagnosticados de 2007 a 2009) foram analisadas com um seguimento de 60 meses, 6881 foram avaliadas em um seguimento de 24 meses

e para o conjunto das 8140 mulheres (casos diagnosticados entre 2007 e 2012) foi realizado um seguimento 12 meses (Figura 1).

Coleta de dados

A base de dados da coorte hospitalar das mulheres diagnosticadas com câncer de mama foi obtida no Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (INCA). A coleta de dados referentes aos casos suspeitos e confirmados com TVP foi realizada tendo como base o sistema de informação do departamento de Imagem do Hospital do Câncer III/INCA. Foi realizada pesquisa em prontuários médicos informatizados e sempre quando necessário, foi consultado prontuário físico para obtenção das variáveis de estudo.

Variáveis de Estudo

Variáveis sociodemográficas

- Idade: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama;
- Estado conjugal: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como solteira, casada, viúva, separada ou união consensual;
- Nível educacional: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como analfabeta, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, superior incompleto ou superior completo;
- Cor da pele: autoreferida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como branca, preta, amarela, parda ou indígena;

- História familiar de câncer: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama codificada como não e sim;
- Histórico de consumo de álcool: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como nunca, ex-consumidor ou consumidor atual;
- Histórico de consumo de tabaco: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como nunca, ex consumidor ou consumidor atual;
- Índice de massa corporal (IMC): Coletada para os casos de TVP, em prontuário físico. De acordo com recomendações da Organização Mundial da Saúde utiliza-se o IMC (peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metro) para avaliação do perfil antropométrico-nutricional de populações de adultos. Esta variável foi classificada em três subcategorias: magreza (IMC < 18,5); adequado (IMC ≥ 18,5 e < 25,0); e sobrepeso (IMC ≥ 25,0).

Variáveis clínicas

- Estadiamento Clínico: 0, I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV;
- Tratamentos realizados:
 - Cirurgia, definida como cirurgia conservadora e mastectomia;
 - Radioterapia, definida como neoadjuvante, adjuvante e paliativa;
 - Quimioterapia, definida como neoadjuvante, adjuvante e paliativa;
 - Hormonioterapia.
- Ocorrência de Trombose Venosa Profunda.

- Características da TVP: Local, lateralidade, veias acometidas, ocorrência de recanalização e recorrência, conforme registro em prontuário eletrônico;
- Características do tempo após diagnóstico do câncer de mama e início dos tratamentos até o aparecimento da TVP.
- Realização de procedimento cirúrgico para colocação de catéter venoso central, para infusão de quimioterápico nos casos de TVP, conforme registro em prontuário físico e eletrônico;
- Realização de reconstrução mamária da mama, nos casos de TVP, conforme registro em prontuário físico e eletrônico;
- Realização de internações clínicas e cirúrgicas, nos casos de TVP:
 - Frequência da internação;
 - Realização de trombotoprofilaxia medicamentosa, conforme registro em prontuário físico e eletrônico;
- Ocorrência de óbito.

Diagnóstico de Trombose Venosa Profunda

- A determinação de casos de TVP foi obtida com base no resultado da análise do sistema de informação do departamento de Imagem do Hospital do Câncer III/INCA, onde foi efetuada a pesquisa das pacientes pertencentes à coorte com câncer de mama que apresentaram a confirmação de um primeiro diagnóstico de TVP através do Ultrassom Doppler no período de janeiro de 2007 e dezembro de 2012.

Esta variável foi dicotomizada como: Caso de TVP e não caso de TVP.

Os não casos foram subdivididos como verdadeiros não casos (aquelas mulheres que o diagnóstico de TVP foi descartado após serem submetidas à avaliação por Ultrassom Doppler e os não casos não suspeitos.

Análise Estatística

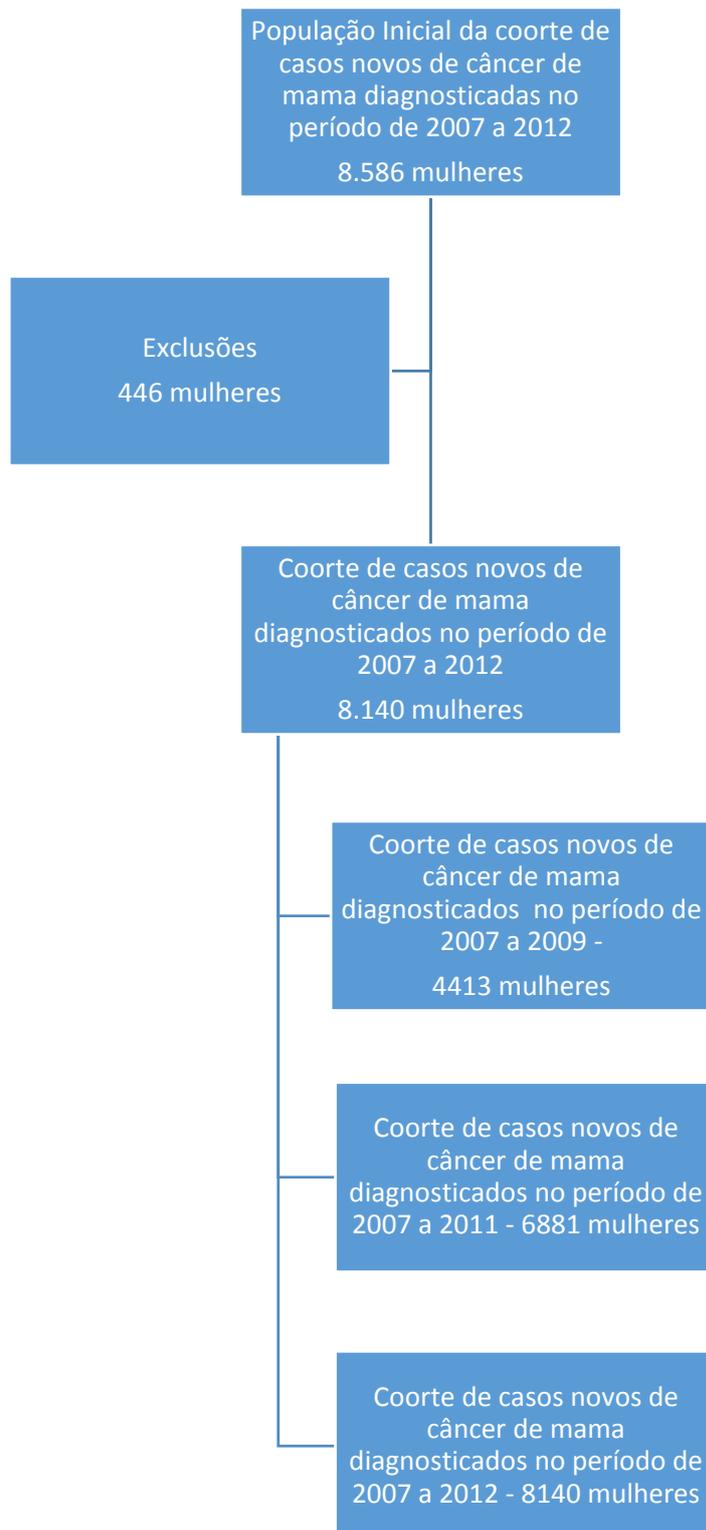
Foi realizada a análise descritiva, cálculo das medidas de tendência central, dispersão e medidas de frequência da coorte de mulheres com câncer de mama no período de janeiro de 2007 e dezembro de 2012. Para as mulheres que apresentaram Trombose Venosa Profunda foram descritas as frequências segundo variáveis sociodemográficas, clínicas, de tratamento e de trombopprofilaxia.

A análise da incidência cumulativa de Trombose Venosa Profunda foi realizada por meio das três coortes. O diagnóstico de TVP foi considerado o evento de interesse, determinado pela data de sua ocorrência. O tempo de início de observação (T°) foi definido como a data do diagnóstico clínico de câncer de mama realizado no período de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro 2012. Todos as pacientes vivas foram consideradas como censura ao término do seguimento e os perdidos durante o seguimento (por óbito) foram censurados na data registrada no prontuário e/ou Sistema de informação de Mortalidade.

Para o cálculo das Incidências cumulativas foram utilizadas as funções de sobrevida calculadas empregando-se o método de Kaplan-Meier. As análises

foram realizadas com o programa SPSS Statistics versão 17.0 (IBM Corporation, NY, USA).

Figura 1 – Fluxograma da população do 1º estudo



Resultados

A população da coorte do primeiro estudo consistiu de um total de 8.140 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período entre janeiro de 2007 a dezembro de 2012.

A média de idade da população na data da primeira consulta médica foi de 56,7 anos (desvio padrão(DP)=13,5). As mulheres eram em sua maioria, casadas, tinham cursado até o 1º grau incompleto, considerando a cor da pele, 54,5% das mulheres eram brancas e 62,7% dessa população tinham histórico familiar de câncer. De acordo com os hábitos de vida, 28,5% das mulheres eram tabagistas e 27,8% tinham o hábito de consumir bebida alcoólica. Outras informações sobre as características sócio demográficas das pacientes no momento da entrada no hospital estão descritas na tabela 1.

As características do primeiro tratamento realizado podem ser observadas na tabela 2. Como tratamento neoadjuvante, a quimioterapia foi realizada em 25,6% das mulheres e a radioterapia em 3,4% das mulheres. Já de forma adjuvante, a quimioterapia foi realizada em 31,3% da população e a radioterapia em 49,0%. O tratamento da hormonioterapia esteve presente em 62,4% desta população e a respeito do procedimento cirúrgico, a maioria das mulheres foram submetidas a mastectomia (55,0%).

Ao exame clínico foi observado um predomínio dos estadiamentos IIA (21,9%) e IIIB (20,4%) e do total desta população, ocorreram 21,6% óbitos. (Tabela 2).

A probabilidade condicional de desenvolver TVP, segundo o método Kaplan-Meier, em 5 anos de seguimento é apresentada na tabela 3. A incidência

cumulativa de TVP após o diagnóstico de 4413 mulheres com o câncer de mama no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2009 no Hospital do Câncer III/INCA foi de 1,2%, (n=52) em 12 meses, 1,7%, (n=72) em 24 meses e 2,5%, (n=102) em 60 meses (Tabela 3).

Na coorte de 6881 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, seguidas por 24 meses, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2011 no Hospital do Câncer III/INCA, a incidência cumulativa de TVP foi de 1,1%(n=76) em 12 meses e 1,6%(n=107) em 24 meses (Tabela 4). No seguimento de 12 meses, a coorte de 8140 mulheres diagnosticadas com câncer de mama no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012, a incidência cumulativa de TVP foi de aproximadamente 1,0%(n=80) (Tabela 5).

Dentre a amostra da coorte, de um total de 8.140 mulheres, 145 casos novos de TVP que preenchiam os critérios de elegibilidade foram diagnosticados durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012 por meio do USG Doppler.

De acordo com a avaliação sócio demográfica dos casos de TVP, as mulheres apresentaram média de idade de 58,6 anos (DP=12,7), eram em sua maioria brancas, possuíam escolaridade até o 1º grau incompleto, com história familiar de câncer (65,7%), sem hábitos de consumo de bebida alcoólica (67,6%) e não tabagistas (64,2%). Considerando o estado nutricional, 16,4% dos casos apresentavam peso adequado e 83,6%, sobrepeso, com média de IMC de 28,0 (DP±8,4). (Tabela 6).

O maior predomínio em relação ao estadiamento clínico nos casos de TVP encontrava-se no nível IIIB (29,7%), e ocorreu o óbito em 49,7% dos casos.

Outras informações sobre as características clínicas dos casos de TVP de acordo com o registro hospitalar estão descritas na tabela 7.

As características do membro afetado pela TVP foram avaliadas, sua expressão foi mais elevada nos membros inferiores, com uma frequência de 82,1%, quando comparada com uma frequência de 17,9% nos membros superiores. Enquanto a sua lateralidade, 14,5% dos casos de TVP ocorreram de forma bilateral. As veias profundas mais acometidas estavam localizadas na região proximal dos membros inferiores, ou seja, veias ilíacas, femorais e poplíteas. A recanalização completa do vaso e a recorrência de TVP foi possível ser avaliada quando era realizado o exame de Ultrassom Doppler repetidas vezes após o diagnóstico da TVP, estes fenômenos ocorreram em 64,8% e 4,1% dos casos, respectivamente (Tabela 8).

Dentre as características do aparecimento da TVP, uma maior frequência dos casos novos, 40,0%, surgiram em até 6 meses após o diagnóstico do câncer de mama, seguido por uma frequência de 24,1% dos casos novos entre 1 a 2 anos após o diagnóstico do câncer de mama (Tabela 9).

O tratamento da quimioterapia esteve presente em 84,1% dos casos de TVP e em 53,3% desses casos, a TVP ocorreu em até 6 meses após o início deste tratamento, enquanto que somente 1,6% dos casos de TVP ocorreram antes do início da quimioterapia. Ao contrário do que ocorreu no tratamento radioterápico, onde foi visto uma maior frequência, de 43,1% dos casos de TVP ocorrerem antes do início deste tratamento, já no tratamento cirúrgico, 37,4% dos casos de TVP, ocorreram em até 6 meses após este procedimento. E a realização de reconstrução mamária anterior ao diagnóstico da TVP, ocorreu em somente 2,7% dos casos (Tabela 9).

O uso da hormonioterapia esteve presente em 63,4% dos casos. A maior frequência, (17,4%), de casos de TVP concentrou-se no período entre 1 a 2 anos após o início deste tratamento. Já a colocação de catéter venoso central anterior ao diagnóstico da TVP, esteve presente em 17,2% dos casos (Tabela 9).

Dentre os casos de TVP, 59,3%, foram submetidos a pelo menos uma internação cirúrgica anterior ao diagnóstico deste evento, com uma média de 1,8 dias de internação (DP=1,9). O uso de trombotoprofilaxia medicamentosa (heparina de baixo peso molecular) não esteve presente em 82,1% dos casos submetidos a esse tipo de internação. Em relação a internação clínica anterior a TVP, 71% dos casos foram submetidos a pelo menos uma internação, com uma média de 8,9 dias (DP=12,3) e uma frequência de 40,0% dos casos não foram submetidos a trombotoprofilaxia medicamentosa (tabela 10).

Tabela 1 – Características sociodemográficas da coorte de 8140 mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012

Variáveis	N (%) ou média (DP)
Idade	56,7 (13,5)
Estado conjugal	
Solteira	1658 (20,7)
Casada	3574 (44,8)
Viúva	1600 (20,0)
Separada	997 (12,5)
União consensual	157 (2,0)
Nível educacional	
Analfabeta	415 (5,1)
1º Grau incompleto	3235 (39,8)
1º Grau completo	1406 (17,3)
2º Grau completo	2106 (26,0)
Superior incompleto	98 (1,2)
Superior completo	863 (10,6)
Cor da Pele	
Branca	4424 (54,5)
Preta	1245 (15,3)
Amarela	4 (0,06)
Parda	2449 (30,1)
Indígena	3 (0,04)
Histórico familiar de câncer	
Sim	4934 (62,7)
Não	2928 (37,3)
Histórico de consumo de bebida alcoólica	
Nunca	5561 (71,0)
Ex-consumidor	96 (1,2)
Sim	2171 (27,8)
Histórico de consumo de tabaco	
Nunca	5057 (64,0)
Ex-consumidor	596 (7,5)
Sim	2244 (28,5)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Tabela 2 – Características do tratamento realizado, estadiamento clínico e óbito da coorte de 8140 mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012

Variáveis	N (%)
Tratamento de Quimioterapia	
Quimioterapia neoadjuvante	2081 (25,6)
Quimioterapia adjuvante	2551 (31,3)
Quimioterapia paliativa	651 (8,0)
Não realizou quimioterapia	2850 (35,1)
Tratamento de Radioterapia	
Radioterapia neoadjuvante	275 (3,4)
Radioterapia adjuvante	3954 (49,0)
Radioterapia paliativa	266 (3,3)
Não realizou radioterapia	3582 (44,3)
Hormonioterapia	
Terapia anti-hormonal-sim	5077 (62,4)
Terapia anti-hormonal-não	3049 (37,5)
Cirurgia realizada	
Mastectomia	4464 (55,0)
Conservadora	1815 (22,4)
Não realizou	1837 (22,6)
Estadiamento Clínico	
0	445 (5,6)
I	1425 (17,9)
IIA	1746 (21,9)
IIB	1133 (14,2)
IIIA	722 (9,1)
IIIB	1622 (20,4)
IIIC	124 (1,5)
IV	747 (9,4)
Óbito	
Sim	1760 (21,6)
Não	6380 (78,4)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Tabela 3 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 60 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (4413) no HCIII-INCA no período de 2007-2009

Tempo Seguimento	Nº de Mulheres no início período	Casos incidentes de TVP	Probabilidade de desenvolver TVP	Probabilidade de não desenvolver TVP	Probabilidade condicional de não desenvolver TVP	Probabilidade condicional de desenvolver TVP	Incidência cumulativa de TVP %
0 até 6 meses	4413	22	0,0050	0,9950	0,9950	0,0050	0,50
6.1 até 12 meses	4197	30	0,0071	0,9929	0,9879	0,0121	1,21
12.1 até 18 meses	4015	12	0,0030	0,9970	0,9849	0,0151	1,51
18.1 até 24 meses	3854	8	0,0021	0,9979	0,9829	0,0171	1,71
24.1 até 30 meses	3723	9	0,0024	0,9976	0,9805	0,0195	1,95
30.1 até 36 meses	3617	5	0,0014	0,9986	0,9792	0,0208	2,08
36.1 até 42 meses	3511	8	0,0023	0,9977	0,9769	0,0231	2,31
42.1 até 48 meses	3422	4	0,0012	0,9988	0,9758	0,0242	2,42
48.1 até 54 meses	3364	3	0,0009	0,9991	0,9749	0,0251	2,51
54.1 até 60 meses	3293	1	0,0003	0,9997	0,9746	0,0254	2,54

Figura 3 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 60 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (4413) no HC III-INCA no período de 2007-2009

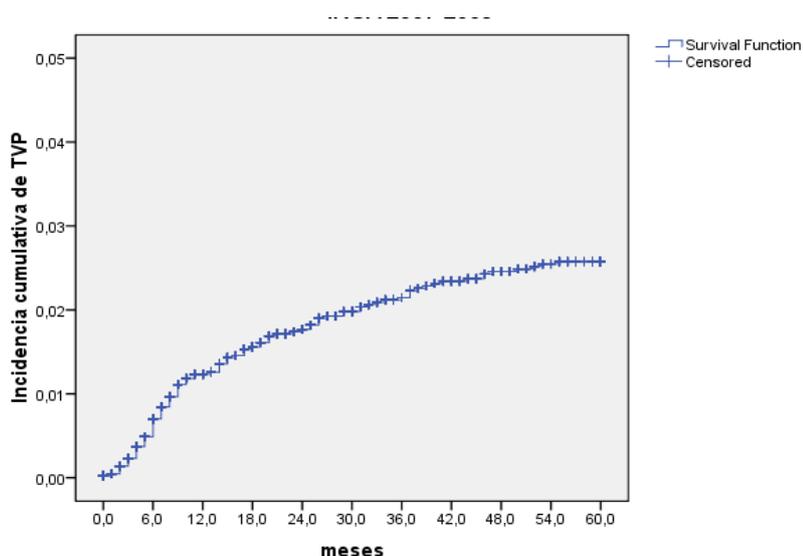


Tabela 4 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 24 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (n= 6881) no HC III-INCA no período de 2007-2011

Tempo seguimento	Nº no início do ano	Casos de TVP	Probabilidade de desenvolver TVP	Probabilidade de não desenvolver TVP	Probabilidade condicional de não desenvolver TVP	Probabilidade condicional de desenvolver TVP	Incidência cumulativa %
0 até 6 meses	6881	35	0,0051	0,9949	0,9950	0,0050	0,50
6.1 até 12 meses	6560	41	0,0063	0,9938	0,9888	0,0112	1,12
12.1 até 18 meses	6300	19	0,0030	0,9970	0,9858	0,0142	1,42
18.1 até 24 meses	6058	12	0,0020	0,9980	0,9839	0,0161	1,61

Figura 4 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 24 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (6881) no HC III-INCA no período de 2007-2011

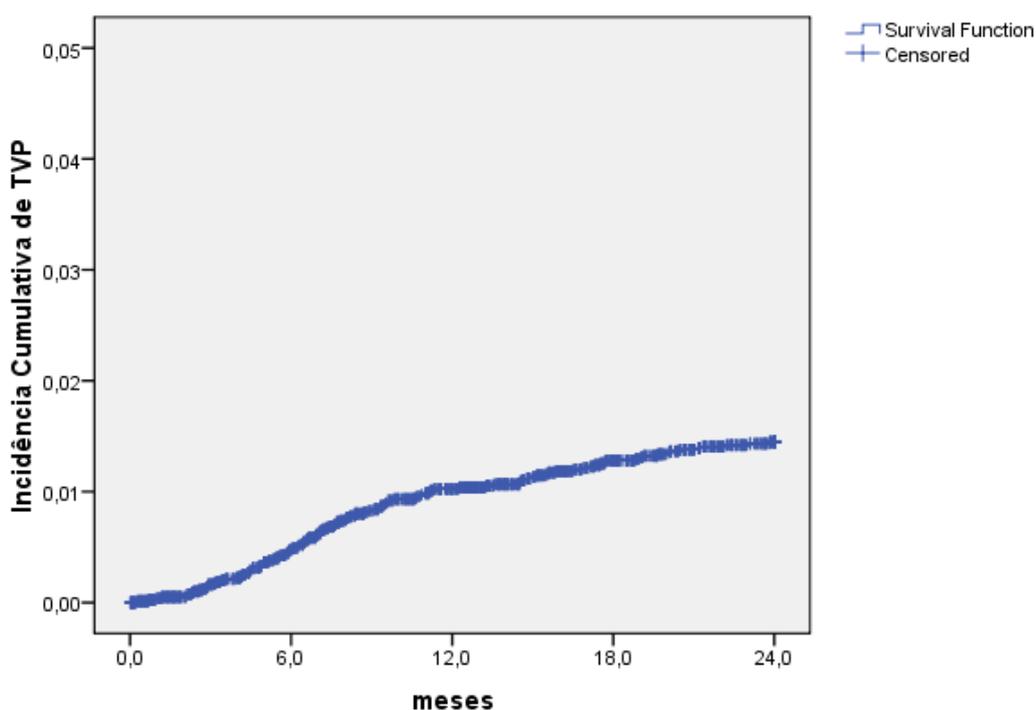


Tabela 5 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 12 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (n= 8140) no HC III-INCA no período de 2007-2012

Tempo seguimento	Nº de mulheres no início do ano	Casos de TVP	Probabilidade de desenvolver TVP	Probabilidade de não desenvolver TVP	Probabilidade condicional de não desenvolver TVP	Probabilidade condicional de desenvolver TVP	Incidência cumulativa % de TVP
0 até 6 meses	8140	39	0,0048	0,9952	0,9952	0,0048	0,48
6.1 até 12 meses	7774	41	0,0050	0,9950	0,9902	0,0098	0,98

Figura 5 – Incidência Cumulativa de Trombose Venosa Profunda em 12 meses na coorte de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (8140) no HC III-INCA no período de 2007-2012

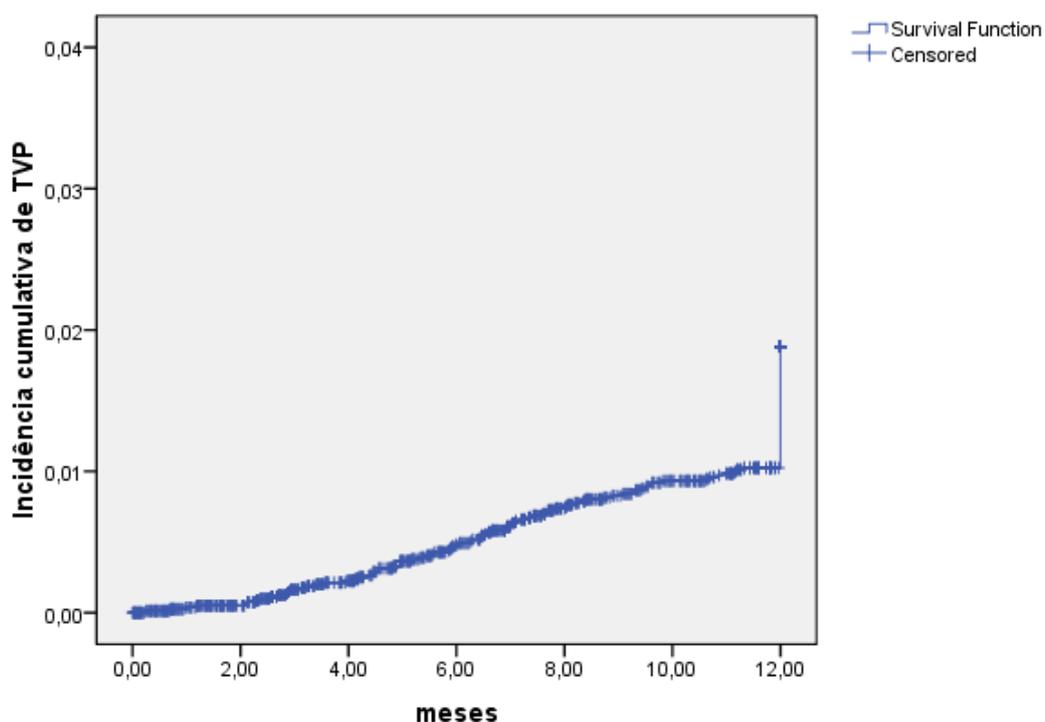


Tabela 6 – Características sociodemográficas dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012

Variáveis	N (%) ou média (DP)
Idade (média e DP)	58,6 (12,7)
Estado conjugal	
Solteira	28 (20,0)
Casada	59 (42,1)
Viúva	37 (26,4)
Separada	13 (9,3)
União consensual	3 (2,2)
Nível educacional	
Analfabeta	10 (7,1)
1º Grau incompleto	61 (43,2)
1º Grau completo	23 (16,3)
2º Grau completo	33 (23,4)
Superior completo	14 (10,0)
Cor da pele	
Branca	76 (54,0)
Preta	24 (17,0)
Parda	41 (29,0)
Histórico familiar de câncer	
Sim	90 (65,7)
Não	47 (34,3)
Histórico de consumo de bebida alcoólica	94 (67,6)
Nunca	2 (1,4)
Ex-consumidor	43 (31)
Sim	
Histórico de consumo de tabaco	89 (64,2)
Nunca	5 (3,5)
Ex-consumidor	45 (32,3)
Sim	
IMC [média (DP)]	28,0 (8,4)
Peso adequado	21 (16,4)
Sobrepeso	107 (83,6)
Total	128 (100,0)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Tabela 7 – Características do tratamento realizado, estadiamento clínico e óbito dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012

Variáveis	N (%)
Tratamento de quimioterapia	
Quimioterapia neoadjuvante	58 (40,0)
Quimioterapia adjuvante	39 (26,9)
Quimioterapia paliativa	25 (17,2)
Não realizou quimioterapia	23 (15,9)
Tratamento de radioterapia	
Radioterapia neoadjuvante	12 (8,5)
Radioterapia adjuvante	73 (51,8)
Radioterapia paliativa	7 (5,0)
Não realizou radioterapia	49 (34,7)
Hormonioterapia	
Terapia anti-hormonal-sim	92 (63,4)
Terapia anti-hormonal-não	53 (36,6)
Cirurgia	
Mastectomia	77 (53,2)
Conservadora	16 (11,0)
Não realizou	52 (35,8)
Estadiamento Clínico	
0	1 (0,7)
I	14 (9,7)
IIA	26 (17,9)
IIB	15 (10,3)
IIIA	21 (14,5)
IIIB	43 (29,7)
IIIC	2 (1,4)
IV	23 (15,8)
Óbito	
Sim	72 (49,7)
Não	73 (50,3)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Tabela 8 – Características do membro afetado dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012

Variáveis	N (%)
Local da TVP	
Membros inferiores	119 (82,1)
Membros superiores	26 (17,9)
Lateralidade	
Unilateral	124 (85,5)
Bilateral	21 (14,5)
Veias profundas acometidas	
Pescoço e Membros superiores	26 (17,8)
Membros inferiores distais	20 (13,9)
Membros inferiores proximais	99 (68,3)
Recanalização	
Não	5 (5,5)
Parcial	27 (29,7)
Completa	59 (64,8)
Recorrência	
Não	139 (95,9)
Sim	6 (4,1)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Tabela 9 – Características do tempo decorrido entre o diagnóstico do câncer e início dos tratamentos oncológicos até aparecimento da TVP

Variáveis	N (%)
Tempo decorrido entre o diagnóstico do câncer até TVP	
0 a 6 meses	38 (26,2)
7 a 12 meses	42 (29,0)
13 a 24 meses	31 (21,4)
Acima de 24 meses	34 (23,4)
Tempo decorrido entre a quimioterapia até TVP	
0 a 6 meses	65 (53,3)
7 a 12 meses	11 (9,0)
13 a 24 meses	23 (18,9)
Acima de 24 meses	21 (17,2)
TVP anterior à quimioterapia	2 (1,6)
Tempo decorrido entre a radioterapia até TVP	
0 a 6 meses	18 (25,0)
7 a 12 meses	6 (8,3)
13 a 24 meses	13 (18,1)
Acima de 24 meses	4 (5,5)
TVP anterior à radioterapia	31 (43,1)
Tempo decorrido entre a primeira cirurgia até TVP (mastectomia/conservadora/CVC)	
0 a 6 meses	40 (37,4)
7 a 12 meses	16 (14,9)
13 a 24 meses	19 (17,8)
Acima de 24 meses	15 (14,0)
TVP anterior à cirurgia	17 (15,9)
Tempo decorrido entre a hormonioterapia até TVP	
0 a 6 meses	10 (10,9)
7 a 12 meses	13 (14,1)
13 a 24 meses	16 (17,4)
Acima de 24 meses	11 (12,0)
TVP anterior à hormonioterapia	42 (45,6)
Realização de cirurgia plástica anterior a TVP	
Sim	4 (2,7)
Não	141 (97,3)
Uso de catéter venoso central até TVP	
Sim	25 (17,2)
Não	120 (82,8)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Tabela 10 – Características de internações anteriores ao diagnóstico dos casos de TVP da coorte de mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012

Variáveis	N (%) ou média (DP)
Dias de Internação cirúrgica (média (DP))	1,8 (1,9)
Internação cirúrgica	
Sim	86 (59,3)
Não	59 (40,7)
Tromboprofilaxia medic. internação cirúrgica	
Sim	26 (17,9)
Não	119 (82,1)
Internação clínica	
Sim	103 (71,0)
Não	42 (29,0)
Dias de Internação clínica (média e DP)	8,9 (12,3)
Tromboprofilaxia medic. internação clínica	
Sim	87 (60,0)
Não	58 (40,0)

*A diferença nos totais resulta de sem informação

Metodologia

2º Estudo

Delimitação do estudo

Estudo caso controle em uma coorte hospitalar de mulheres com câncer de mama, onde os casos foram aquelas mulheres com diagnóstico positivo para trombose venosa profunda (TVP) e os controles foram mulheres sem diagnóstico positivo para trombose venosa profunda (TVP) na mesma coorte.

População de estudo

A população de estudo foi constituída por:

Casos: Universo das mulheres com câncer de mama diagnosticadas no Hospital do Câncer III/INCA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012 e que tiveram um primeiro diagnóstico positivo para trombose venosa profunda (TVP).

Controles: Foram selecionados dois grupos controles.

O primeiro foi formado por uma amostra aleatória do universo das mulheres da coorte hospitalar de câncer de mama que tiveram suspeita de TVP, mas, que o diagnóstico foi descartado após serem submetidas à avaliação por Ultrassom Doppler.

Um total de 488 mulheres teve investigado e descartado o diagnóstico de TVP e deste conjunto foram selecionados 290 controles, com uma relação de caso/controle de 1:2, pareados por faixa etária e estadiamento clínico.

Um segundo grupo foi obtido a partir do conjunto das mulheres da coorte após a exclusão dos casos de TVP e dos controles pertencentes ao primeiro grupo. Foi então selecionado aleatoriamente um grupo de controles, com uma relação de caso/controle de 1:2, pareados por faixa etária e estadiamento clínico (Figura 2).

Variáveis de Estudo

Variável Dependente

- Diagnóstico de Trombose Venosa Profunda

Variáveis Independentes

Variáveis sociodemográficas

- Nível educacional: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como: até 1º grau completo e 2º grau incompleto, completo ou superior incompleto ou superior completo;
- Cor da pele: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama. Dicotomizada como branca e não branca;
- História familiar de câncer: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como não e sim;
- Histórico de consumo de tabaco: Definida no momento do diagnóstico do câncer de mama, como nunca, ex - consumidor ou consumidor atual;

Variáveis clínicas

- Estadiamento Clínico: 0,I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV;
- Tratamentos realizados: Cirurgia, quimioterapia e hormonioterapia, definidos como sim e não.
- Ocorrência de óbito.
- Internações clínicas e cirúrgicas:
 - Frequência da internação;
 - Realização de trombotoprofilaxia medicamentosa, conforme registro em prontuário físico e eletrônico;

Análise Estatística

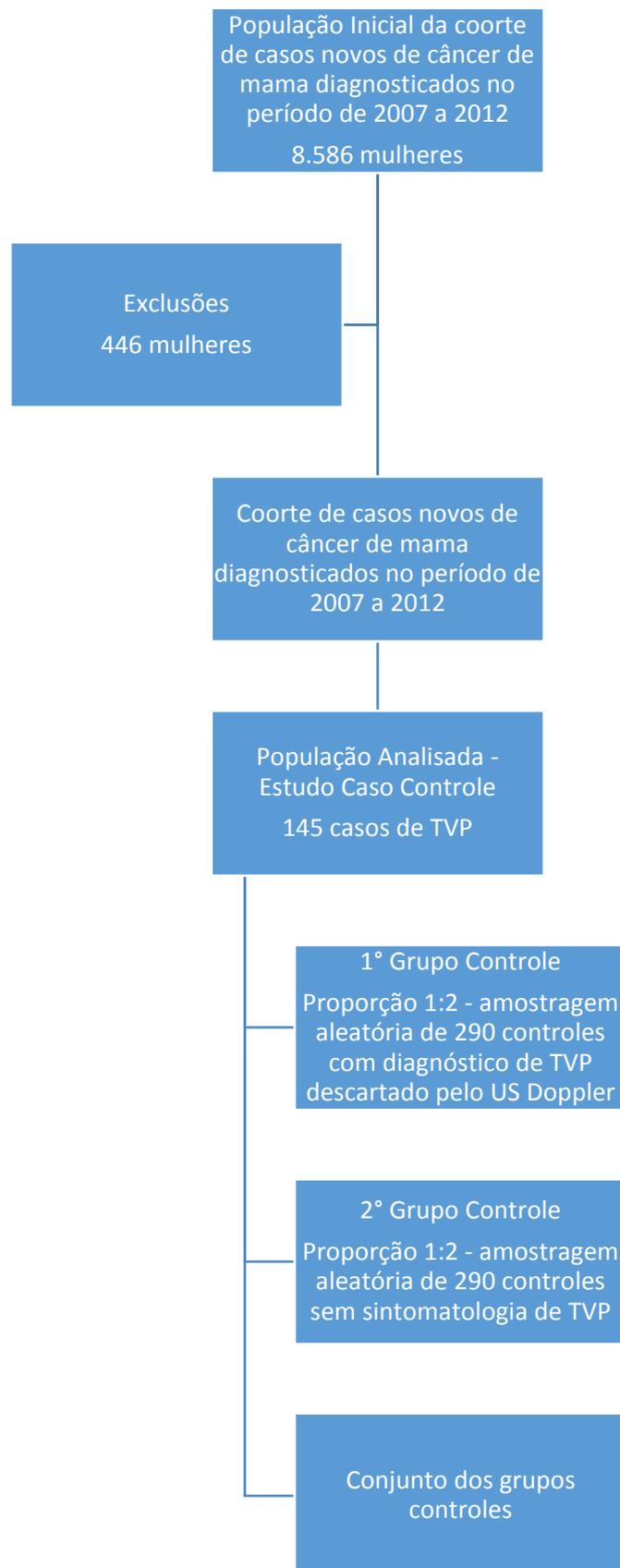
No estudo caso controle, para avaliar a associação entre as exposições e a ocorrência da TVP foram realizadas as estimativas das Razões de Chances brutas, com intervalo de confiança de 95%.

Foram estimadas Razões de Chances, com intervalo de confiança de 95%, considerando cada um dos dois tipos de controle e do conjunto de ambos.

A regressão logística múltipla foi usada para cálculo da Odds Ratio ajustada, com intervalo de confiança de 95% tendo com potenciais variáveis de confundimento, a idade ao diagnóstico, o estadiamento do tumor e a inclusão das variáveis que eram associadas com estimativa de risco para TVP com p valor < 0.20 na análise univariada. O erro alfa adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS 17.0 (SPSS Inc[©], Chicago – Illinois, USA, 2004).

Figura 2 – Fluxograma da população do 2º estudo



Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa "Incidência de Trombose Venosa Profunda e fatores associados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2012" foi submetido e aprovado no Comitê de Ética e pesquisa, do INCA (CEP/INCA) sob o número 188.056 e no CEP/ENSP sob o número 213.863.

Este projeto de pesquisa não constou com o Termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos e estabelece: "Nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do comitê de ética".

De acordo com autorização do Comitê de Ética e pesquisa, fica sob responsabilidade dos pesquisadores o sigilo absoluto em relação a todos os dados coletados, sem que haja possibilidade de identificação dos indivíduos em qualquer fase da pesquisa, com base que esta pesquisa se restringe a análise de dados secundários através de prontuários e registro hospitalar.

Confidencialidade

Foram resguardados todos os dados adquiridos nessa pesquisa, de modo a preservar qualquer aspecto que identifique os pacientes, mantendo sua privacidade individual, respaldando-se nas resoluções N°466/2012 e 251/97, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde (CNS/MS). Esses dados só serão apresentados em eventos científicos e publicados em revistas científicas da categoria.

Resultados

Considerando os resultados do estudo caso controle, a análise das razões de chance brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, com o conjunto dos grupos controles, não obteve associação estatisticamente significativa, o mesmo ocorreu nas análises isoladas do grupo de controles com suspeita de TVP e grupo controle com o diagnóstico de TVP descartado pelo Ultrassom Doppler e no grupo controle sem sintomatologia de TVP (Tabelas 11, 12 e 13).

Dentre os fatores clínicos estudados, ter realizado pelo menos uma internação clínica obteve uma associação estatisticamente significante na análise ajustada, com uma estimativa de risco relativo de 4,07 (IC:95% 1,48-11,6), 5,80 (IC: 1,48-11,6) e 3,61 (IC:1,18- 11,9) para a ocorrência de Trombose Venosa Profunda, respectivamente, no conjunto dos grupos controles, grupo controle com o diagnóstico de TVP descartado pelo Ultrassom Doppler e no grupo controle sem sintomatologia de TVP (Tabelas 11, 12 e 13).

As mulheres que foram submetidas à internação clínica e não realizaram trombopprofilaxia medicamentosa, apresentaram um aumento da razão de chance de desenvolver Trombose Venosa Profunda, quando comparada com as mulheres que realizaram a trombopprofilaxia medicamentosa, com uma estimativa ajustada de risco relativo de 2,39 (1,30-4,40) no conjunto dos grupos controles e de 1,80 (1,30-4,40) no grupo controle com o diagnóstico de TVP descartado pelo Ultrassom Doppler (Tabelas 11 e 12).

O tratamento que se manteve associado com significância estatística na análise ajustada foi a quimioterapia paliativa. No conjunto dos grupos controles,

ter realizado esse tipo de tratamento significou um aumento na razão de chance de 1,96 (IC95%: 1,19-3,24) para ocorrência da Trombose Venosa Profunda quando comparada com as mulheres que não se submeteram a quimioterapia paliativa (Tabela 11). No grupo controle sem sintomatologia de TVP, também foi observado uma estimativa de risco relativo de 2,54 (1,09-5,92) para o desenvolvimento da TVP devido a realização da quimioterapia paliativa (Tabela 13).

Tabela 11 – Razão de Chance brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, clínicos e tratamento, comparado ao conjunto dos grupos controles

Variáveis	OR bruta	IC95%	OR ajustada*	IC95%*
Cor da Pele				
Branca	1		1	
Não branca	1,01	0,69-1,44	1,1	0,63-1,69
Escolaridade				
Até 1ª grau completo	1		1	
= >2º grau incompleto	0,93	0,63-1,38	1,29	0,76-2,17
Tabagismo				
Não fumante	1		1	
Fumante (ex ou atual)	1,10	0,75-1,63	1,19	0,70-2,69
História familiar câncer				
Não	1		1	
Sim	1,26	0,86-1,83	1,08	0,61-2,00
Hormonioterapia				
Não	1,00		1	
Sim	0,90	0,76-1,32	0,77	0,60-1,31
Cirurgia				
Não	1		1	
Conservadora	0,84	0,45-1,57	2,13	0,98-4,49
Mastectomia	1,15	0,77-1,72	1,80	0,99-3,31
Quimioterapia geral				
Não	1,00			
Sim	1,96	1,27-3,21	1,09	0,59-2,01
Quimioterapia Neoadj.				
Não	1		1	
Sim	1,27	0,87-1,84	0,70	0,42-1,18
Quimioterapia Adjuv.				
Não	1		1	
Sim	1,23	0,84-1,83	0,95	0,59-1,59
Quimioterapia paliativa				
Não	1		1	
Sim	2,67	1,77-4,00	1,96	1,19-3,24
Internação Cirúrgica				
Nenhuma	1,00			
Uma ou mais	1,19	0,80-1,75	1,08	0,72-1,61
Internação Clínica				
Nenhuma	1		1	
1 internação	4,34	1,59-11,87	4,07	1,48-11,6
2 internações ou mais	6,54	3,89-10,98	4,76	1,91-9,96
Nº dias Internação Cirúrgica				
Nenhum	1		1	
Um dia	1,06	0,93-1,13	1,05	0,94-1,18
Nº dias Internação Clínica				
Nenhum	1		1	
Um dia	1,047	1,03-1,07	1,07	0,96-1,19
Tromboprofilaxia Inter. Clínica				
Sim	1		1	
Não	2,34	1,29-4,24	2,39	1,30-4,40
Tromboprofilaxia Inter. Cirurg.				
Sim	1		1	
Não	1,65	1,05-2,59	1,48	0,82-2,56

*Foram utilizadas como variáveis de confundimento, a idade, estadiamento tumoral e as variáveis que eram associadas com estimativa de risco para TVP com p valor < 0.20 na análise univariada (quimioterapia geral, quimioterapia paliativa, internações clínicas, tromboprofilaxia inter. clínica, tromboprofilaxia inter. cirúrgica).

Tabela 12 – Razão de Chance brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, clínicos e tratamento, comparado ao grupo de controles submetidos ao Ultrassom Doppler e descartado o diagnóstico de TVP

Variáveis	OR bruta	IC95%*	OR ajustada	IC95%*
Cor da Pele				
Branca	1		1	
Não branca	0,92	0,66-1,49	0,95	0,55-1,66
Escolaridade				
Até 1ª grau completo	1		1	
= >2º grau incompleto	0,89	0,63-1,38	1,00	0,57-1,76
Tabagismo				
Não fumante	1,		1	
Fumante (ex ou atual)	1,12	0,72-1,70	1,09	0,61-1,90
História familiar câncer				
Não	1		1	
Sim	1,50	0,86-1,83	0,77	0,47- 1,22
Hormonioterapia				
Não	1		1	
Sim	1,01	0,66-1,54	0,77	0,60-1,90
Cirurgia				
Não	1		1	
Conservadora	0,97	0,49-1,92	0,83	0,24-2,85
Mastectomia	1,15	0,77-1,86	1,98	0,59-6,71
Quimioterapia geral				
Não	1,00			
Sim	2,16	1,30-3,61	0,91	0,50-1,65
Quimioterapia Neoadj.				
Não	1		1	
Sim	1,25	0,82-1,88	0,96	0,56-1,69
Quimioterapia Adjuv.				
Não	1		1	
Sim	1,28	0,83-1,98	1,48	0,82-2,66
Quimioterapia paliativa				
Não	1		1	
Sim	3,20	1,97-5,18	1,96	0,98-3,50
Internação Cirúrgica				
Nenhuma	1,00			
Uma ou mais	1,33	0,88-2,03	2,05	1,23-3,41
Internação Clínica				
Nenhuma	1		1	
1 internação	5,27	1,59-11,87	5,80	1,48-11,6
2 internações ou mais	14,47	8,08-25,91	16,62	1,23-31,14
Nº dias Internação Cirúrgica				
Nenhum	1		1	
Um dia	1,05	0,98-1,13	1,03	0,93-1,14
Nº dias Internação Clínica				
Nenhum	1		1	
Um dia	1,07	1,05-1,07	1,07	1,001-1,15
Trombopprofilaxia Inter. Clínica				
Sim	1		1	
Não	1,80	1,08-3,00	1,80	1,30-4,40
Trombopprofilaxia Inter. Cirurg.				
Sim	1		1	
Não	3,38	1,75-6,55	1,99	1,08-5,65

*Foram utilizadas como variáveis de confundimento, a idade, estadiamento tumoral e as variáveis que eram associadas com estimativa de risco para TVP com p valor < 0.20 na análise univariada (quimioterapia geral, quimioterapia paliativa, internações clínicas, trombotopprofilaxia inter. clínica, trombotopprofilaxia inter. cirúrgica).

Tabela 13 – Razão de Chances brutas e ajustadas de Trombose Venosa Profunda segundo a exposição a fatores socioeconômicos, clínicos e tratamento, comparado ao grupo controle sem sintomatologia de TVP

Variáveis	OR bruta	IC95%*	OR ajustada	IC95%*
Cor da Pele				
Branca	1		1	
Não branca	0,99	0,66-1,48	0,93	0,51-1,82
Escolaridade				
Até 1ª grau completo	1		1	
= >2º grau incompleto	0,82	0,53-1,29	1,02	0,53-1,94
Tabagismo				
Não fumante	1,		1	
Fumante (ex ou atual)	1,01	0,71-1,68	1,44	0,73-2,82
História familiar câncer				
Não	1		1	
Sim	0,93	0,60-1,44	0,76	0,38-1,43
Hormonioterapia				
Não	1,00		1	
Sim	0,81	0,53-1,23	0,74	0,35-1,51
Cirurgia				
Não	1		1	
Conservadora	0,76	0,39-1,47	0,74	0,25-1,12
Mastectomia	1,14	0,73-1,77	0,84	0,42-1,64
Quimioterapia geral				
Não	1,00			
Sim	1,78	1,06-3,00	0,89	0,31-2,12
Quimioterapia Neoadj.				
Não	1		1	
Sim	1,28	0,85-1,92	0,78	0,42-1,18
Quimioterapia Adjuv.				
Não	1		1	
Sim	1,20	0,78-1,84	1,39	0,72-2,67
Quimioterapia paliativa				
Não	1		1	
Sim	2,23	1,41-3,51	2,54	1,09-5,92
Internação Cirúrgica				
Nenhuma	1,00			
Uma ou mais	1,10	0,76-1,68	1,25	0,22-1,94
Internação Clínica				
Nenhuma	1		1	
1 internação	3,65	1,21-10,90	3,61	1,18- 11,9
2 internações ou mais	5,86	3,35-10,30	1,08	1,80-12,07
Nº dias Internação Cirúrgica				
Nenhum	1		1	
Um dia	1,05	0,97-1,14	1,08	0,97-1,21
Nº dias Internação Clínica				
Nenhum	1		1	
Um dia	1,02	1,01-1,04	0,96	0,85-1,08
Trombopprofilaxia Inter. Clínica				
Sim	1		1	
Não	1,68	0,86-3,23	1,58	0,80-3,12
Trombopprofilaxia Inter. Cirurg.				
Sim	1		1	
Não	1,54	0,93-2,53	1,67	1,01-2,80

*Foram utilizadas como variáveis de confundimento, a idade, estadiamento tumoral e as variáveis que eram associadas com estimativa de risco para TVP com p valor < 0.20 na análise univariada (quimioterapia geral, quimioterapia paliativa, internações clínicas).

Discussão

Este estudo possibilitou estimar a incidências cumulativas de Trombose Venosa Profunda de uma grande coorte de mulheres com casos novos de câncer de mama no período de 2007 a 2012. Para o seguimento de 12 meses, 8140 mulheres foram avaliadas, para um seguimento de 24 meses, a coorte contou com 6881 mulheres e por fim, 4413 mulheres foram avaliadas para o seguimento de 60 meses.

Na literatura, poucos são os estudos que analisam de maneira isolada a incidência cumulativa de TVP em coortes de casos incidentes de câncer. Em sua maioria, os eventos tromboembólicos são analisados com a inclusão de embolismo pulmonar e da trombose venosa profunda, tornando escassos os estudos para comparação com os achados deste estudo. Chavez-MacGregor e colaboradores (2011), em uma coorte retrospectiva, observou a incidência de 1,4% de TVP nas mulheres da coorte de pacientes com câncer de mama com seguimento até 12 meses após o diagnóstico da neoplasia. No presente estudo foi observada uma incidência cumulativa de 1,2% quando foi analisada a coorte de 4413 mulheres, 1,1% quando considerada a coorte de 6881 mulheres e uma probabilidade condicional de desenvolver TVP cerca de 1% foi observada após 12 meses de seguimento quando na coorte de 8140 mulheres, sendo esta probabilidade mais reduzida pode ser explicada em parte por um menor número de casos incidentes de TVP registrados no ano de 2012.

O estudo de Chew e colaboradores (2007), com uma coorte populacional histórica de 108.255 pacientes com câncer de mama tendo como base de dados o Registro de Câncer da Califórnia e do conjunto de dados de alta hospitalar no

período de 1993 a 1995 e de 1997 a 1999, revelou uma incidência cumulativa de Tromboembolismo Venoso de 1,2% após 2 anos de seguimento, um valor abaixo da incidência de TVP relatada neste estudo (1,71% na coorte de 4413 e 1,61 na coorte de 6881 mulheres) no mesmo período de seguimento.

Chew e colaboradores (2007), observaram também que uma maior frequência dos casos de TEV ocorreram após 6 meses do diagnóstico do câncer de mama, resultado corroborado com este estudo, que obteve maior frequência (29,0%) dos casos de TVP entre o período de 7 a 12 meses após o diagnóstico do câncer. Essa frequência mais elevada do TEV precoce, pode estar relacionada com a ativação da coagulação pelas próprias células tumorais (KARIMI e COHAN 2010) e outra explicação seria relacionada ao tratamento ativo, particularmente a quimioterapia e hormonioterapia, que aumentam essa injúria no sistema de coagulação (BARBUI et al. 1996).

A incidência de TEV no câncer de mama é relatada como sendo mais baixa quando comparada com alguns outros tipos de câncer. Um estudo com uma grande coorte populacional (n=235.149) mostrou uma incidência cumulativa de TEV em 2 anos após o diagnóstico de câncer metastático de pâncreas (5,4%), estômago (4,4%), bexiga (4,3%) e útero (4,8%) (CHEW et al, 2006). Entretanto, por ser o câncer de mama a localização tumoral mais frequente entre as mulheres no mundo (FERLAY et al. 2013), a ocorrência de TEV representa um importante problema para as pacientes com essa neoplasia.

Um ensaio clínico randomizado realizado no Instituto Nacional de Câncer do Canadá entre 1984 e 1990, observou uma frequência de 6,8% de TEV entre 353 mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento adjuvante por até 2 anos com tamoxifeno e 6 meses de quimioterapia no esquema CMF

(ciclofosfamida, metotrexate e fluoracil), enquanto a incidência de TEV no segundo grupo, de 352 mulheres que só realizaram o esquema de quimioterapia, foi de 0,3% (PRITCHARD et al. 1996). Outro ensaio clínico implementado no Centro de Tratamento e Pesquisa de Hamilton, Canadá, observou uma incidência de 4,9% de eventos trombóticos em 103 mulheres com câncer de mama e estadiamento II, submetidas a quimioterapia + hormonioterapia adjuvante por 12 semanas e uma incidência de 8,8% de eventos trombóticos no segundo grupo, com 102 mulheres submetidas somente a quimioterapia adjuvante por 36 semanas (LEVINE et al. 1988). A frequência mais elevada encontrada neste tipo de delineamento de estudo, pode ser explicado pela inclusão de um grupo de alto risco, que tinha realizado o tratamento de quimioterapia e hormonioterapia.

Dentre alguns mecanismos trombogênicos que envolvem agentes quimioterápicos, destacam-se a redução da atividade fibrinolítica, as lesões diretas nas células endoteliais e a interação com o fator de Von Willebrand. A redução da antitrombina III, estaria ligada ao efeito estrogênico do tamoxifeno (LEVINE et al. 1988).

Em relação ao início da quimioterapia, Pritchard e colaboradores (1996), observaram uma predominância de 84% (21) dos casos de TEV terem ocorrido no período de até 6 meses após o início desse tratamento, fato este observado também nesta coorte, onde a maior frequência dos casos, 53,3%, ocorreram em até 6 meses do início da quimioterapia. A predominância de um desenvolvimento precoce de TEV também foi observado na coorte prospectiva de Kirwan e colaboradores (2011), onde das 134 mulheres com câncer de mama, recrutadas antes do início da quimioterapia, receberam avaliações clínicas e radiológicas

em 3, 6, 12 e 24 meses do seguimento e 69% delas desenvolveram o TEV em até 3 meses após o início da quimioterapia.

Um estudo multicêntrico caso controle foi conduzido recentemente com o objetivo de avaliar os fatores de risco para desenvolver TEV em pacientes com câncer sólidos avançados, em um seguimento prospectivo de 10 meses, incluídos 237 casos sintomáticos e assintomáticos de TEV e 339 controles. O câncer de mama foi uma das localizações tumorais mais frequentes entre os casos de TEV (19%). Porém, não foi encontrada associação significativa na análise multivariada para o risco de TEV no tratamento de quimioterapia (OR=0,95) e a terapia hormonal (OR=0,75) (AGNELLI et. al 2013). O mesmo ocorreu neste estudo, a hormonioterapia não obteve associação significativa para a ocorrência de TVP no grupo controle sem sintomatologia de TVP (OR=0,74, IC95%: 0,35-1,51), grupo controle com diagnóstico de TVP descartado pelo Ultrassom Doppler (OR=0,77, IC95%: 0,60-1,90) e no conjunto dos grupos controles (OR=0,77, IC95%: 0,60-1,31).

Sahut d'Izarn e colaboradores (2012) observaram, no caso controle retrospectivo de pacientes com câncer sólido, no período de 01 de Agosto de 2005 a 31 de Dezembro de 2010, de 66 casos (11% com câncer de mama) diagnosticados com embolismo pulmonar (EP) e dois grupos controles (132 pacientes com câncer e sem EP e 65 pacientes com câncer e suspeita clínica de EP), que a realização da terapia hormonal não apresentou significância estatística entre as frequências no grupo dos casos e no grupo sem EP (3(4%) vs. 4(3%), $p=0,688$) e entre os casos e o grupo com suspeita clínica de EP (3(4%) vs. 3(5%), $p=1,000$). Porém, houve associação significativa na análise múltipla entre casos e controles sem EP para a realização de quimioterapia (OR=4.62;

95% IC 2.26–9.44). Neste estudo o tratamento de quimioterapia só obteve associação significativa para a ocorrência de TVP quando consideramos a quimioterapia paliativa (OR=1,96, IC95%: 1,19-3,24) no conjunto dos grupos controles e (OR=2,54, IC95%: 1,09-5,92) no grupo controle sem sintomatologia de TVP, já os demais tipos de quimioterapia não apresentaram associação significativa.

O risco de desenvolver tromboembolismo venoso após o tratamento de terapia hormonal adjuvante em pacientes com câncer de mama em estágio I, II e IIIA foi avaliado no estudo caso controle prospectivo de GARBER e colaboradores (2010), com a ocorrência de 124 casos e 248 controles, no período de janeiro de 1999 a Abril de 2005. A realização de quimioterapia adjuvante não demonstrou significância estatística para o risco de TEV entre as frequências no grupo dos casos e controles (57(46%) vs 130(52%), $p=0.241$). Neste estudo, a quimioterapia adjuvante também não obteve associação significativa para o desenvolvimento da TVP.

Não há na literatura estudos com delineamento caso controle que avaliem as internações clínicas e uso de trombotprofilaxia medicamentosa durante as internações dos casos de câncer de mama. Os resultados deste estudo ressaltam a importância das variáveis, quimioterapia paliativa, internações clínicas e a não adoção da trombotprofilaxia medicamentosa, que se mostraram associadas à TVP mesmo com ajustamento por estadiamento do tumor e idade da mulher e outros fatores confundidores.

Uma das limitações desse estudo que deve ser destacada foi a não disponibilidade dos dados referentes ao uso de catéter venoso central para os controles, já que este fator está associado com a ocorrência de estase venosa e

lesão endotelial, podendo aumentar em 2,7% o risco de desenvolver TEV (CHAVEZ-MACGREGOR et al. 2011). Desta forma este fator relevante não pode ser avaliado na análise múltipla.

Conclusão

- Incidência cumulativa de TVP após 12 meses de seguimento da coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com o câncer de mama no período de 2007 a 2012, revelou uma incidência cumulativa de trombose venosa profunda de aproximadamente 1%.
- Incidência cumulativa de TVP após 24 meses de seguimento da coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com o câncer de mama no período de 2007 a 2011, foi encontrada uma incidência cumulativa de Trombose venosa profunda de 1,6%.
- Incidência cumulativa de TVP após 60 meses de seguimento da coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com o câncer de mama no período de 2007 a 2009, foi encontrada uma incidência cumulativa de Trombose venosa profunda de 2,5%.
- Fatores de risco para a ocorrência de trombose venosa profunda na coorte de mulheres com câncer de mama que permaneceram associadas com significância estatística após análise ajustada (razão de chances) foram a quimioterapia paliativa, número de internações clínicas e cirúrgicas e a não adoção da trombopprofilaxia medicamentosa nas internações clínicas e cirúrgicas.

Referências

Abdel-Razeq H, Albadainah F, Hijjawi S, Mansour A, Treish I. Venous thromboembolism (VTE) in hospitalized cancer patients: prophylaxis failure or failure to prophylax! **J Thromb Thrombolysis** 2011; 31:107–112.

Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. **N Engl J Med** 2012; 366:601-9.

Agnelli G, Verso M, Mandalà M, et al. A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism. **Intern Emerg Med** 2013.

American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta, GA: **American Cancer Society** 2012.

Awar Z, Sheikh-Taha M. Use of deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized cancer patients Zeina Awar and Marwan Sheikh-Taha. **Blood Coagulation and Fibrinolysis** 2009; 20:571–574.

Ay C, Pabinger I. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Current strategies and new therapeutic options. **Hämostaseologie** 2012; 32: 139–144.

Barbui T, Finazzi G, Grassi A, Marchioli R. Thrombosis in câncer patients treated with hematopoietic growth factors – a metanalysis. **Thromb Haemost** 1996; 75:386-371.

Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Rio de Janeiro: INCA 2014.**

Chang E, Vaca L, Dalio AL, Festekjian JH, Crisera Christopher A. Assessment of Advanced Age as a Risk Factor in Microvascular Breast Reconstruction. **Ann Plast Surg** 2011; 67: 255–259

Chavez-MacGregor M, Zhao H, Kroll M, et al. Risk factors and incidence of thromboembolic events (TEEs) in older men and women with breast cancer. **Annals of Oncology** 2011; 22: 2394–2402.

Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. **Arch Intern Med** 2006; 166:458-464.

Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and the Impact on Survival in Breast Cancer Patients. **J Clin Oncol** 2007; 25:70-76.

Chia KS, Lee JJ, Wong JL, Gao W, Lee HP, Shanmugaratnam K. Cancer incidence in Singapore, 1998 to 1999. **Ann. Acad. Med. Singapore** 2002; 31: 745–50.

Cohen AT, Nandini B, Wills JO, Ota S. VTE prophylaxis for the medical patient: where do we stand? – A focus on cancer patients. **Thrombosis Research** 2010; 125 Suppl 2: S21–S29.

Curado MP. Breast cancer in the world: Incidence and mortality. **Salud Publica Mex** 2011; 53:372-384.

Curigliano G, Balduzzi A, Cardillo A. Low-dose aspirin for the prevention of venous thromboembolism in breast cancer patients treated with infusional chemotherapy after insertion of central vein catheter. **Support Care Cancer** 2007; 15:1213–1217.

Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. **Semin Hematol** 2007; 44:62-9.

Eisenberg AL, Koifman S. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares. Coorte hospitalar, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil. 2004.

Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. **Blood Rev** 2009; 23:225-9.

Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. **Haemostasis** 1998; 28(3):50-60.

Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. **Hämostaseologie** 2012; 32: 115–125.

Farge D, Debourdeau P, Beckers M. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. **Journal of Thrombosis and Haemostasis** 2012; 11: 56–70

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. **Lyon, France: International Agency for Research on Cancer** 2013; v. 11.

Fonseca LAM, Eluf-Neto J, Wunsch Filho V. Trends of cancer mortality in Brazilian state capitals, 1980-2004. **Rev Assoc Med Bras** 2010; 56(3): 309–12, <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000300015>.

Freitas-Junior R, Gonzaga CM, Freitas NM, Martins E, Dardes RdeC. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. [Clinics \(Sao Paulo\)](#) 2012; 67(7):731-7.

Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, et al. Factor V leiden Mutation and thromboembolism risk in Women receiving Adjuvant tamoxifen for Breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 2010; 102:942–949.

Griffiths CL, Olin JL. Triple negative breast cancer: a brief review of its characteristics and treatment options. **J Pharm Pract** 2012; 25(3):319-23.

Hall IE, Andersen MS, Krumholz HM, Gross CP. Predictors of Venous Thromboembolism in Patients with Advanced Common Solid Cancers. **Journal of Cancer Epidemiology** 2009; 182521, 9 pages.

Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. **J Thromb Haemost** 2005; 3:1611-7.

Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen Treatment and Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Danish Population-Based Cohort Study. **Wiley InterScience** 2009; DOI: 10.1002/cncr.24508.

International Cancer Screening Network. Organization of breast cancer screening programs in 27 ICSN countries, 2007–2008, disponível em: <http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/breast/screening.html> acessado em 01.02.13].

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

Kahn SR. Post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis: risk factors, prevention, and therapeutic options. **Clin Adv Hematol Oncol** 2009; 7:433-5.

Karimi M, Cohan N. Cancer-Associated Thrombosis. **The Open Cardiovascular Medicine Journal** 2010; 4: 78-82.

Kim EK, Eom JS, Ahn SH, Son BH, Lee TJ. The Efficacy of Prophylactic Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Pulmonary Thromboembolism in Immediate Breast Reconstruction Using the TRAM Flap. **Plast. Reconstr. Surg.** 2009; 123: 9.

Kirwan CC, Mcdowell G, Mccollum CN, Byrne G. Incidence of Venous Thromboembolism during Chemotherapy for Breast Cancer: Impact on Cancer Outcome. **Anticancer Research** 2011; 31: 2383-2388.

Kucher N, Spirk D, Baumgartner I, et al. Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). **Annals of Oncology** 2010; 21: 931–935.

Lee AY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. **Circulation** 2003; 107: 17-21.

Lee AY. Thrombosis in Cancer: An Update on Prevention, Treatment, and Survival Benefits of Anticoagulants. **Hematology** 2010; 144-149.

Lee BL, Liedke PER, Barrios CH, et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. **The lancet oncology**, v. 13, p. e95-102, 2012.

Lemaine V, McCarthy C, Kaplan K, et al. Venous Thromboembolism following Microsurgical Breast Reconstruction: An Objective Analysis in 225 Consecutive

Patients Using Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis. **Plast. Reconstr. Surg.** 2011; 127: 1399

Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. **The new England journal of medicine** 1988.

Levine M, Hirsh J, Gent M, et al: Double blind randomised trial of very-low-dose warfarin for the prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. **Lancet** 1994; (343):886-889.

Lyman GH, Kuderer NM. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: The American Society of Clinical Oncology Guidelines. **Thrombosis Research** 2010; 125 Suppl. 2: S120–S127.

Loomba RS, Arora RR, Chandrasekar S, Shah PH. Thigh-length versus knee-length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. **Blood Coagulation and Fibrinolysis** 2012; 23:168–171.

Machado NL, Leite TL. Frequência da profilaxia mecânica para trombose venosa profunda em pacientes internados em uma unidade de emergência de Maceió. **J Vasc Bras** 2008; 7:333-40.

Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. **Annals of Oncology** 2010; 21: 871–876.

Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. **Crit Care Med** 2010; 38(2 Suppl):S3-9.

Moulder S, Hortobagyi GN. Advances in the treatment of breast cancer. **Clin Pharmacol Ther** 2008; 83(1):26–36.

Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, et al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública** 2006, 22(10):2219-2228.

Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a populationbased study. **J Thromb Haemost** 2007; 5:692-9.

Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. **Br J Cancer** 2010; 102 Suppl 1:S2-9.

Nolan L, Darby A, Boleti K, Simmonds P. The incidence of symptomatic thromboembolism in patients receiving adjuvant anthracycline-based chemotherapy for early stage breast cancer. **The Breast** 2011; 20: 151-54.

Onitilo AA, Doi S, Engel JM, et al. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: A population-based experience. **Thrombosis Research** 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.11.025

Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Major Surgery. **Annals of Surgical Oncology** 2008; 15(12):3567–3578.

Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. Should all patients receive thromboprophylaxis? **Hämostaseologie** 2012; 32: 132–137

Paskauskas S, Pundzius J, Barauskas G. Venous thromboembolism and prophylaxis in cancer patients. **Medicina (Kaunas)** 2008; 44:175-81.

Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. **Blood** 2002; 100: 3484–3488.

Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased Thromboembolic Complications With Concurrent Tamoxifen and Chemotherapy in a Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Women With Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology** 1996; vol 14, n 10: p 2731-2737.

Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. **Lancet** 1999; 353:1119 – 26.

Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. Cancer Statistics Review 1975–2002. **Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2005.**

Sahut D' Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis 2012**; 10: 2032–2038.

Shulman LN, Willett W, Sievers A, Knaul FM. Breast cancer in developing countries: opportunities for improved survival. **J Oncol 2010**; 2010:595167.

Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. **CA CANCER J CLIN 2012**; 62:220-241.

Skinner N, Moran P. Case management adherence guidelines, Deep vein thrombosis. **Case Management Society of America 2008**; versão 1.0.

Sood SL. Cancer-associated thrombosis. **Curr Opin Hematol 2009**; 16:378-85.

Souza FF, Otero HJ, Erturk M, et al. Venous Thrombosis in an Outpatient Oncologic Center Distribution, Type, and Comorbidities. **Ultrasound Quarterly 2009**; 25:145-150.

Stain M, Schönauer V, Minar E, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. **J Thromb Haemost 2005**; 3:2671-6.

Stanley A, Young A. Primary prevention of venous thromboembolism in medical and surgical oncology patients. **British Journal of Cancer** 2010; 102, S10 – S16.

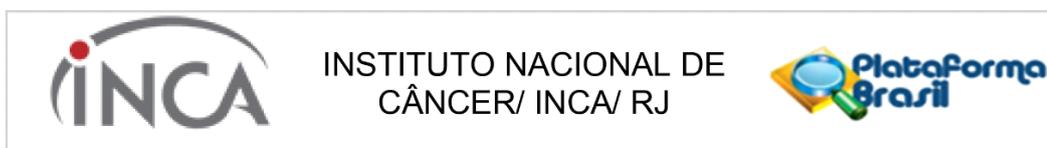
Stuckey A. Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. **Clinical obstetrics and gynecology** 2011; 54:96–102.

Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(11):656-61.

Trujillo-Santos J, Casa JM, Casado I, et al. Thirty-day mortality rate in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. **Thrombosis Research** 2011; 127 Suppl. 3: S1–S4.

Youlten DR, Cramb SM, Dunn N, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. **Cancer Epidemiology** 2012; 36: 237–248.

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência de Trombose Venosa Profunda e fatores associados em mulheres submetidas a tratamento para câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período 2007-2013.

Pesquisador: Daniele Torres

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10225512.5.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer III

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 188.056

Data da Relatoria: 24/01/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa em tela já recebeu o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 178.349, em 17/12/2012, que apresentou pendências.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto de pesquisa em tela já recebeu o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 178.349, em 17/12/2012, que apresentou pendências.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto de pesquisa em tela já recebeu o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 178.349, em 17/12/2012, que apresentou pendências.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa em tela já recebeu o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 178.349, em 17/12/2012, que apresentou pendências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa em tela já recebeu o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 178.349, em 17/12/2012, que apresentou pendências.

Recomendações:

Não se aplica.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apresentadas no Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 178.349, em 17/12/2012 foram adequadamente respondidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 23 de Janeiro de 2013

Assinador por:

**Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)**

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

ANEXO II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência de Trombose Venosa Profunda e fatores associados em mulheres submetidas a tratamento para câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2013.

Pesquisador: Daniele Torres

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10225512.5.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer III

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 213.863

Data da Relatoria: 06/03/2013

Apresentação do Projeto:

Título: Incidência de Trombose Venosa Profunda e fatores associados em mulheres submetidas a tratamento para câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2013.

Tipo de Projeto: Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente - Subárea de Epidemiologia Ambiental - ENSP/FIOCRUZ

Orientadores: Rosalina Jorge Koifman e Rosane Vianna Jorge

Pesquisador responsável: Daniele Medeiros Torres

Instituição Proponente: Instituto Nacional do Câncer/INCA/RJ e Hospital do Câncer III

Instituição Coparticipante: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e ENSP/FIOCRUZ

Desenho do estudo: Observacional

Apoio Financeiro: financiamento próprio

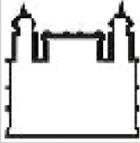
Amostra: 1067

Data prevista para o início do projeto: 01/03 /13

Data prevista para o encerramento: 31/03/2014

Resumo: O câncer de mama é a localização tumoral mais frequente entre as mulheres. No Brasil, as estimativas do ano de 2012, são válidas para o ano de 2013 e apontam para a ocorrência de

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SÉRGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



pelas informações apresentadas (em anexo)."

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há inadequações.

Este Projeto recebeu aprovação do CEP/INCA em 23/01/2013 - Parecer 188.056

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 07 de Março de 2013

Assinador por:
Ângela Fernandes Esher Moritz
(Coordenador)

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br

Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do projeto: Incidência de Trombose Venosa Profunda e fatores associados em mulheres submetidas a tratamento para câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2013.

Nome do Investigador Principal : Daniele Medeiros Torres

A Resolução 196/96 é explícita no que se refere ao TCLE, enfatizando que os sujeitos da pesquisa devam ser resguardados nos seus direitos, quando submetidos a qualquer tipo de procedimento que envolva sua participação.

Segundo a Resolução, *“nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa” (Res. CNS 196/96-IV.3.c).*

Por esse motivo, viemos por meio deste documento justificar por escrito a ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado.

Os objetivos serão implementados em dois estudos, um estudo descritivo e um estudo analítico, envolvendo coleta de dados pelo sistema de informação do serviço de radiologia e por prontuários, utilizando instrumento confeccionado para este fim, de mulheres submetidas a tratamento para câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer (INCa) no período 2007-2013 com o objetivo de avaliar a incidência de Trombose venosa profunda (TVP) da população em questão.

Todas as informações coletadas serão registradas de forma sigilosa no formulário padronizado, referindo-se a dados epidemiológicos, diagnósticos, fatores prognósticos, tratamento e condutas médicas e fisioterapêuticas sobre a trombopprofilaxia primária e secundária.

Por se tratar de pesquisa envolvendo coleta indireta de informações de pacientes registradas no sistema de informação do serviço de radiologia e em prontuário, sendo estes de guarda da instituição, faz-se necessária a submissão da pesquisa ao CEP no intuito de defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

É reconhecido e prezado o respeito devido à dignidade humana que exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, por si e/ou por

seus representantes legais. Por se tratar de estudo de pacientes numa série retrospectiva de janeiro de 2007 à fevereiro de 2013 com prognóstico reservado, já que a TVP é a segunda causa de óbito nos pacientes oncológicos e somente uma curta série prospectiva de março de 2013 à junho de 2013 e devido ao fato dos dados cadastrais serem antigos, e uma vez que familiares de pacientes que foram a óbito não renovaram estes dados, muitos são inexistentes ou estão desatualizados, não sendo possível, portanto, o contato com familiares, justificando ausência do termo nestes casos.

O pesquisador e sua chefia imediata assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas.

Rio de Janeiro, 18 de janeiro de 2013.



Daniele Medeiros Torres
Fisioterapeuta
CREFITO-2/nº 21509-LTF

Daniele Medeiros Torres
Pesquisador principal



Drª Erica Nogueira Fabro
Fisioterapeuta
CREFITO 2/32204

Erica Alves Nogueira Fabro
Chefe do Serviço de Fisioterapia HCIII