

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Câncer de mama no Rio de Janeiro: padrão de mortalidade e análise da comorbidade como fator associado à sobrevida e à realização completa de quimioterapia adjuvante”

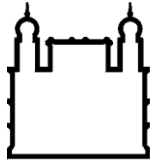
por

Daniele Bittencourt Ferreira

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

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Anke Bergmann*

Rio de Janeiro, setembro de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta tese, intitulada

“Câncer de mama no Rio de Janeiro: padrão de mortalidade e análise da comorbidade como fator associado à sobrevida e à realização completa de quimioterapia adjuvante”

apresentada por

Daniele Bittencourt Ferreira

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Rejane Sobrino Pinheiro

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Prof.^a Dr.^a Maria do Carmo Leal

Prof.^a Dr.^a Maria de Jesus Mendes da Fonseca

Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos – Orientadora principal

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

F383c Ferreira, Daniele Bittencourt
Câncer de mama no Rio de Janeiro: padrão de mortalidade e análise da comorbidade como fator associado à sobrevida e à realização completa de quimioterapia adjuvante. / Daniele Bittencourt Ferreira. -- 2015.
116 f. : tab. ; graf.

Orientador: Inês Echenique Mattos
Anke Bergmann
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Neoplasias da Mama. 2. Quimioterapia. 3. Comorbidade. 4. Sobrevida. 5. Prognóstico. 6. Mortalidade. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.99449

Sumário

	Página
Resumo	vii
Abstract	ix
1.Introdução	1
2.Referencial teórico	4
2.1 Comorbidade em pacientes com câncer de mama.....	7
2.2 Instrumentos para avaliação de comorbidade.....	13
3. Justificativa	17
4.Objetivos	19
5. Metodologia	20
Artigo 1 - Tendência da mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1996-2011.....	25
Artigo 2 - Papel da comorbidade na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em uma coorte de mulheres de 50 anos ou mais com câncer de mama.....	45
Artigo 3 - Comorbidade e fatores associados à modificação ou interrupção de tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama.....	75
6. Considerações finais	96
7. Referências	98
8. Apêndice	103
9. Anexos	108

Lista de Tabelas e Figuras	Página
Artigo 1	
Tabela 1. Distribuição das taxas de mortalidade por câncer de mama (por 100.000 mulheres) por quadriênios e razões de taxas no estado do Rio de Janeiro, capital, região metropolitana e interior (1996 - 2011).....	41
Tabela 2. Tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro –análise por Joinpoint (1996-2011).....	42
Figura 1. Taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996-2011.....	43
Figura 2. Taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres com 60 anos e mais de idade no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996-2011.....	44
Artigo 2	
Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas em mulheres com câncer de mama (N=464).....	65
Tabela 2 – Prevalência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama (N=464).....	67
Tabela 3 – Fatores associados à sobrevida global pela regressão de Cox simples e múltipla em mulheres com câncer de mama.....	69
Tabela 4 - Fatores associados à sobrevida livre de doença pela regressão de Cox simples e múltipla em mulheres com câncer de mama.....	71
Figura 1 – Sobrevida global de mulheres com câncer de mama (N= 464).....	73
Figura 2 - Sobrevida global de mulheres com câncer de mama, segundo faixa etária (n=464).....	74
Artigo 3	
Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e comorbidade em mulheres com câncer de mama (N=186).....	90
Tabela 2 - Frequência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, segundo Escala de Charlson (N=186).....	92
Tabela 3 - Frequência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, segundo CIRS-G (N=186).....	93
Tabela 4 – Regimes de tratamento de quimioterápico adjuvante em mulheres com câncer de mama (N=186).....	94
Tabela 5 – Fatores associados a interrupção/alteração de tratamento quimioterápico adjuvante prescrito em mulheres com câncer de mama (N=186).....	95
Apêndice	
8.1 – Artigo 2 - Tabela 5 –Sobrevida global segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier.....	104
8.2 – Artigo 2 - Tabela 6 –Sobrevida livre de doença segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier.....	106

Lista de Abreviaturas

AC - Doxorrubicina e ciclofosfamida.

CID 10 – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão.

CIRS-G - *Cumulative Illness Rating Scale- Geriatric*.

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

FAC - Ciclofosfamida, doxorrubicina e 5-FU (5-fluorouracil).

HAS – Hipertensão arterial sistêmica.

HC III – Hospital do Câncer III.

IMC – Índice de Massa Corpórea

INCA - Instituto Nacional de Câncer.

Receptor HER2- Human epidermal growth factor receptor-type 2.

SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results- Medicare.

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIM/DATASUS -Sistema de Informação Sobre Mortalidade.

TXT – Docetaxel.

*Dedico este trabalho às minhas fontes de força, de amor e de luz - aos meus pais, Leila
e Raimundo, e ao meu irmão, Daniel.*

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento especial para a minha orientadora e querida amiga Inês Mattos. Sem seu apoio, sua compreensão e seu incentivo, a realização deste trabalho não seria possível. Obrigada por sempre acreditar em mim!

À minha segunda orientadora e amiga Anke Bergmann. Seu exemplo de dedicação à vida acadêmica muito inspiraram os meus passos.

Aos queridos amigos que muito contribuíram neste longo percurso. Lívia, você é especial e muito querida! Sempre muito bom contar com sua energia e sua amizade.

Aos integrantes do grupo “Envelhecimento e Câncer: aspectos epidemiológicos e abordagem multidisciplinar”, trabalhar com vocês é uma alegria e uma honra. Em especial, Cleber e Graziele.....os dias são sempre mais divertidos e iluminados com vocês!

Às queridas Graziele, Niely e Fernanda, muito obrigada pela colaboração na coleta e digitação de dados.

À Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, pelo apoio institucional e pela possibilidade de aprendizagem neste período.

A todos os professores e pesquisadores que nesta longa caminhada contribuíram para o meu amadurecimento como docente e pesquisadora.

Aos meus pais, pelo amor e dedicação em todos os momentos. Ao meu irmão, pela amizade e companheirismo.

Aos amigos, tios, primos e avós que sempre me apoiaram nesta jornada, compreenderam minhas ausências e torceram por cada vitória. Um agradecimento especial à tia Regina, pelo apoio e carinho.

Às amigas Janaína e Danielle, companheiras de tantas histórias de vida, sempre presentes em todos os momentos. Com a companhia de vocês esta caminhada torna-se muito mais leve e feliz. Obrigada às queridas Ana Clara, Andreia, Karla e Débora pelo carinho.

Meu agradecimento a todos aqueles que ao longo deste caminho de alguma forma contribuíram para o meu crescimento intelectual e pessoal. Obrigada Laércio.

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia que apresenta maior incidência em mulheres no mundo e no Brasil. Apesar de estudos indicarem que tumores em mulheres mais velhas são biologicamente menos agressivos, ao comparar as taxas de mortalidade de mulheres jovens e de idosas, observam-se magnitudes mais elevadas entre as mulheres com 65 anos ou mais. Essa maior mortalidade pode estar relacionada a outros fatores, entre eles, o estado de saúde global da paciente, a presença de comorbidade, a prescrição de tratamentos menos agressivos ou a interrupção do tratamento prescrito, devido a intercorrências. Esta tese foi estruturada no formato de três artigos. No primeiro artigo foi descrito o padrão de mortalidade de mulheres com câncer de mama no estado do Rio de Janeiro, considerando os óbitos com causa básica câncer de mama (CID 10 C50), ocorridos entre 1996 e 2011. Analisaram-se taxas de mortalidade por quadriênios, entre 1996-2011, e as razões de taxas entre os dois grupos etários em cada área. A tendência das taxas anuais de mortalidade foi analisada com o programa JoinPoint e modelos de regressão polinomiais. Observaram-se razões de taxas 7 a 8 vezes maiores nas mulheres de 60 anos ou mais. Apesar da tendência de declínio, a magnitude da mortalidade por câncer de mama foi ainda elevada entre mulheres com 60 anos e mais de idade, sendo importante investigar os fatores a ela relacionados neste grupo populacional. Para o desenvolvimento dos artigos 2 e 3 foi realizado um estudo longitudinal com uma coorte retrospectiva de 464 mulheres diagnosticadas com câncer de mama e matriculadas no Instituto Nacional de Câncer (HC III-INCA) para tratamento, entre janeiro e dezembro de 2008, sendo elegíveis para o estudo mulheres com 50 anos ou mais de idade, sem história de câncer de mama prévio, diagnosticadas com estadiamento I-III, submetidas a tratamento cirúrgico curativo. O objetivo do segundo artigo foi analisar o papel da comorbidade na sobrevida global de cinco anos e na sobrevida livre de doença nesta coorte de mulheres. A avaliação da comorbidade pela *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric* (CIRS-G) indicou uma prevalência de 41,2% de comorbidade severa, enquanto pela escala de Charlson a prevalência de comorbidade correspondeu a 39,0%. A sobrevida global neste estudo correspondeu a 93,8%. Ao analisar a sobrevida global, observou-se que a idade (HR=1,02; IC 95% 0,99-1,07), Raça – cor da pele preta ou parda (HR=2,99; IC 95% 1,22-7,31), estadiamento IIB-IIIC (HR=2,64; IC 95% 1,66-12,95) e a presença de recidiva/metástases (HR=14,67; IC95% 5,79–37,19) encontravam-se associados à maior risco de óbito. A presença de comorbidade grave no sistema endócrino/metabólico (HR=7,55; IC 95% 0,99-57,35), receptor de estrogênio positivo (HR=0,33; IC 95% 0,18-0,61), idade (HR=1,03; IC 95% 1,00-1,06) e estadiamento (HR=2,80; IC 95% 1,53-5,12) estavam associados à recidiva/metástase no seguimento de 5 anos. Para o artigo 3, foram elegíveis as mulheres que atendiam aos critérios anteriormente propostos e que realizaram quimioterapia adjuvante para tratamento do câncer de mama. Foram estudadas 186 mulheres e observou-se que 18,2% das mulheres não realizaram o tratamento inicialmente proposto, sendo o mesmo incompleto e/ou alterado. Entre os motivos descritos, a toxicidade foi o mais frequente (7,6%). No modelo final, obtido pela regressão logística múltipla, a presença de comorbidade grave (ORajust=2,30 IC95%

1,07-4,93) e a idade acima de 65 anos ($OR_{ajust}=2,39$ IC95% 1,05-5,47) apresentaram associação com a realização incompleta/alterada de quimioterapia adjuvante. Diante dos resultados apresentados, cabe ressaltar a importância da avaliação adequada da presença de comorbidade nas mulheres com câncer de mama, uma vez que esta pode influenciar no tratamento e no prognóstico de mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasias da mama, Comorbidade, Quimioterapia, Sobrevida, Tendência.

Abstract

Breast cancer is the main incident cancer in women worldwide and in Brazil. Although studies indicate that tumors in older women are biologically less aggressive, when comparing the mortality rates of young and older women we observe higher magnitude among those aged 65 or more. This increased mortality may be related to other factors, including the patient's overall health, the presence of comorbidity, the prescription of less aggressive treatments or the discontinuation of the prescribed treatment due to complications. This thesis was structured in the format of three articles. The first article described the pattern of mortality of women with breast cancer in the state of Rio de Janeiro, considering the deaths with breast cancer (ICD 10 C50), as the underlying cause, between 1996 and 2011 and mortality rates for four-year periods, were analysed. The trend of annual mortality rates was analyzed with the JoinPoint program and with polynomial regression models. Were observed rates 7-8 times higher in women 60 years or older. Despite the downward trend, the magnitude of mortality from breast cancer was still high among women aged 60 and older, and it is important to investigate factors related to this pattern in this population group. For the development of Articles 2 and 3, it was conducted a longitudinal study with a retrospective cohort of 422 women diagnosed with breast cancer and enrolled in the National Cancer Institute (HC III-INCA) for treatment between January and December 2008. Women aged 50 or older, with no history of prior breast cancer, diagnosed with stage I-III, undergoing curative surgical treatment were eligible for the study. The purpose of the second study was to analyze the role of comorbidity in the overall survival and disease-free survival in this cohort of women. The assessment of comorbidity with the Cumulative Comorbidity Illness Rating Scale - Geriatric (CIRS-G) indicated a prevalence of 41.2% of severe comorbidity and with the Charlson scale the prevalence of comorbidity corresponded to 39.0%. The overall survival in this study corresponded to 93.8%. In the analysis of overall survival, it was observed that age (HR=1.02, 95% CI 0.99 to 1.07), race (HR=2.99, 95% CI 1.22 to 7.31), stage IIB-IIIC (HR=2.64, 95% CI 1.66 to 12.95) and the presence of recurrence/metastasis (HR=14.67, 95% CI 5.79 to 37.19) were associated with increased risk of death. The presence of severe comorbidity in the endocrine/metabolic system (HR=7.55, 95% CI 0.99 to 57.35), positivity for the estrogen receptor (HR=0.33, 95% CI 0.18 to 0.61), age (HR = 1.03, 95% CI 1.00 to 1.06) and stage (HR=2.80, 95% CI 1.53 to 5.12) were associated with recurrence/metastasis after five years. In article 3, 186 women who met the previously proposed criteria and underwent adjuvant chemotherapy for breast cancer were studied. It was observed that 18.2% of these women did not undergo the treatment initially proposed, and had it changed or incomplete. Among the reasons described, toxicity was the most frequent (7.6%). In the final model, obtained by multiple logistic regression, the presence of severe comorbidity (OR_{adjust} = 2.30 95% CI 1.07 to 4.93) and age over 65 years (OR_{adjust}=2.39 95% CI 1.05- 5.47) were associated with incomplete changed adjuvant chemotherapy regimen. Given the results presented, it is worth noting the importance of a proper evaluation of the presence of comorbidity in women with breast cancer, since this variable can influence their treatment and prognosis.

Key words: Breast Neoplasms, Comorbidity, Drug therapy, Survival, Tendency.

1.Introdução

O câncer de mama é a neoplasia que apresenta maior incidência em mulheres no mundo (Yang et al, 2005; Jemal et al, 2008; Eser et al, 2010; Office for National Statistics, 2010). A taxa de incidência ajustada deste câncer estimada para o ano de 2012 correspondia a 43,1 casos por 100.000 mulheres, quando considerados todos os grupos etários; entretanto, para mulheres mais velhas, essas taxas apresentavam magnitude mais elevada, correspondendo a 117,1 por 100.000 na faixa etária de 50 a 54 anos e a 170,6 por 100.000 no grupo mais idoso (75 anos e mais) (Globocan, 2012).

Para o ano de 2014 foram estimados 57.120 novos casos desta neoplasia (INCA, 2014). Com base nos dados dos Registros de Base Populacional de Câncer observa-se que Porto Alegre (91,79/100.000), Belo Horizonte (72,67/100.000), São Paulo (70,10/100.000) e Goiânia (67,81/100.000) foram as cidades que apresentaram maiores taxas de incidência para câncer de mama no Brasil, no período compreendido entre 2000 e 2005 (INCA, 2014).

Sabe-se que o câncer de mama é menos frequente em mulheres jovens, sendo a idade importante fator de risco para o seu desenvolvimento (Kartal et al, 2013). Estudos apontam que 80% dos casos de neoplasia de mama ocorrem após os 50 anos, relacionando o seu desenvolvimento ao período pós-menopausa, o qual acarreta importantes alterações celulares e moleculares, que podem contribuir para o processo de carcinogênese (Anderson et al, 2006; Benz, 2008). Por outro lado, pesquisas desenvolvidas com a utilização de biomarcadores e resultantes de observações clínicas indicam que os tumores em mulheres dessa faixa etária são biologicamente menos agressivos e apresentam processo de crescimento mais lento (Quong; Eppenberger-Castori; Moore, 2001; Anderson et al, 2006; Benz, 2008). Estes fatores reforçam que os

mecanismos biológicos que contribuem para o desenvolvimento do câncer de mama apresentam relação com a idade (Benz, 2008).

Ao comparar as taxas de mortalidade de mulheres jovens e de idosas, observam-se diferenças importantes na sua magnitude (Louwman et al, 2005). As mulheres diagnosticadas após os 65 anos apresentam redução importante da sobrevida quando comparadas às mais jovens (Lavelle et al, 2012; Kartal et al, 2013). Alguns autores atribuem essas diferenças às disparidades existentes na prática clínica quanto aos protocolos de tratamento de pacientes idosas com câncer de mama. Segundo Bouchardy et al (2007), existe uma tendência de que essas pacientes recebam tratamento menos agressivo, apesar das evidências científicas indicarem que a resposta de idosos ao tratamento oncológico são similares às de adultos mais jovens. Outra questão seria o fato de que os idosos, que representam 60% dos pacientes oncológicos, não participam, de modo geral, dos ensaios clínicos que contribuem para a definição dos protocolos de tratamento padrão (Lewis et al, 2003). Desta forma, há dificuldades para o estabelecimento de critérios objetivos que possam determinar se o paciente idoso deve ou não receber o tratamento padrão definido para adultos mais jovens. Diante desse impasse, muitos profissionais optam por realizar um tratamento menos agressivo nos idosos e podem, dessa forma, comprometer o seu prognóstico (Bouchardy et al, 2007; Lavelle et al, 2012).

Considera-se como comorbidade a presença de uma ou mais condições crônicas, além da doença índice, que podem influenciar no diagnóstico, tratamento e prognóstico do indivíduo (Alibhai, 2011). Essas condições são resultantes de alterações na função de diversos sistemas e podem estar relacionadas à não prescrição de tratamento padrão para indivíduos idosos, uma vez que algumas modalidades terapêuticas poderiam

comprometer ainda mais a sua condição de saúde (Extermann, 2000a; Bouchardy et al, 2007).

Alguns estudos foram desenvolvidos na tentativa de elucidar os fatores responsáveis pelas diferenças observadas no tratamento oncológico de pacientes idosos, sendo um dos fatores frequentemente analisados o uso de tratamentos menos agressivos em idosos devido a presença de comorbidade (Extermann, 2000a).

A comorbidade é considerada um fator prognóstico importante para a definição do tratamento oncológico, especialmente a quimioterapia, e para a sobrevida de mulheres idosas com câncer de mama. Ao se avaliar a comorbidade nessas pacientes é necessário avaliar a expectativa de vida em função do câncer e das patologias apresentadas, o risco de efeitos adversos de maior magnitude e a sua influência no sucesso do tratamento (Hurria, 2011). Além do impacto da comorbidade na sobrevida, é preciso também considerar sua relação com desfechos adversos no decorrer do tratamento, entre eles, maior probabilidade de desenvolver complicações, recidivas e/ou metástases (Patnaik et al, 2011; O'Connor et al, 2012; Decker et al, 2014).

Embora se observe importante incremento do câncer de mama em mulheres idosas, até onde vai nosso conhecimento, não existem estudos no Brasil que avaliem a comorbidade nessas pacientes ou seu papel na realização completa do tratamento prescrito e no desenvolvimento de recidiva e/ou metástase.

O objetivo desse estudo é avaliar a comorbidade em mulheres de 50 ou mais anos com câncer de mama e analisar as suas relações com sobrevida e tratamento, visando contribuir para o conhecimento das características epidemiológicas dessa dimensão da saúde nessas pacientes.

2.Referencial teórico

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial com início no final do século XIX em países desenvolvidos (Franceschi; La Vecchia, 2001; Ferrucci et al, 2008; Christensen et al, 2009). Considerando o critério relacionado à idade cronológica, idoso é o indivíduo que possui 65 anos ou mais em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento adota-se o critério de idade igual ou superior a 60 anos (WHO, 2013).

No Brasil, o processo de envelhecimento populacional teve início a partir da segunda metade do século XX, com o declínio da fecundidade e queda da mortalidade nas regiões mais desenvolvidas, que posteriormente se estendeu às demais regiões do país (Chaimowicz et al, 1997). Estudos apontam que no período entre 1980 e 2005, a população idosa brasileira apresentou aumento correspondente a 126,3% (IBGE, 2011; Küchemann, 2012), com destaque para a faixa etária de 80 anos ou mais, que apresentou um crescimento de 246,0% (Inouye et al, 2008; Küchemann, 2012).

A idade é considerada um dos mais importantes fatores de risco para câncer (Zulian et al, 2000; Benz, 2008). Dessa forma, o processo de envelhecimento está diretamente relacionado ao aumento da frequência de ocorrência de neoplasias, observando-se importante aumento da magnitude das taxas de incidência de câncer a partir dos 55 anos (Swaminathan; Audisio, 2012).

Autores que discutem as relações entre envelhecimento e câncer apontam alguns fatores que explicariam este aumento da frequência de neoplasias em idosos, como o extenso período de exposição a agentes carcinógenos, o período de latência do câncer, as alterações moleculares de tecidos no processo de envelhecimento, a redução da imunidade e da capacidade de reparação de danos no DNA celular (Repetto; Balducci, 2002; Misra; Seo; Cohen, 2004; Balducci, 2005; Benz, 2008). Algumas neoplasias,

como o câncer de mama e de ovário, linfomas e leucemias, apresentam alteração do comportamento clínico de acordo com a idade (Repetto; Balducci, 2002).

O câncer de mama em mulheres pode ser resultante de diversas exposições que promoveram estímulos no epitélio mamário e desencadearam um processo de carcinogênese, com alteração da matriz extracelular. No entanto, o conhecimento sobre estas alterações no período de envelhecimento ainda é pouco conclusivo, embora as teorias mais recentes apontem que o mecanismo biológico do câncer de mama é dependente da idade (Campisi et al, 2005; Cohen, 2007; Benz, 2008).

O câncer de mama tem papel de destaque no quadro epidemiológico da população brasileira. Para o ano de 2014, foram estimados 57.120 casos novos de câncer de mama no Brasil (INCA, 2014). Segundo dados dos Registros de Câncer de Base Populacional das capitais brasileiras, as taxas de incidência desse câncer variaram entre 49,61 e 91,79/100.000, respectivamente em Cuiabá (2001-2005) e Porto Alegre (2000-2004). No que diz respeito a faixa etária de interesse deste estudo, as taxas de incidência desta neoplasia em Porto Alegre, no período entre 2000 e 2004, corresponderam a 317,32/100.000 mulheres entre 55 e 59 anos e 365,73/100.000 mulheres na faixa etária de 65 a 69 anos, destacando-se a incidência de 451,14 novos casos por 100.000 mulheres entre 80 e 84 anos. No período entre 2000 e 2003, Belo Horizonte apresentou taxas de incidência de 204,88 por 100.000 mulheres da faixa etária entre 50 e 54 anos, sendo observada elevação acentuada a partir dos 65 anos; para a faixa etária de 70-74 anos foram observados 346,98 novos casos por 100.000 mulheres e, entre 75 e 79 anos, 389,98/100.000 mulheres. Em São Paulo, no período de 2001 e 2005, a taxa de incidência de câncer de mama apresentou incremento a partir dos 40 anos, sendo registradas taxas de incidência de 233,47/100.000 mulheres de 55 a 59

anos, 350,17/100.000) entre 75-79 anos e 356,17/100.000 entre 80-85 anos (INCA, 2014).

Freitas-Júnior et al (2012) avaliaram a tendência temporal da mortalidade por câncer de mama no Brasil e em suas macrorregiões entre 1980-2009. Para o país como um todo, foi observado incremento nas taxas (APC=1,6; IC 95% 1,1 a 2,1) no período de 1980 a 1994 e um aumento discreto (APC=0,4; IC 95% -0,1 a 0,8) no período de 1994 a 2009. Ao avaliar as cinco regiões brasileiras, os autores identificaram redução da mortalidade na região Sudeste ($p < 0,01$). A região Sul apresentou elevação no período entre 1980 e 1994 (APC=2,2; IC 95% 1,5 a 3,0) e decréscimo no período final (1994-2009), porém sem significância estatística. Os autores observaram incremento das taxas com significância estatística nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste. Esta última região destacou-se no período entre 2000 e 2009, por apresentar o maior incremento (APC=5,3 IC 95% 3,9 a 6,7).

Basílio e Mattos (2008) analisaram tendência de mortalidade por câncer em mulheres idosas nas regiões Sul e Sudeste do Brasil no período entre 1980 e 2005. Apesar das taxas de mortalidade por câncer de mama apresentarem discreta redução ou permanecerem constantes na faixa etária entre 60-69 anos, foi observado aumento dessas taxas entre as mulheres de 70-79 anos e de 80 anos ou mais. Na região Sul destacaram-se as faixas etárias de 70-79 anos e 80 anos e mais que apresentaram, respectivamente, 1,17 óbitos ($R^2=0,75$) e 2,46 óbitos ($R^2=0,70$) por 100.000 mulheres. Na região Sudeste, as mulheres com 80 anos ou mais apresentaram um aumento médio anual de 1,78 óbitos/100.00 ($R^2=0,72$).

Diante das altas taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres mais velhas, diversos estudos foram desenvolvidos para analisar o impacto de fatores prognósticos na sua sobrevivência. Muitos desses estudos apontaram a presença de

comorbidade como um dos principais fatores associados a maior mortalidade, (McCaskill-Stevens & Abrams, 2011; Ording et al, 2013; Dialla et al, 2014; Kiderlen et al, 2014; Klepin et al, 2014).

Diversos fatores são relevantes na definição do tratamento oncológico em mulheres com câncer de mama: estágio inicial do tumor, tipo histológico, idade, condições gerais de saúde, entre outros fatores prognósticos. Como o câncer de mama apresenta importante incremento da incidência com a idade, principalmente no período pós-menopausa, fatores como a alteração da capacidade funcional e a presença de comorbidade também são descritas como importantes fatores prognósticos (Crivelari et al, 2010; Dialla et al, 2014).

Alguns estudos (Bouchardy et al, 2007; Lavelle et al, 2012) tem apresentado a discussão relacionada à opção pela realização de um tratamento menos agressivo em mulheres idosas com câncer de mama. Entre os critérios que devem ser considerados na avaliação do esquema terapêutico mais adequado para essas pacientes, destacam-se as dimensões de saúde global mais relacionadas ao processo do envelhecimento, como a presença de comorbidade, a dependência funcional, o déficit cognitivo e a falta de apoio social (Repetto & Comandini, 2000; Aparicio et al, 2009).

2.1.Comorbidade em pacientes com câncer de mama

Comorbidade pode ser definida como "qualquer entidade clínica distinta adicional pré-existente ou que venha a ocorrer durante a evolução clínica de um paciente com uma doença primária sob estudo" (Feinstein, 1970). A avaliação da comorbidade torna-se relevante, pois esta, além de ser utilizada para estimar o risco de morrer em pacientes oncológicos de diferentes faixas etárias, também influencia na

definição do tratamento, considerando a tolerância aos efeitos adversos esperados (Extermann, 2000; Freeman et al, 2004; Alibhai, 2011).

Cabe ressaltar que a incidência de doenças crônicas não transmissíveis apresenta um aumento importante a partir dos 50 anos, tendo também uma relação com o aumento da idade, o que contribui para uma maior carga de comorbidade entre pacientes idosos com câncer (Extermann, 2000; Repetto, Balducci, 2002; Hancke et al, 2010).

As doenças mais frequentemente observadas na avaliação de comorbidade em pacientes com câncer são hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças cardiovasculares (como infarto do miocárdio), doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade e doenças cerebrovasculares (Yood et al, 2008; Crivellari et al, 2010; Patterson et al, 2010; Patnaik et al, 2011). No entanto, a frequência dessas doenças pode variar de acordo com os instrumentos utilizados para sua mensuração.

A comorbidade tem sido descrita como um fator prognóstico importante para a definição do tratamento oncológico e para a sobrevivência de mulheres com câncer de mama. Para Hurria (2011), alguns fatores precisam ser considerados ao se avaliar a comorbidade em relação ao tratamento do câncer: a decisão da aplicação de terapia adjuvante em base às probabilidades de que o paciente vá a óbito por câncer ou pela comorbidade; o risco de efeitos adversos de maior magnitude (de acordo com a comorbidade que o paciente apresenta); a influência da comorbidade no sucesso do tratamento e, outra questão relevante, como proceder com pacientes que adquirem comorbidades em decorrência do tratamento ao qual se submeteram.

Em um estudo de coorte prospectivo realizado nos Estados Unidos (Yood et al, 2008) analisou-se a mortalidade em 1.837 mulheres idosas diagnosticadas com câncer de mama entre 1990 e 1994, comparando causas de morte não relacionadas à esta neoplasia ou decorrentes dos tratamentos oncológicos em um período de 10 anos após o

diagnóstico. Os resultados indicaram que as participantes que se submeteram somente à cirurgia conservadora apresentaram elevadas taxas de mortalidade (33 óbitos/1.000 pessoas-ano) quando comparadas às que realizaram mastectomia (24 óbitos/1.000 pessoas-ano) e cirurgia conservadora associada à radioterapia (13 óbitos/1.000 pessoas-ano). Segundo os autores, os resultados do estudo indicam que estas mulheres podem ter recebido um tratamento menos agressivo para o câncer. No mesmo estudo, a presença de comorbidade foi avaliada por meio da Escala de Comorbidades de Charlson. Tendo como referência a categoria que apresentou escore igual a zero, observou-se que o risco de morte em decorrência do câncer de mama (ajustado por fatores sociodemográficos, características clínicas e relacionadas ao tratamento) aumentava de acordo com número de comorbidades que as mulheres apresentavam. Idosas com escore igual ou superior a 2 apresentaram risco 1,83 vezes maior de óbito (IC 95% 1,07-3,12) e as mulheres com escore igual a 1 apresentaram aumento do risco com significância estatística (HR= 1,36; IC 95% 1,04-1,78). Os autores ressaltam que a questão do subtratamento em idosas com câncer de mama envolve fatores complexos relacionados à saúde. Entretanto, a comorbidade tem sido apontada como um dos fatores mais importantes para a limitação das opções de tratamento para estas pacientes (Yancik et al, 2001; Yood et al, 2008).

Patterson et al (2010) avaliaram 2.542 mulheres diagnosticadas com câncer de mama em um ensaio clínico nos Estados Unidos, entre 1995 e 2000. Ao analisar a sobrevida em um período médio de 7,3 anos, identificou-se que mulheres com diabetes apresentam maior risco de mortalidade (HR=2,50; IC 95% 1,42-4,39), assim como mulheres que apresentavam escore de comorbidade aferido pela escala de Charlson igual ou maior que 3 (HR=2,09, IC 95% 1,32-3,29).

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado por Patnaik et al (2011) nos Estados Unidos, no período entre 1992 a 2000, com 64.034 pacientes diagnosticadas

com câncer de mama. Foram incluídas neste estudo somente mulheres com idade superior a 66 anos, sendo a média de idade correspondente a 75 anos. Os dados foram coletados no *The Surveillance, Epidemiology and End Results - Medicare (SEER)*, por meio do qual foram também identificadas informações relacionadas à presença de comorbidades anteriores ao diagnóstico de câncer. A escala de comorbidade de Charlson foi utilizada para coleta de dados. Além da avaliação por escore, foi realizada análise individual das comorbidades. A análise ajustada por idade indicou risco elevado de morte em pacientes em 5 anos com escore maior ou igual a 3 (HR=3,24; IC 95% 3,11-3,38). Pacientes com infarto do miocárdio apresentaram risco 2,14 vezes maior de óbito em um período de 5 anos após o diagnóstico ($p < 0,001$).

Kaur et al (2012) analisaram a mortalidade de mulheres idosas, diagnosticadas entre 1994 e 2007, e tratadas de acordo com o tratamento padrão para câncer de mama em uma coorte retrospectiva de 5.235 participantes, nos Estados Unidos. As pacientes com 70 anos ou mais foram diagnosticadas mais frequentemente nos estadiamentos I e II (92%), apresentavam tumores com tamanho menor ou igual a 2 cm em 75% dos casos e linfonodo sentinela negativo em 74% dos casos. A chance de mulheres idosas serem submetidas à cirurgia conservadora em casos de carcinoma invasivo quando comparadas às mulheres com idade inferior a 40 anos foi maior (OR=1,1, IC 95% 0,8-1,5).

No Reino Unido foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar disparidades no tratamento cirúrgico de pacientes idosas e sua relação com as comorbidades. Os dados foram coletados retrospectivamente no Registro de Câncer, incluindo 23.038 mulheres com 65 anos ou mais diagnosticadas com câncer de mama entre 1997 e 2005. Os resultados apontaram que mulheres que apresentaram escore igual a 1 (OR=0,75, IC 95% 0,67-0,84) ou 2 ou mais (OR=0,40, IC 95% 0,34-0,48), de acordo com a escala de

Charlson apresentam menor chance de serem submetidas a tratamento cirúrgico (Lavelle et al, 2012).

Em um estudo desenvolvido por Kartal e colaboradores (2013), entre 2000 e 2006 na Turquia, foi observado que, entre as 1.064 participantes, as mulheres com idade superior a 65 anos que apresentavam pelo menos uma comorbidade tinham risco 2,3 vezes maior de óbito (HR=2,3; IC95% 1,4-4,0), independentemente da idade ao diagnóstico, do grau de diferenciação celular e do estadiamento.

Na Dinamarca foi realizado um estudo de coorte de base populacional com o objetivo de avaliar as alterações no padrão de mortalidade de 9.329 mulheres com câncer de mama e que apresentavam comorbidade, diagnosticadas entre 2000 e 2011. Para análise dos dados, as mulheres foram estratificadas em coortes de acordo com o ano de diagnóstico (2000-2002, 2003-2005, 2006-2008 e 2009-2011). Ao avaliar a sobrevida em 5 anos de mulheres com idade igual ou superior a 75 anos observou-se que, em todo o período analisado, esta foi igual ou inferior a 50%. Em relação ao impacto da comorbidade na sobrevida, os resultados indicaram que mulheres com escore igual ou maior do que 3na Escala de Comorbidade de Charlson apresentaram redução importante na sobrevida em 5 anos ($p < 0,05$) e mortalidade relevante no primeiro ano para aquelas da coorte de 2009-2011 (HR=5,7; IC 95% 3,6-9,2). Os autores apontam que a comorbidade é um preditor forte e importante para a sobrevida em câncer de mama (Ording et al, 2013a).

Dialla e colaboradores (2014) identificaram que mulheres com idade superior a 74 anos apresentavam maior frequência de comorbidades, tumores diagnosticados em estadiamentos avançados, receptores hormonais (estrogênio e progesterona) positivos e HER-2 negativos, quando comparadas às demais faixas etárias (menor de 50 anos e 50-74 anos) na França. Além destas características, observou-se que a realização de

cirurgia conservadora associada à terapia adjuvante foi menor no grupo das mais idosas (34,6%), em comparação com as faixas etárias menor de 50 anos e 50-74 anos, com percentuais de 59,9% e 65,7%, respectivamente. Enquanto nas demais faixas etárias a ausência de tratamento correspondeu, no máximo, a 0,3%, entre as mulheres mais idosas este percentual foi de 3,4%. Ao analisar a sobrevida destas 4.305 mulheres, os autores encontraram um excesso de risco de mortalidade em relação à presença de comorbidades que apresentava um incremento de acordo com a faixa etária, correspondendo a 1,73 (IC 95% 0,86-3,47) para as mulheres com idade inferior a 50 anos, a 1,85 (IC 95% 1,13-3,02) para as mulheres entre 50 e 74 anos e a 3,23 (IC 95% 1,26-8,31) para aquelas com idade superior a 74 anos.

Em estudo realizado na China entre 2002 e 2006, com 866 mulheres com idade superior a 60 anos, identificaram-se diferenças importantes na prescrição de tratamento adjuvante. Entre outras relações, foi avaliada neste estudo a chance das mulheres realizarem tratamento adjuvante quando havia indicação. Utilizando como categoria de referência as mulheres com 75 anos ou mais, identificou-se que as mulheres com 60-64 anos possuíam 34,2 vezes mais chance de se submeter a quimioterapia enquanto participantes na faixa etária entre 70 e 74 anos apresentavam 3,7 vezes mais chance ($p < 0,05$). Ao avaliar todas as pacientes, observou-se que as que não apresentavam comorbidades apresentavam chance 2,5 vezes maior de serem submetidas a tratamento quimioterápico (Ma et al, 2009).

Hancke et al (2010) avaliaram os padrões de tratamento prescritos para 1922 mulheres com 50 anos ou mais diagnosticadas com câncer de mama na Alemanha, entre 1992 e 2005. Ao comparar o tratamento recomendado pelo consenso nacional com o tratamento prescrito, identificou-se uma diferença importante nos padrões analisados. Ao avaliar o tratamento cirúrgico na faixa etária entre 75-79 anos, constatou-se que

entre as mulheres que apresentavam indicação de mastectomia, 42% não a realizaram. Ao avaliar o tratamento adjuvante recomendado, identificou-se que 60% daquelas com 80 anos ou mais não realizaram radioterapia, embora houvesse indicação. Nos grupos de 75-79 e 80 anos ou mais, observou-se que 77% e 98%, respectivamente, não realizaram tratamento quimioterápico quando havia indicação. Ao analisar a sobrevida livre de doença associada a não adesão ao tratamento padrão (ajustada por comorbidade), observou-se um risco maior de não realização de radioterapia em idosas com 70 anos ou mais (HR=2,14; IC 95% 1,53-3,01).

O'Connor e colaboradores (2012) analisaram os fatores que afetavam a realização de quimioterapia em idosas, no período entre 1997 e 2010, e a sobrevida em 5 anos. Foram avaliadas 204 mulheres com idade igual ou superior a 65 anos que receberam tratamento quimioterápico em um instituto de câncer. Foi observado que a idade estava relacionada com a redução da dose ($p < 0,03$) e com a incompletude do tratamento (HR=4,43; IC 95% 1,55-12,69). Os autores identificaram uma melhor sobrevida entre as mulheres que tiveram uma redução de até 15% da dose de quimioterápico ($p = 0,0154$) e as que realizaram o tratamento completo ($p = 0,047$).

Nas buscas realizadas nas bases de dados bibliográficos, não foram encontrados estudos latino-americanos e brasileiros que abordassem este tema.

2.2. Instrumentos para avaliação de comorbidade

Os instrumentos mais frequentemente utilizados para avaliação de comorbidade são a escala de Charlson (Charlson et al, 1987; Charlson et al, 1994) e a *Cumulative Illness Rating Scale- Geriatric* (CIRS-G) (Miller et al, 1992; Extermann, 2000b).

A escala de Charlson foi desenvolvida com o objetivo de adotar uma metodologia para classificar as comorbidades e avaliar seu impacto na mortalidade de

pacientes em estudos longitudinais (Charlson et al, 1987). Este instrumento avalia 19 condições clínicas, com uma pontuação de 0 a 6 em cada item, e um escore máximo de 34. São analisados a gravidade e o número de comorbidades. Em estudo realizado em uma coorte de 559 pacientes com doenças crônicas, os autores identificaram que a gravidade da comorbidade apresentava impacto na sobrevida em 10 anos dos participantes ($p < 0,0001$) (Charlson et al, 1987).

Na Dinamarca foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar a sobrevida de 1 e 5 anos de mulheres idosas diagnosticadas com câncer de mama e com comorbidades e comparar com outras que não apresentavam o tumor. Os autores utilizaram dados do Registro do Serviço de Saúde para selecionar as 47.904 mulheres entre 45 e 85 anos diagnosticadas com câncer de mama no período entre 1994 e 2008. As 237.938 mulheres entre 45 e 85 anos que não apresentavam câncer de mama no mesmo período (1994-2008) foram selecionadas no Sistema de Registro Civil. As comorbidades foram avaliadas pela Escala de Charlson e os resultados foram estratificados de acordo com a pontuação obtida na escala: 0, 1, 2-3 e ≥ 4 . No primeiro ano, a taxa de mortalidade observada entre as mulheres com câncer de mama com escore de comorbidades ≥ 4 correspondeu a 29 mortes por 1.000 pessoas-ano. Na avaliação da sobrevida entre 1 e 5 anos, as mulheres com câncer de mama que apresentavam escore equivalente a 2-3 na escala de Charlson tiveram risco 50% maior de morrer (HR=1,5; IC 95% 1,4-1,6) (Ording et al, 2013b).

Braithwaite et al (2012) avaliaram o impacto das comorbidades na sobrevida de 2.272 mulheres diagnosticadas com câncer de mama entre 1997 e 2000, nos Estados Unidos. A escala de Charlson foi utilizada para avaliação de comorbidades e os resultados foram classificados em escore igual a 0, igual a 1 ou ≥ 2 . Os resultados desse estudo evidenciaram que mulheres de faixas etárias superiores a 65 anos apresentam

escores de comorbidades mais altos. Ao avaliar a sobrevida global, os autores identificaram um risco 49% maior de óbito entre as mulheres que apresentavam comorbidades (HR=1,32; IC 95% 1,13-1,54). Ao analisar por escore obtido na escala de Charlson, observaram que esse risco correspondia a 72% nas mulheres com pontuação ≥ 2 (HR=1,72; IC 95% 1,27-2,32).

A *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric* (CIRS-G) classifica as comorbidades de acordo com o sistema orgânico afetado e avalia a gravidade deste comprometimento para cada um deles. O escore de gravidade pode variar de 0 (não afetado) a 4 (extremamente grave) em cada sistema orgânico (Extermann, 2000b). A escala é resultante de uma adaptação da escala CIRS (Linn et al, 1968) realizada por Miller et al (1992) para avaliação de comorbidade em idosos. Foram incluídos itens para compor um escore que permitisse uma avaliação global como: total de categorias avaliadas, especificação do número de categorias que receberam pontuação 3 e 4 (apontando a gravidade), soma da pontuação e a gravidade total da escala.

Nabhan et al (2011) realizaram um estudo para avaliar os fatores prognósticos e seu impacto na sobrevida em 303 idosos com linfoma com 80 anos e mais nos Estados Unidos, no período entre 1999 e 2009. Para avaliação de comorbidade foi utilizada a CIRS-G, que apontou a demência (26%) e a osteoporose (23%), como as comorbidades mais prevalentes nessa população. Ao avaliar a sobrevida global, os autores identificaram que ter qualquer sistema afetado com o grau 4 de gravidade aumenta o risco de óbito entre os idosos (HR=1,99; IC 95% 1,24-3,19).

Firat et al (2006) avaliaram 102 pacientes nos Estados Unidos com o objetivo de identificar a influência da idade e das comorbidades na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão, entre 1994 e 2002. Os resultados indicaram que participantes com 70 anos ou mais ($p < 0,05$) e que apresentavam alguma comorbidade com gravidade grau 4

($p < 0,001$) na escala CIRS-G apresentavam sobrevida menor em relação aos demais. A análise ajustada apontou que o risco de óbito em pacientes com comorbidade grave (grau 4) é 1,8 vezes maior (IC 95% 1,1-2,8).

A escala de Charlson e a CIRS-G são os instrumentos mais utilizados em estudos para avaliação de comorbidade em pacientes com câncer, entretanto, elas se aproximam da avaliação de forma diversa (Extermann, 2000b). A CIRS-G apresenta um modelo de avaliação baseado no comprometimento de sistemas e órgãos, tornando a avaliação mais abrangente e contemplando um maior número de comorbidades, enquanto a escala de Charlson limita-se à avaliação de comorbidades específicas, tendo sido desenvolvida com base no risco relativo de morte por essas doenças em pacientes hospitalizados (Charlson et al, 1987; Charlson et al, 1994). Cabe ressaltar, por exemplo, que o mais alto valor de ponderação dessa escala é atribuído à AIDS que, na época de sua elaboração, tinha um grande impacto no prognóstico dos pacientes. Por ser uma escala mais abrangente, a CIRS-G possibilita identificar morbidades como hipertensão arterial, artrose, catarata, glaucoma, entre outras, condições comuns entre pacientes idosos e que não são contempladas na escala de Charlson. Nesse sentido, são esperadas diferenças quantitativas e qualitativas entre elas, quando da avaliação de um mesmo grupo de pacientes.

3.Justificativa

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia de maior incidência em mulheres, com impacto relevante na mortalidade e na morbidade. O câncer de mama é mais frequente em mulheres após os 50 anos, uma vez que o desenvolvimento desta neoplasia tem relação importante com as alterações hormonais características da pós-menopausa e com o processo de envelhecimento. Diferenças importantes na magnitude da mortalidade têm sido observadas entre mulheres jovens e mais velhas.

Estudos apontam que o padrão de desenvolvimento desta neoplasia em idosas é menos agressivo por estar relacionado ao processo de envelhecimento. No entanto, apesar do câncer de mama ter, em geral, características mais indolente em idosas, observa-se que estas apresentam maior mortalidade quando comparadas a mulheres jovens. Essa discrepância pode estar relacionada a fatores como o estado de saúde global da paciente, à presença de comorbidade, à prescrição de tratamentos menos agressivos em mulheres idosas ou, até, à interrupção do tratamento prescrito.

Sabe-se que o tratamento oncológico curativo inclui modalidades de tratamento local e sistêmico. Para prescrição destes tratamentos, em especial a quimioterapia, diversos fatores precisam ser analisados de forma que estes, ao serem aplicados, ofereçam menor risco de complicações ou de efeitos adversos para as pacientes. No entanto, a presença de comorbidade pode aumentar a magnitude destes efeitos/complicações ou até mesmo impedir a sua realização completa.

Embora os fatores relacionados ao tratamento de populações idosas com câncer sejam objeto de investigação em diversos países, não é de nosso conhecimento estudos que avaliem o perfil clínico-epidemiológico de mulheres idosas com câncer de mama no Brasil e, particularmente, analisem de que forma a comorbidade por elas apresentadas

podem interferir na prescrição e/ou na realização do tratamento oncológico e na sobrevida.

Dessa forma, este estudo poderá contribuir para o avanço do conhecimento científico sobre o papel da comorbidade no tratamento e prognóstico de mulheres com câncer de mama.

4.Objetivos

➤ Objetivos Gerais

- 1.Descrever o padrão de mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, no período 1996-2011.
2. Avaliar a comorbidade como fator associado à sobrevida global, à sobrevida livre de doença e à realização de tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama que receberam tratamento em um hospital de referência no Rio de Janeiro, no período de janeiro a dezembro de 2008.

➤ Objetivos específicos

1. Analisar a magnitude e a tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama no período 1996-201, em dois estratos de idade: menor de 60 anos e 60 anos ou mais, nas diferentes regiões do estado do Rio de Janeiro.
2. Determinar a prevalência de comorbidade ao diagnóstico de câncer de mama em mulheres com 50 anos ou mais de idade tratadas em hospital de referência no Rio de Janeiro, entre janeiro e dezembro de 2008;
3. Estimar a sobrevida global para câncer de mama e a sobrevida livre de doença em cinco anos e os fatores associados na referida população de estudo;
4. Analisar os fatores associados à realização completa de quimioterapia em mulheres de 50 ou mais anos de idade com câncer de mama tratadas em hospital de referência do Rio de Janeiro entre janeiro e dezembro de 2008 e que receberam prescrição de esquema quimioterápico curativo após cirurgia.

5. Metodologia

O conjunto de artigos que compõe esta tese constitui um recorte do projeto de pesquisa “Comorbidades e prognóstico em mulheres com câncer de mama”, desenvolvido por pesquisadores da Escola Nacional de Saúde Pública e do Instituto Nacional de Câncer.

Esta tese foi estruturada sob a forma de três artigos científicos, contemplando os objetivos gerais e específicos propostos:

1) Tendência da mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1996-2011 (Objetivo geral 1, objetivo específico 1).

2) Fatores associados à sobrevida global e à sobrevida livre de doença em uma coorte de mulheres de 50 anos ou mais com câncer de mama (Objetivo geral 2, objetivos específicos 2 e 3).

3) Fatores associados à modificação ou interrupção de tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama (Objetivo geral 2, objetivo específico 4).

O artigo 1 foi desenvolvido com o objetivo de descrever o padrão de mortalidade de mulheres com câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. A ideia para o desenvolvimento deste trabalho foi identificar o perfil de mortalidade das mulheres com câncer de mama, considerando-se dois estratos etários: menor de 60 anos e com 60 anos ou mais. Este ponto de corte foi adotado, pois o critério para classificação de população idosa no Brasil tem como base a idade cronológica de 60 anos ou mais. Além disso, optou-se por realizar esta análise nas diferentes regiões do Estado do Rio de Janeiro, pois a população que seria analisada nos demais estudos propostos nesta tese é proveniente dessas regiões do estado. As informações para este estudo de série histórica foram obtidas no Sistema de Informação Sobre Mortalidade – SIM/DATASUS, considerando os óbitos com causa básica câncer de mama (CID 10 C50), ocorridos entre

1996 e 2011. As análises de tendência foram realizadas pelo programa Joinpoint (versão 4.0.4), que utiliza a regressão de Poisson para determinar segmentos necessários para explicar a relação entre as variáveis de estudo, e pela regressão polinomial, utilizando modelos de primeiro, segundo e terceiro grau, considerando como critérios de escolha do melhor modelo, o nível de significância estatística, a análise dos resíduos e o valor de R².

Para o desenvolvimento dos artigos 2 e 3 foi realizado um estudo longitudinal com uma coorte retrospectiva de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e matriculadas no Instituto Nacional de Câncer (HC III-INCA) para tratamento, entre janeiro e dezembro de 2008.

Foram elegíveis para o estudo mulheres com 50 anos ou mais de idade, sem história de câncer de mama prévio, diagnosticadas com estadiamento I-III, submetidas a tratamento cirúrgico curativo. Foram considerados como critérios de exclusão: mulheres com indicação de tratamento neoadjuvante, diagnosticadas com câncer de mama bilateral sincrônico ou que não realizaram todas as etapas do tratamento no Instituto Nacional de Câncer. Para o artigo 3, foram elegíveis as mulheres que atendiam aos critérios anteriormente propostos e que realizaram de quimioterapia curativa após a cirurgia (adjuvante) para tratamento do câncer de mama.

Em 2008, 1.641 mulheres com câncer de mama foram matriculadas no Hospital do Câncer 3. Excluindo-se as mulheres com estadiamento IV ao diagnóstico e as que fizeram quimioterapia adjuvante, a população final para o estudo foi de 831 mulheres. Com base neste número de participantes, foi calculada uma amostra para o desenvolvimento desse projeto, considerando prevalência de comorbidade de 20,9%, *Hazard Ratio* (HR) =1,5 e nível de significância de 5%. O N final calculado segundo parâmetros de Lwanga & Lemeshow (1991), correspondeu a 464 mulheres, sendo 196

mulheres na faixa etária entre 50-59 anos, 135 entre 60 e 69 anos, 98 mulheres na faixa etária entre 70 e 79 anos e 35 com 80 anos ou mais. Procedeu-se a seleção das participantes por meio de amostra aleatória dentro de cada estrato de idade. Na etapa de análise dos prontuários, à medida que uma participante não preenchia os critérios de inclusão, dava-se prosseguimento a análise do prontuário seguinte que constava na amostra aleatória.

Os dados utilizados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos, realizada por auxiliares de pesquisa treinados e padronizados quanto aos procedimentos de coleta, com base em instrumento elaborado especificamente para essa finalidade. Para avaliar a qualidade dos dados coletados, 10% dos prontuários foram revisados e todos os laudos histopatológicos foram analisados para confirmação do diagnóstico e do estadiamento.

Foram consideradas as seguintes variáveis:

➤ Variável independente:

• **Comorbidade:** para avaliação da comorbidade foram utilizados dois instrumentos:

- ***Escala de Charlson:*** instrumento composto por 19 itens, com escores apresentando variações de 0 a 30 pontos. As mulheres foram classificadas em duas categorias, considerando a pontuação obtida: sem comorbidade (0 ponto) e com comorbidade (≥ 1 ponto). Foram descritas as prevalências das comorbidades que compõem esta escala.
- ***CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale- Geriatrics):*** esta escala foi adaptada e validada para utilização em idosos e avalia a comorbidade de acordo com órgãos e sistemas (Linn et al, 1968; Miller et al; 1992). A medida-resumo utilizada teve como base a gravidade observada nos

órgãos e sistemas: sem comorbidade grave (ausência de pontuação 3 ou 4) e com comorbidade grave (pontuação 3e/ou 4).

➤ Desfechos:

- **Óbito:** foi avaliada a data do óbito, motivo descrito em prontuário (câncer avançado, causas externas ou devido a outras doenças não relacionadas ao câncer). Todos os óbitos foram confirmados pelo registro no prontuário e/ou cópia da certidão anexada.
- **Recidiva e/ou metástase:** foi avaliada se a paciente apresentou recidivada doença e/ou metástase da doença e a data de diagnóstico, com confirmação por meio de exames laboratoriais e de imagem.
- **Realização do tratamento prescrito:** classificado em completo, incompleto e/ou alterado; motivo de não realização (evolução de doença, óbito, comorbidade, complicação do tratamento oncológico).

➤ Co-variáveis:

- **Variáveis sociodemográficas:** idade (calculada com base na data de nascimento informada na primeira consulta), estado marital (casada, vive com companheiro, divorciada, viúva, solteira); escolaridade (analfabeta, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, superior incompleto, superior completo); raça (branca, amarela, parda, indígena, preta, outros);
- **Variáveis de hábitos de vida:** tabagismo (não fumantes; fumantes ativos e ex-fumantes); e etilismo (todos os dias, socialmente, 3 a 4 vezes por semana, nos fins de semana, raramente, ex-etilista, nunca);

- **Variáveis clínicas:** estado menopausal (pré-menopausal e pós-menopausal); índice de massa corpórea– IMC (mensurado de forma padronizada antes do início do tratamento).
- **Variáveis clínicas relativas ao diagnóstico do câncer:** tipo histológico; tamanho do tumor; estadiamento clínico e histopatológico e receptores hormonais (estrogênio, progesterona e HER2).
- **Variáveis clínicas relacionadas ao tratamento:** modalidades terapêuticas as quais a paciente se submeteu (quimioterapia, radioterapia, cirurgia, hormonioterapia). Para fins de análise da quimioterapia, foram registradas as informações sobre o regime de tratamento, número de ciclos realizados, data de realização do mesmo e fatores relacionados à sua realização completa ou incompleta/alterada.

Aspectos Éticos

Este projeto foi desenvolvido seguindo as normas estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em pesquisa.

O projeto base foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer em fevereiro de 2014 (CAAE: 24635313.9.0000.5274) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca em junho de 2014 (CAAE: 24595214.3.0000.5240).

Artigo1

Tendência da mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, 1996-2011

Daniele Bittencourt Ferreira¹

Inês Echenique Mattos¹

¹Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

Ciência & Saúde Coletiva, 20(3):895-903,2015.

Resumo

Realizou-se estudo descritivo de série temporal com o objetivo de analisar as taxas de mortalidade por câncer de mama em dois estratos de idade (< 60 anos e ≥ 60 anos), em áreas do estado do Rio de Janeiro (interior, região metropolitana, capital e estado). A fonte de dados foi o Sistema de Informações sobre Mortalidade. Foram analisadas taxas de mortalidade por quadriênios, entre 1996-2011, e as razões de taxas entre os dois grupos etários em cada área. A tendência das taxas anuais de mortalidade foi analisada com o programa Joinpoint e modelos de regressão polinomiais. Foram observadas razões de taxas 7 a 8 vezes maiores nas mulheres de 60 anos ou mais. As análises pelo Joinpoint indicaram declínio linear das taxas de mortalidade no estado e na capital do conjunto da população e das mulheres com 60 anos e mais nas mesmas áreas. Os modelos de regressão polinomial possibilitaram observar períodos de incremento e decréscimo das taxas e tendência à estabilidade no final do período. Apesar da tendência de declínio, a magnitude da mortalidade por câncer de mama é ainda elevada entre mulheres com 60 anos e mais de idade, sendo importante investigar os fatores a ela relacionados neste grupo populacional.

Palavras-chave: Mortalidade, Neoplasias da mama, Idoso.

Abstract

A descriptive time series study was conducted in order to analyze the mortality rates for breast cancer in two age brackets (< 60 years and ≥ 60 years), in areas of the state of Rio de Janeiro (inland, metropolitan area, capital and state). The data source was the Mortality Information System. Mortality rates were analyzed for four-year periods, between 1996 and 2011, and the ratios between the incidences for the two age brackets in each area. The trend in annual mortality rates was analyzed with the Joinpoint program and polynomial regression models. The ratios between the incidences observed were 7-8 times higher in women aged 60 years or older. Joinpoint analyses indicated a linear decline in mortality rates in the state and the capital for the whole population and for women aged 60 and over in the same areas. The polynomial regression models allowed the observation of periods of increasing and decreasing rates and a tendency to stabilization at the end of the period. Despite the declining trend, the magnitude of mortality from breast cancer is still high among women aged 60 and older, and it is important to investigate associated factors in this population group.

Key words: Mortality, Breast neoplasms, Elderly.

Introdução

O câncer de mama merece especial atenção entre as neoplasias, destacando-se como a segunda localização mais frequente em mulheres em todo o mundo e a primeira em mulheres ocidentais¹. Segundo estimativas do GLOBOCAN, o câncer de mama é responsável por 25% dos 14,1 milhões de novos casos de câncer no mundo². No Brasil, estima-se que 57.120 novos casos de câncer de mama serão diagnosticados em 2014³.

O Rio de Janeiro não dispõe de Registro de Câncer de Base Populacional. Entre as capitais brasileiras que dispõe desse Registro, Porto Alegre (2000-2004), Belo Horizonte (2000-2003) e São Paulo (2001-2005) apresentaram as taxas de incidência de câncer de mama de maior magnitude observadas no Brasil, correspondendo a 91,79, 72,67 e 70,10/100.000 mulheres, respectivamente⁴.

Alguns autores têm afirmado que a biologia do desenvolvimento do câncer de mama depende da idade, uma vez que sua incidência é mais elevada em mulheres na pós-menopausa e está relacionada ao processo de envelhecimento^{5,6}. O longo período de exposição a agentes carcinógenos, a diminuição da capacidade de reparação de danos no DNA celular, as alterações no epitélio mamário e o longo período de latência do câncer poderiam explicar a maior frequência desta neoplasia em mulheres com 50 anos ou mais de idade⁶⁻⁸. Por outro lado, quando diagnosticado em mulheres mais jovens, o câncer de mama costuma apresentar aspectos biológicos mais agressivos^{7,9}.

Existem diferenças importantes na magnitude da mortalidade entre mulheres jovens e mais velhas. Alguns estudos indicam, por exemplo, que mulheres diagnosticadas após os 65 anos apresentam uma diminuição importante da sobrevida quando comparadas às mais jovens^{10,11}. Importante ressaltar que, de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, em países desenvolvidos

são considerados idosos os indivíduos com 65 anos ou mais, enquanto nos países em desenvolvimento, como o Brasil, idosos são os indivíduos com 60 anos ou mais¹².

Outros fatores também podem ocasionar diferenças na distribuição da mortalidade. Estudos realizados no Brasil¹³⁻¹⁵ indicam diferenças entre as taxas de mortalidade por câncer de capitais e cidades do interior, até mesmo em comparações dentro do mesmo estado. Parte dessas diferenças pode estar associada ao acesso aos serviços de saúde para o diagnóstico precoce e assistência oncológica adequada, o que proporcionaria um melhor prognóstico. Nesse sentido, um estudo exploratório realizado em São Paulo, com 98 mulheres idosas frequentadoras de Centros de Convivência da Terceira Idade, com o objetivo de verificar o seu conhecimento sobre câncer de mama e mamografia indicou que 45% não conheciam esse exame e que cerca de 22% delas nunca o realizaram¹⁶.

Sendo assim, este estudo teve como objetivo analisar o comportamento das taxas de mortalidade por câncer de mama no período 1996-2011 em dois estratos de idade (menor de 60 anos e 60 anos ou mais), nas diferentes regiões do estado do Rio de Janeiro.

Métodos

Realizou-se um estudo de série histórica para analisar a tendência de mortalidade por câncer de mama em mulheres do estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2011.

Foram selecionados todos os óbitos registrados no Sistema de Informação Sobre Mortalidade – SIM/DATASUS que tiveram como causa básica o câncer de mama (CID 10 C50), ocorridos no período de estudo em mulheres residentes no estado do Rio de Janeiro¹⁷. As informações sobre a população feminina residente no estado foram

obtidas também no DATASUS e tem como base os censos demográficos de 1990, 2000 e 2010 e estimativas populacionais para os anos intercensitários do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹⁸.

Todas as análises foram efetuadas para dois estratos de idade (menores de 60 anos e idade igual ou superior a 60 anos) e para todo o estado, para a capital, região metropolitana e interior do estado. Esse ponto de corte foi adotado com base nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde para definição de indivíduos idosos em países em desenvolvimento¹³.

Na análise da capital, se considerou somente os óbitos de residentes da cidade do Rio de Janeiro. Na região metropolitana, foram incluídos os óbitos de residentes em 17 municípios: Duque de Caxias, Itaguaí, Mangaratiba, Nilópolis, Nova Iguaçu, São Gonçalo, Itaboraí, Magé, Maricá, Niterói, Paracambi, Petrópolis, São João de Meriti, Japeri, Queimados, Belford Roxo, Guapimirim. Os demais 74 municípios do estado foram considerados como interior.

Calculou-se as taxas médias de mortalidade por câncer de mama na população feminina para os quadriênios 1996-1999, 2000-2003, 2004-2007 e 2008-2011, por faixa etária e regiões do estado do Rio de Janeiro. Avaliou-se as razões de taxa entre as duas faixas etárias ao longo do período de estudo.

Para possibilitar as análises de tendência, foram calculadas taxas anuais de mortalidade, que foram consideradas como variáveis dependentes (y), sendo os anos do período de estudo as variáveis independentes (x).

Inicialmente, procedeu-se à análise de tendência com o programa Joinpoint, versão 4.0.4 (*Surveillance Research, National Cancer Institute, USA*), fornecido pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, com acesso gratuito (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>). Este programa estima a variação anual

percentual (APC) de uma regressão linear segmentada (*jointpoint regression*) e identifica pontos de inflexão. Cada ponto de inflexão reflete as alterações no incremento ou no declínio das taxas de mortalidade. A regressão de Poisson é utilizada para determinar o número de segmentos necessários para explicar adequadamente a relação entre duas variáveis. Para escolha dos modelos foram considerados os pontos de alteração da tendência que apresentavam nível de significância estatística de 5%.

Na análise de regressão polinomial foram testados os modelos de primeiro, segundo e terceiro graus. Na realização dessas análises, a variável ano foi centralizada para evitar colinearidade dos dados. Como critérios de escolha do melhor modelo, considerou-se o nível de significância estatística, a análise dos resíduos e o valor de R^2 . O software SPSS versão 21 foi utilizado para essa análise.

Resultados

Os resultados obtidos na avaliação da série histórica de mortalidade por câncer de mama do estado do Rio de Janeiro, entre 1996 e 2011, indicam discrepâncias entre os padrões observados para as mulheres idosas e para as mais jovens e entre as diferentes localidades avaliadas.

Na tabela 1 são apresentadas as taxas médias de mortalidade por quadriênios para a série histórica de 1996- 2011. A menor taxa de mortalidade foi observada no interior, entre 2000-2003 (12,21/100.000 mulheres), enquanto a taxa mais alta foi registrada na capital (20,58/100.000 mulheres) no quadriênio 1996-1999. Na análise estratificada por faixa etária é possível observar a grande magnitude da mortalidade em mulheres de 60 anos ou mais em relação às mais jovens, ao longo do todo o período de estudo. As taxas de mortalidade mais elevadas foram observadas na capital, no quadriênio 1996-1999, para os dois grupos etários analisados (98,33 e 10,97/100.000

mulheres, respectivamente, para as faixas etárias 60 anos ou mais e menor de 60 anos). No interior foram registradas as menores taxas de mortalidade do período de estudo, para os dois grupos etários. Ao se analisar as razões de taxas, é possível verificar que as mulheres de 60 anos ou mais apresentaram taxas cerca de 7 a 8 vezes maiores do que aquelas das menores de 60 anos e que esses valores entre os grupos etários mantiveram-se relativamente estáveis nas áreas avaliadas durante o período de estudo.

Na tabela 2, pode ser observada a variação percentual (APC) das taxas de mortalidade no período de estudo, segundo a análise efetuada por meio do programa Joinpoint. Esses modelos não apresentaram inflexão no período de estudo e apontaram para uma redução nas taxas de mortalidade do estado e da capital. As análises efetuadas para a região metropolitana e para o interior não apresentaram significância estatística. Quanto aos resultados observados para os dois estratos de faixa etária analisados, foi possível identificar uma redução nas taxas de mortalidade das mulheres com idade inferior a 60 anos na capital no período entre 1996-2011 (APC=-0,7; IC 95% -1,5 a -0,1). Para as mulheres com 60 anos ou mais de idade, observou-se tendência de declínio com significância estatística no estado (APC= -0,7; IC95% -1,3 a -0,2) e na capital (APC= -1,2; IC95% -1,9 a -0,5).

Na análise de regressão por modelos polinomiais (Figura 1), o modelo de terceiro grau foi aquele que melhor se adequou à distribuição das taxas de mortalidade ao longo do período de estudo no estado e no interior, possibilitando visualizar o incremento dessas taxas no início do período, seu declínio posterior e uma tendência de estabilidade no final. Na capital, o melhor modelo foi aquele que mostrou tendência linear decrescente, similar ao que havia sido observado na análise pelo Joinpoint. Não se encontrou nenhum modelo polinomial estatisticamente significativo para a região metropolitana.

Em relação às faixas etárias analisadas, os modelos polinomiais de terceiro grau foram os que melhor descreveram a tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama entre as mulheres de 60 ou mais anos de idade, em todas as áreas estudadas. Na Figura 2, pode-se observar incremento dessas taxas no início do período, seu posterior declínio e uma tendência de estabilidade no final. Para as mulheres com menos de 60 anos, só foi possível identificar um modelo com significância estatística para a capital, que mostrou tendência linear de decréscimo das taxas de mortalidade, similar à observada por meio do Joinpoint ($y=10,403 -0,092x$, $R^2=0,257$; $p=0,026$).

Discussão

Os resultados deste estudo evidenciaram uma discreta redução nas taxas de mortalidade para câncer de mama entre a população feminina do estado do Rio de Janeiro, embora este não tenha sido constante ao longo do período de estudo. As taxas de mortalidade para todas as idades indicam que em todos os quadriênios analisados, as taxas da capital apresentaram maior magnitude. Achados semelhantes foram referidos por Fonseca et al¹⁹ e por Silva et al¹⁶, que também observaram elevada mortalidade por esse câncer nas capitais.

Observou-se que em comparação com as taxas de mortalidade por câncer de mama das mulheres menores de 60 anos, as taxas daquelas de 60 anos ou mais apresentaram magnitude relevante. Em todos os quadriênios analisados, as taxas das idosas foram bem mais altas que as das mais jovens, nas diferentes localidades analisadas.

A constatação de uma mortalidade elevada em mulheres mais velhas foi evidenciada em outros locais do país. Basílio e Mattos²⁰, ao avaliar a mortalidade de mulheres idosas nas regiões Sul e Sudeste no período entre 1980 e 2005, observaram a

magnitude elevada das taxas de mortalidade. Martins e colaboradores²¹ avaliaram a tendência de mortalidade no Brasil comparando dois grupos etários: mulheres com idade menor que 50 anos ou com 50 anos e mais, observando aumento da mortalidade nos dois grupos etários. No entanto, a magnitude das taxas nas mulheres com 50 anos ou mais foi bastante elevada em relação às mais jovens. Em estudo realizado no município de São Paulo²² foram avaliadas as tendências de incidência e mortalidade por câncer de mama em mulheres, considerando os efeitos de período, idade e coorte de nascimento. Os resultados indicaram incidência e mortalidade elevadas para o conjunto das mulheres, porém com uma magnitude importante entre as mulheres com 50 anos ou mais quando comparadas às mais jovens.

Nossos achados apontam para uma oscilação das taxas de mortalidade para câncer de mama, com tendência à estabilidade, no período de estudo. Esse resultado é similar ao observado por Fonseca et al¹⁹ que evidenciaram em seu estudo que a mortalidade por câncer de mama nas capitais brasileiras vem apresentando estabilidade. No entanto, outros estudos têm indicado uma elevação dessas taxas. Silva et al¹⁵ identificaram em todas as regiões brasileiras um incremento nas taxas para câncer de mama no período entre 1980 e 2006. Tendência semelhante foi observada por Chatenoud et al²³ que observaram um incremento com significância estatística na mortalidade por câncer de mama no Brasil no período entre 1994-2004 (APC=1,8).

As diferenças de tendência observadas entre capital e interior possivelmente ocorrem de forma similar em outros estados brasileiros. Silva et al¹⁶ analisaram a tendência da mortalidade pelo conjunto das principais localizações neoplásicas nas capitais e nos demais municípios do Brasil entre 1980 e 2006, observando que o câncer de mama apresentou taxas de mortalidade de maior magnitude nas capitais em comparação com os demais municípios. Os autores apontam que a dificuldade no

acesso a serviços de saúde para o diagnóstico e o tratamento do câncer da população que reside no interior poderia ter contribuído para as diferenças observadas.

Pode-se observar que mulheres com idade igual ou maior que 60 anos vêm apresentando redução da mortalidade na capital e no estado do Rio de Janeiro, diferentemente da tendência à estabilidade verificada na região metropolitana e no interior do estado. O declínio das taxas de mortalidade na capital e no estado observado neste estudo na capital e no estado pode ser resultante do maior acesso das mulheres aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Além disso, o Pacto pela Vida²⁴ ajudou no processo de disseminação de informação e educação da Saúde da Mulher, contemplando ações de detecção precoce de câncer de mama e de colo de útero.

Entre os vários fatores que podem estar associados a maior mortalidade por câncer de mama observada entre as mulheres idosas, se destacam as comorbidades. Tem sido demonstrado que as comorbidades podem influenciar na mortalidade das mulheres idosas diagnosticadas com câncer de mama, mesmo sendo essa neoplasia mais indolente neste grupo etário^{12,25,26}. Kartal e colaboradores¹² observaram que as mulheres com idade superior a 65 anos que apresentavam pelo menos uma comorbidade apresentavam um risco 2,3 vezes maior de óbito (HR=2,3; IC95% 1,4-4,0), em comparação com as demais, independentemente da idade ao diagnóstico, do grau de diferenciação celular e do estadiamento. Na Dinamarca foi realizado um estudo de coorte de base populacional com o objetivo de avaliar as alterações no padrão de mortalidade de 9.329 mulheres com câncer de mama, diagnosticadas entre 2000 e 2011, e que apresentavam comorbidades²⁶. Observou-se que a comorbidade é um preditor forte e importante para a sobrevida em câncer de mama. No Brasil pouco se conhece sobre a prevalência de

comorbidades em mulheres idosas com câncer de mama e, até o momento, não foram encontrados estudos que indicassem esta frequência.

Por outro lado, as comorbidades têm sido apontadas como um fator que pode limitar as opções de tratamento do câncer de mama^{25,27}, o que ocasionaria um impacto na mortalidade das mulheres mais velhas, já que essas são mais frequentes nas idades mais avançadas. Estudos têm apontado que o tratamento que seria indicado para essas pacientes, considerando tipo histológico, grau de diferenciação celular e estadiamento, muitas vezes não é prescrito devido a presença de comorbidades e à gravidade dessas²⁸. Hancke et al²⁹ avaliaram os padrões de tratamento prescritos para mulheres idosas diagnosticadas com câncer de mama na Alemanha. Ao analisar a sobrevida livre de doença associada a não adesão ao tratamento padrão, ajustada por comorbidade, os autores observaram risco maior de não realização de radioterapia em idosas com 70 anos ou mais (HR=2,14; IC 95% 1,53-3,01) em comparação com as mais jovens. Em estudo realizado no China, com 910 mulheres com idade superior a 60 anos, observou-se que pacientes sem comorbidade apresentavam 2,5 vezes mais chance de serem submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante em relação àquelas com essa condição³⁰. Não foi possível identificar estudos brasileiros que abordassem essa temática.

No presente estudo optou-se por utilizar duas diferentes abordagens na análise da tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama: a análise pelo Jointpoint e por modelos de regressão polinomiais.

A metodologia de análise pelo Jointpoint tem sido amplamente utilizada na análise de séries temporais e tem como objetivo estimar modificações na tendência de acordo com as variações percentuais médias anuais³¹. Entretanto, uma desvantagem da utilização deste método de análise é a incerteza na estimativa do número dos pontos de

inflexão, que muitas vezes não corresponde à variação real³². Os modelos polinomiais de regressão têm como uma de suas vantagens o alto poder estatístico que apresentam e, embora a multicolinearidade entre os dados possa ser citada como uma desvantagem, ela pode ser evitada por meio da centralização da série histórica, por exemplo, no seu ponto médio³³.

A utilização desses dois modelos possibilitou que a análise da variação percentual anual das taxas fosse complementada pela observação de oscilações discretas, verificadas somente por meio da regressão polinomial. Apesar dos resultados de ambas as análises apresentarem interpretações similares, os modelos polinomiais indicaram que, em algumas situações, o declínio na mortalidade não foi linear, apontando para uma possível estabilidade das taxas de mortalidade por câncer de mama em algumas áreas no final do período de estudo.

Entre as limitações do presente estudo, pode-se destacar a utilização de dados de mortalidade. Sabe-se que os dados de incidência retratam melhor o padrão de distribuição de uma doença. Porém, a não existência de Registro de Base Populacional de Câncer no estado do Rio de Janeiro impossibilita a realização de um estudo de tendência com série histórica de incidência. Por outro lado, a utilização dos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, além de permitir a análise da série histórica, tem ainda como vantagens a sua qualidade e abrangência no estado e o fato de apresentar boa confiabilidade e validade para neoplasia como causa básica de morte^{34,35}. Estudo recente apontou que a completitude de variáveis epidemiológicas no Sistema de Informação sobre Mortalidade tem apresentado melhora em óbitos por câncer de mama³⁶.

Neste estudo observou-se modificação da tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres de 60 anos ou mais de idade, com declínio na capital e na

região metropolitana e incremento no estado e no interior. Entretanto, apesar da tendência de redução da mortalidade observada, a magnitude das taxas neste grupo ainda representa um elevado número de mortes por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. É, portanto, relevante investigar de forma mais aprofundada os determinantes da sobrevivência do câncer de mama neste grupo populacional.

As comorbidades constituem um dos fatores que poderiam estar contribuindo para a mortalidade elevada entre as idosas. As comorbidades e suas relações com a mortalidade em mulheres idosas com câncer de mama vêm sendo bastante analisadas em estudos internacionais, porém ainda constituem um tema pouco explorado em nosso país.

Colaboradores

DB Ferreira e IE Mattos trabalharam na concepção, análise do assunto, revisão da literatura, análises estatísticas, redação e revisão do texto.

Referências

- 1.Lorhisch C, Piccart M. Câncer de mama. In: POLLOCK, R. E. et al. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8 ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006. p.505-536
- 2.Globocan 2012. Breast Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.Acesso em: 14 de junho de 2014.
- 3.Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- 4.Instituto Nacional de Câncer (INCA). Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/>.Acesso em: 20 de setembro 2013.

5. Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1899–905.
6. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66(1): 65–74.
7. Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol* 2002; 3(5): 289 – 297.
8. Balducci L. Epidemiology of cancer and aging. *J Oncol Manag* 2005; 14(2): 47-50.
9. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26(20):3324–30.
10. Lavelle K, Downing A, Thomas J, Lawrence G, Forman D, Oliver SE. Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by comorbidity? *Br J Cancer* 2012; 107(7): 1175–1180.
11. Kartal M, Tezcan S, Canda T. Diagnosis, treatment characteristics, and survival of women with breast cancer aged 65 and above: a hospital-based retrospective study *BMC Womens Health* 2013; 13:34.
12. WHO (2002). Active Ageing – A Policy Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Aging. Madrid, Spain, April, 2002.
13. Zago A, Pereira LAA, Braga ALF, Bousquat A. Mortalidade por câncer de mama em mulheres na Baixada Santista, 1980 a 1999. *Rev Saude Publica* 2005; 39(4):641-5
14. Vasques ALR, Peres MA. Tendência temporal da mortalidade por câncer de colon e reto em Santa Catarina no período entre 1980 a 2006. *Epidemiol Serv Saude* 2012; 19(2): 91-100.
15. Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev Saude Publica* 2011; 45(6): 1009-1018.
16. Glenda Dias dos Santos GD, Chubaci RYS. O conhecimento sobre o câncer de mama e a mamografia das mulheres idosas frequentadoras de centros de convivência em São Paulo (SP, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16(5):2533-40.
17. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> (acessado em 15 de novembro de 2013).
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Brasil. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/default_censo_2000.shtm (acessado em 25 de novembro de 2013).

19. Fonseca LAM, Eluf-Neto J, Filho VW. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3):309-12.
20. Basílio DV, Mattos IE. Câncer em mulheres idosas das regiões Sul e Sudeste do Brasil: Evolução da mortalidade no período 1980-2005. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11(2): 204-214.
21. Martins CA, Guimarães RM, Silva RLPD, Ferreira APS, Gomes FL, Sampaio JRC, Souza MDS, Souza TS, Silva MFR. Evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens: desafios para uma política de atenção oncológica. *Rev Bras Cancerol* 2013; 59(3): 341-349.
22. Lisboa LF. *Tendência da incidência e da mortalidade de câncer de mama feminino no município de São Paulo* [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública da USP; 2009.
23. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(2):79-86.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Coordenação de Apoio à Gestão Descentralizada. Diretrizes operacionais para os pactos pela vida, em defesa do SUS e de gestão / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Coordenação de Apoio à Gestão Descentralizada. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. 72 p
25. Yood MU, Owusu C, Buist DSM, Geiger AM, Field TS, Thwin SS, Lash TL, Prout MN, Wei F, Quinn VP, Frost FJ. Mortality impact of less standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206(1): 66-75.
26. Ording AG, Cronin-Fenton DP, Jacobsen JB, Nørgaard M, Thomsen RW, Christiansen P, Sørgaard M. Comorbidity and survival Danish breast cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013; 5 (Suppl 1): 39-46.
27. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on Comorbidity and Cancer in Older Patients: Approaches to Expand the Knowledge Base. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1147-1151.
28. Hurria A. Embracing the Complexity of Comorbidity. *J Clin Oncol* 2011: 4217-4218.
29. Hancke K, Denking MD, Köning J, Kurzeder C, Wöckel A, Herr D, Blettner M, Kreienberg R. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 2010; 21: 748-753.
30. Ma CD, Zhou Q, Nie XQ, Liu GY, Di GH, Wu J, Lu JS, Yang WT, Chen JY, Shao ZM, Shen KW, Shen ZZ. Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and

clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 258-265.

31. Martinez-Beneito MA, García-Donato G, Salmerón D. Bayesian joinpoint regression model with an unknown number of break-points. *Ann Appl Stat* 2011; 3(5): 2150–2168.

32. Tiwari RC, Cronin KA, Davis W, Feuer EJ, Yu B, Chib S. Bayesian model selection for join point regression with application to age-adjusted cancer rates. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 2005; 54: 919–939.

33. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001; 4(3): 145-52.

34. Queiroz RC, Mattos IE, Monteiro GTR, Koifman S. Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de boca no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saude Publica* 2003; 19(6): 1645-54

35. Nunes J, Koifman R, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no Município de Belém, Pará. *Cad Saude Publica* 2004; 20(5): 1262-8.

36. Felix JD, Zandonade E, Amorim MHC, Castro DS. Avaliação da completude das variáveis epidemiológicas do Sistema de Informação sobre Mortalidade em mulheres com óbitos por câncer de mama na Região Sudeste - Brasil (1998 a 2007). *Ciência & Saúde Coletiva* 2012; 17(4): 945-53.

Tabela 1 – Distribuição das taxas de mortalidade por câncer de mama (por 100.000 mulheres) por quadriênios e razões de taxas no estado do Rio de Janeiro, capital, região metropolitana e interior (1996 - 2011).

Período/local	Todas as idades	60 anos ou mais	Menor de 60 anos	Razão de taxas*
1996-1999				
Estado do Rio de Janeiro	17,70	82,56	9,68	8,52
Capital	20,58	98,33	10,97	8,96
Região metropolitana	16,28	71,02	9,52	7,46
Interior	13,49	58,73	7,90	7,43
2000-2003				
Estado do Rio de Janeiro	16,30	73,80	9,19	8,03
Capital	18,84	86,62	10,47	8,27
Região metropolitana	15,94	68,90	9,39	7,33
Interior	12,21	51,58	7,34	7,02
2004-2007				
Estado do Rio de Janeiro	16,92	77,08	9,49	8,12
Capital	18,71	87,87	10,16	8,64
Região metropolitana	17,48	75,40	10,32	7,30
Interior	14,01	59,99	8,32	7,21
2008-1011				
Estado do Rio de Janeiro	16,20	73,19	9,15	8,00
Capital	17,97	82,61	9,98	8,27
Região metropolitana	17,15	73,52	10,19	7,21
Interior	12,91	57,94	7,34	7,89

*Razão de taxas: 60 anos ou mais/<60 anos.

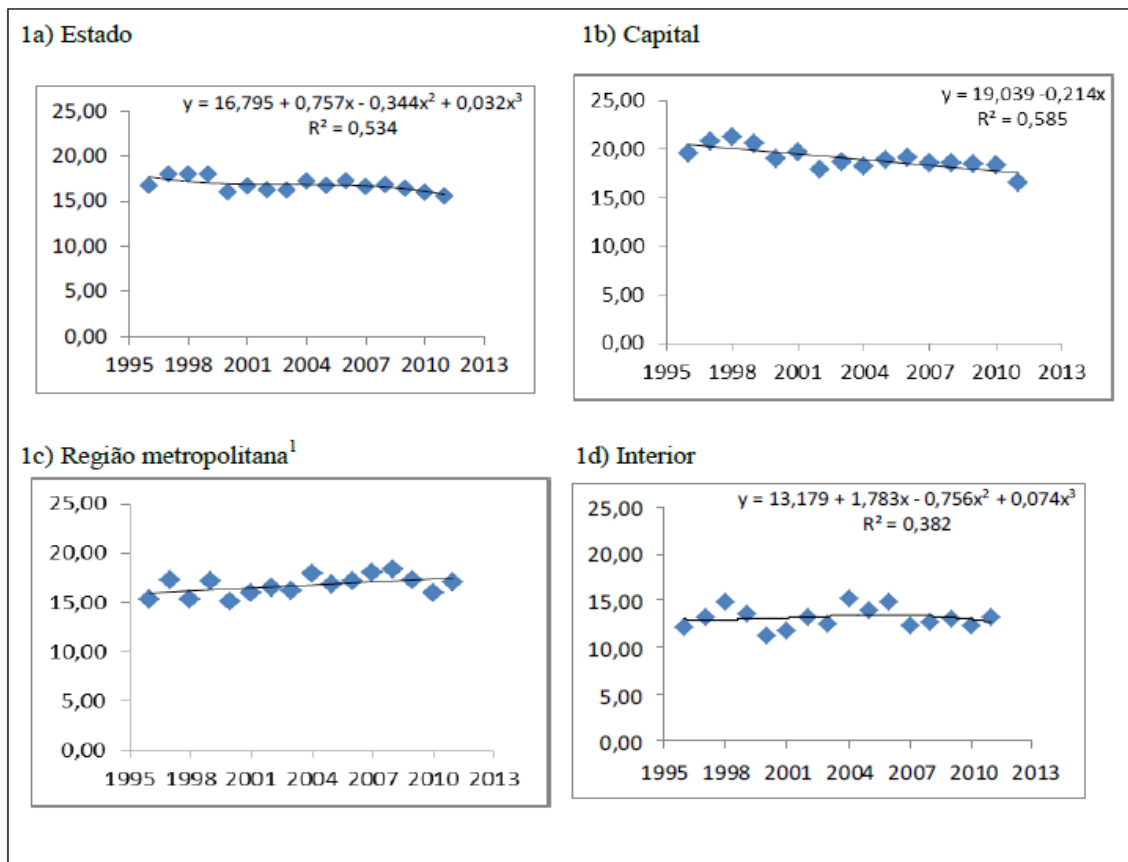
Tabela 2 – Tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro – análise por Joinpoint (1996-2011).

Rio de Janeiro	Período	APC¹	IC 95%
Estado	1996-2011	-0,5*	-1,0 a -0,1
Capital	1996-2011	-1,0*	-1,5 a -0,5
Região Metropolitana	1996-2011	0,6	-0,0 a 1,3
Interior	1996-2011	0,1	-1,0 a 1,1
Faixa etária			
<u>Estado</u>			
Menor de 60 anos	1996-2011	-0,3	-0,8 a 0,1
60 e mais anos	1996-2011	-0,7*	-1,3 a -0,2
<u>Capital</u>			
Menor de 60 anos	1996-2011	-0,7*	-1,5 a -0,1
60 e mais anos	1996-2011	-1,2*	-1,9 a -0,5
<u>Região Metropolitana sem capital</u>			
Menor de 60 anos	1996-2011	0,7	-0,0 a 1,5
60 e mais anos	1996-2011	0,5	-0,4 a 1,4
<u>Interior</u>			
Menor de 60 anos	1996-2011	-0,2	-1,5 a 1,1
60 e mais anos	1996-2011	0,3	-0,7 a 1,4

¹APC: *Average Percentual Change* – Variação Percentual Média.

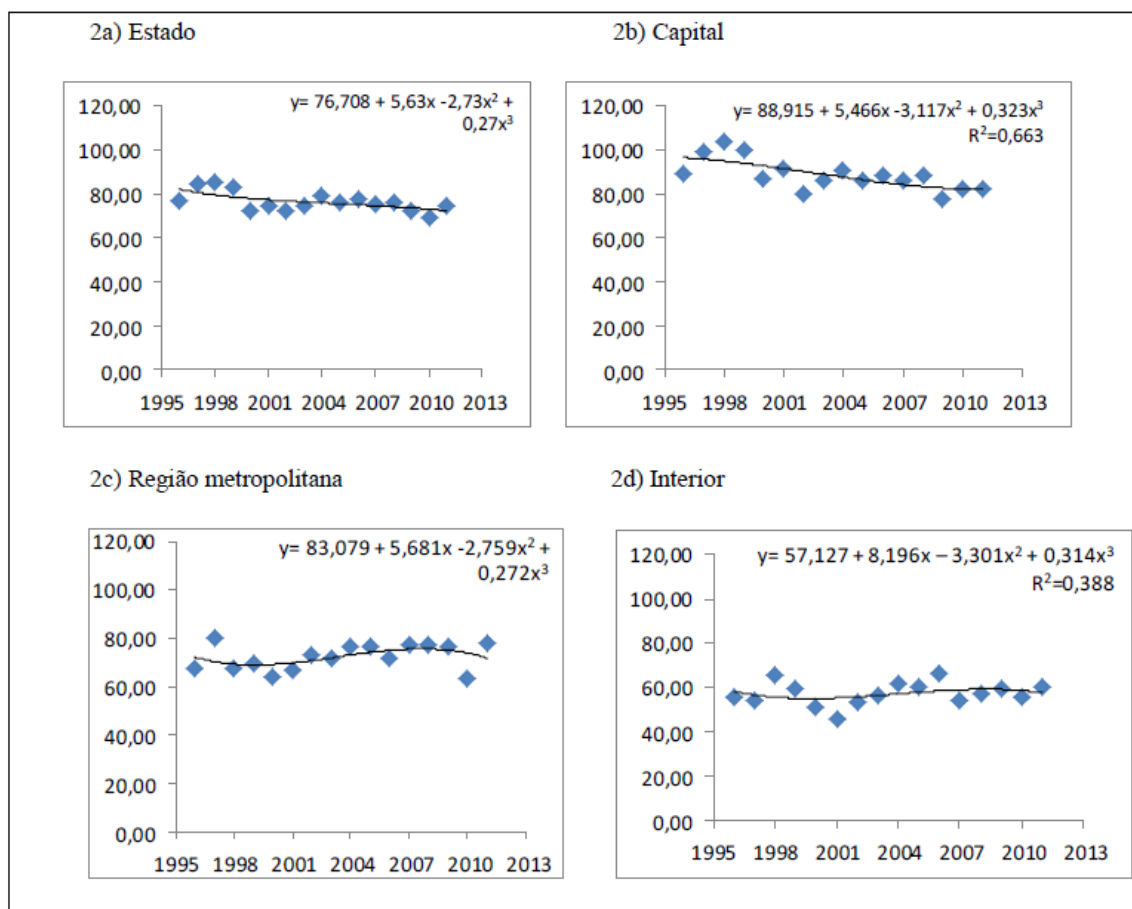
*p valor <0,05.

Figura 1 – Taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996-2011.



¹ Modelo sem significância estatística (pvalor >0,05).

Figura 2 – Taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres com 60 anos e mais de idade no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996-2011.



Artigo 2

Fatores associados à sobrevida global e livre de doença em uma coorte de mulheres de 50 anos ou mais com câncer de mama

Resumo

Introdução: Com os avanços relacionados ao diagnóstico precoce e ao tratamento para o câncer de mama, tem-se observado um aumento da sobrevida destas pacientes. Diversos fatores podem influenciar a sobrevida, merecendo destaque a presença de comorbidade, uma vez que esta apresenta incremento com o avanço da idade. O câncer de mama também apresenta uma relação importante com o processo de envelhecimento, sendo observado que aproximadamente 60% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama têm idade superior a 65 anos.

Objetivo: Analisar o papel da comorbidade na sobrevida global de cinco anos e na sobrevida livre de doença em uma coorte de mulheres de 50 anos ou mais com câncer de mama, tratadas em uma instituição de referência no Rio de Janeiro.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo com mulheres diagnosticadas com câncer de mama, matriculadas no Hospital do Câncer III-INCA, entre janeiro e dezembro de 2008, com estadiamento I-III, que se submeteram a tratamento cirúrgico curativo. A comorbidade, variável independente do estudo, foi mensurada por dois instrumentos: a CIRS-G e a escala de Charlson. O tempo de seguimento de 60 meses foi considerado para avaliação da sobrevida global, tendo como desfecho o óbito, e da sobrevida livre de doença, tendo como desfecho o desenvolvimento de recidiva/metástase. Variáveis sociodemográficas e clínicas consideradas relevantes para o estudo foram analisadas. Para análise exploratória da sobrevida global foi utilizado o método de Kaplan Meier, sendo as diferenças entre os estratos das covariáveis avaliadas pelo teste estatístico do log-rank. Na análise da sobrevida livre de doença utilizou-se a regressão de Cox para análise bivariada. A regressão de Cox foi utilizada para a análise múltipla da sobrevida global e da sobrevida livre de doença.

Resultados: Foram incluídas neste estudo 464 mulheres com idade média de 63,5 anos ($\pm 9,9$). Observou-se que 45,9% eram casadas ou viviam com companheiro e 53,9% apresentavam baixa escolaridade. A avaliação pela CIRS-G indicou uma prevalência de 41,2% de comorbidade grave, enquanto pela escala de Charlson a prevalência de comorbidade correspondeu a 39,0%. O período médio de seguimento para avaliação da sobrevida global correspondeu a 58,17 meses ($\pm 0,38$). Quanto aos desfechos, foram identificados na população de estudo 27 óbitos (5,8%) e a sobrevida global correspondeu a 93,8%. Ao analisar a sobrevida global, o modelo mais parcimonioso foi o que incluiu idade contínua (HR=1,03 IC 95% 0,99-1,07), estadiamento (HR=4,64 IC 95% 1,66-12,95), raça (HR=2,99 IC 95% 1,22-7,31) e recidiva/metástase (HR=14,67 IC95% 5,79 – 37,19). O modelo múltiplo que melhor explicou a sobrevida livre de doença incluiu as variáveis idade (HR=1,03 IC 95% 1,00-1,06), estadiamento (HR=2,80 IC 95% 1,53-5,12), comorbidade grave do sistema endócrino/metabólico (HR=7,55 IC95% 0,99-57,35) e receptor de estrogênio positivo (HR=0,33 IC 95% 0,18 – 0,61).

Conclusão: Neste estudo observou-se que a presença de comorbidade grave no sistema endócrino/metabólico é um fator de risco para desenvolvimento de recidiva/metástase, sendo a positividade do receptor de estrogênio um fator de proteção.

Palavras chave: Análise de sobrevida, Neoplasias da mama, Comorbidade, Recidiva local de neoplasia, Metástase neoplásica.

Abstract

Introduction: With the advances related to early diagnosis and treatment for breast cancer, there has been an increase in patients' survival. Several factors may influence survival and one important factor is comorbidity, since it increases with advancing age. Breast cancer also has an important relationship with the aging process, and it is known that approximately 60% of women diagnosed with breast cancer are older than 65 years.

Objective: To analyze the role of comorbidity in the overall survival and disease-free survival in a cohort of women 50 and older with breast cancer, treated in a reference institution in Rio de Janeiro.

Methods: It was developed a retrospective cohort study with women diagnosed with breast cancer enrolled in the Cancer Hospital III-INCA between January and December 2008, with stage I-III, who underwent curative surgical treatment. Comorbidity, the independent study variable, was measured by two instruments: the CIRS-G and the Charlson scale. Follow-up time of 60 months was considered to evaluate overall survival, with the outcome death, and disease-free survival, with the outcome development of recurrence/metastasis. Sociodemographic and clinical variables considered relevant for the study were analyzed. For exploratory analysis of overall survival were the Kaplan Meier method, and the differences between the strata of covariates evaluated by the log-rank statistical test. In the analysis of disease-free survival we used Cox regression to bivariate analysis. Cox regression was used for multivariate analysis of overall survival and disease-free survival.

Results: We included in this study 464 women with an average age of 63.5 years (± 9.9). It was observed that 45.9% were married or living with a partner and 53.9% had low education. The assessment by the CIRS-G indicated a prevalence of 41.2% of severe comorbidity, while the prevalence of comorbidity measured by the Charlson scale corresponded to 39.0%. The mean follow-up time was 58.17 months (± 0.38). As for the outcomes 27 deaths (5.8%) were identified in the study population and overall survival amounted to 93.8%. In the analysis of overall survival, the most parsimonious model included age (HR = 1.03; 95% CI 0.99 to 1.07), stage (HR = 4.64; 95% CI 1.66 to 12.95), race (HR = 2.99; 95% CI 1.22 to 7.31) and women with recurrence / metastasis had higher risk of death (HR = 14.67 95% CI 5.79 to 37.19). The multiple model that best explained the disease-free survival included the variables severe comorbidity in the endocrine system (HR = 7.55 95% CI 0.99 to 57.35), positivity for the estrogen receptor (HR=0,33 IC 95% from 0,18 to 0,61), age (HR = 1.03; 95% CI 1.00 to 1.06) and stage (HR = 2.80; 95% CI from 1.53 to 5.12).

Conclusion: In this study it was observed that the presence of severe comorbidity in the endocrine / metabolic system is a risk factor for recurrence / metastasis development, and that positivity estrogen receptor is a protective factor.

Keywords: Survival analysis, Breast neoplasms, Neoplasms recurrence local, Neoplasms metastasis.

Introdução

O Instituto Nacional de Câncer estimou a ocorrência de 57.120 novos casos de câncer de mama no Brasil em 2014, correspondendo a uma taxa bruta de incidência de 56,09/100.000 mulheres (INCA, 2014).

No mundo, esta é a neoplasia mais frequente entre as mulheres (Globocan, 2012) e sua incidência, assim como de outras doenças crônicas, aumenta com a idade (Land et al, 2012). O câncer de mama apresenta, portanto, uma relação com o processo de envelhecimento, sendo observada maior incidência em mulheres no período pós-menopausa (Swaminathan; Audisio, 2012).

Devido aos avanços relacionados ao rastreamento, diagnóstico e tratamento, tem-se observado aumento importante na sobrevida das mulheres com câncer de mama em diversos países do mundo (Lavelle et al, 2012; Crivellari et al, 2010). No entanto, diversos de fatores influenciam a sobrevida, destacando-se, em mulheres mais velhas, a presença de comorbidade (Land et al, 2010; Cortadellas et al, 2015).

Tanto o diagnóstico do câncer, como seu tratamento e prognóstico podem ser influenciados por outras morbidades apresentadas pelas pacientes (Yancik et al, 2007; Crivellari et al, 2010). Em estudo realizado na Dinamarca, no período entre 1990 e 2008, com 59.534 mulheres com câncer de mama, observou-se incremento da prevalência de comorbidade com a idade, o qual se acentuava a partir dos 60 anos (Land et al, 2010). Louwman et al (2005) relataram um decréscimo de 59% na sobrevida de cinco anos entre as mulheres com câncer de mama que apresentavam duas ou mais morbidades, comparadas com aquelas que apresentavam uma ou nenhuma comorbidade. No Brasil não foram identificados estudos que abordassem as relações entre comorbidade e sobrevida em mulheres com câncer de mama.

Além da questão do impacto da comorbidade na sobrevida, é preciso também considerar sua relação com desfechos adversos no decorrer do tratamento, como realização de subtratamento, maior chance de complicações e de recidivas e metástases (Patnaik et al, 2011; O'Connor et al, 2012; Decker et al, 2014).

O objetivo deste estudo foi analisar os fatores associados à sobrevida global e livre de doença em cinco anos em uma coorte de mulheres de 50 anos ou mais com câncer de mama, tratadas em uma instituição de referência no Rio de Janeiro.

Material e métodos

Realizou-se um estudo longitudinal, com uma coorte retrospectiva de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e matriculadas no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (HCIII / INCA) para tratamento entre janeiro e dezembro de 2008.

Foram incluídas no estudo as mulheres com 50 anos ou mais de idade, sem história de câncer de mama prévio, submetidas a tratamento cirúrgico curativo no Instituto Nacional de Câncer. Foram excluídas as mulheres com estadiamento clínico IV, indicação de tratamento neoadjuvante e câncer de mama bilateral sincrônico ou que não realizaram todas as etapas do tratamento oncológico no referido Instituto.

Em 2008, 1.641 mulheres com câncer de mama foram matriculadas no Hospital do Câncer III-INCA. Foi calculada uma amostra, excluindo-se as mulheres com estadiamento IV ao diagnóstico e as que fizeram quimioterapia adjuvante, considerando prevalência de comorbidade de 20,9%, HR=1,5 e nível de significância de 5%. O N final calculado, segundo parâmetros de Lwanga & Lemeshow (1991), correspondeu a 464 mulheres. A seleção dos prontuários foi realizada de forma aleatória por meio de sorteio, para cada faixa etária considerada (50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e 80 e mais anos). O tamanho de amostra inicialmente calculado foi atingido, porém, na etapa

de análise dos prontuários, caso fosse necessário substituir a participante (após análise dos critérios de elegibilidade), o prontuário seguinte que constava na amostra aleatória era analisado.

Os dados utilizados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos efetuados por auxiliares de pesquisa treinados e padronizados quanto aos procedimentos de coleta, sendo as informações registradas em ficha elaborada especificamente para esta finalidade.

Foram consideradas: **variáveis sociodemográficas** (idade, data de nascimento, local de nascimento, estado marital, escolaridade e raça); **variáveis de estilo de vida** (tabagismo e consumo de álcool) e **variáveis clínicas** (como *status* menopausal, estadiamento histopatológico, receptores hormonais, tipo histológico, tratamento realizado).

Para mensuração padronizada da comorbidade, foram utilizadas a Escala de Charlson e a *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric* (CIRS-G). A escala de Charlson foi desenvolvida com base em 19 condições clínicas, onde para cada uma é atribuído um peso, variando de 1 a 6, de acordo com seu impacto na mortalidade (Charlson et al, 1987). A *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric* (CIRS-G) contempla 14 órgãos/sistemas e avalia a presença de condições clínicas presentes nestes (Linn et al, 1968; Miller et al; 1992). As condições clínicas observadas em cada órgão/sistema são pontuadas com base em sua gravidade, podendo variar entre 0 (sem comorbidade) e 4 (comorbidade extremamente grave). Para cada órgão/sistema é atribuída a pontuação da condição clínica mais grave.

Para a análise de sobrevida global, o desfecho considerado foi o óbito por qualquer causa de morte, considerando as informações registradas em prontuário médico e/ou cópia de certidão de óbito. Para análise da sobrevida livre de doença,

considerou-se e a ocorrência de recidiva e/ou metástase registrada em prontuário e com confirmação por meio de exames laboratoriais e de imagem.

Análise estatística

A análise descritiva da distribuição das variáveis contínuas do estudo foi efetuada através da determinação de suas medidas de tendência central e de dispersão e para as variáveis categóricas foram utilizadas distribuições de frequência.

Para avaliação da comorbidade pela escala de Charlson, as mulheres foram classificadas em duas categorias, considerando a pontuação obtida: sem comorbidade (0 pontos) e com comorbidade (≥ 1 ponto). Em relação à CIRS-G, a medida-resumo teve como base na gravidade da morbidade observada nos sistemas/órgãos: sem comorbidade grave (ausência de pontuação 3 ou 4) e com comorbidade grave (pontuação 3 e/ou 4). Os pontos de corte adotados para a estratificação destas variáveis foram selecionados com base na literatura, sendo esses os mais frequentemente utilizados para este tipo de análise.

Considerou-se também a gravidade das condições clínicas presentes em sistemas/órgãos que apresentaram frequência de morbidade superior a 20% e avaliou-se o coração, que não atingiu esse percentual, pela sua relevância clínica. Descreveu-se a prevalência de cada comorbidade que compõe a escala de Charlson e a prevalência de condições clínicas nos órgãos e sistemas avaliados pela CIRS-G.

Considerou-se como sobrevida global (em meses) aquela estimada desde a data da matrícula até o óbito e como sobrevida livre de doença (em meses) a estimada desde a data da matrícula até o aparecimento de evidência de metástase ou recidiva. As pacientes foram seguidas por 60 meses para a determinação dos desfechos do estudo, sendo censuradas aquelas que não desenvolveram os desfechos ao término de cada período de seguimento. As perdas foram censuradas na data do último registro de

atendimento da paciente disponível no hospital, desde que dentro do período de 60 meses.

Na análise exploratória da sobrevida global e livre de doença foi utilizado o método de Kaplan Meier, sendo as diferenças entre os estratos das covariáveis avaliadas pelo teste estatístico do *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. Utilizou-se a regressão de Cox para análise simples e múltipla sobrevida global e da sobrevida livre de doença. Foram incluídas nessas análises, as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa na análise simples ($p \leq 0,20$) ou com significância clínica. O nível de significância estatística para exclusão de uma variável do modelo foi definido como $\alpha = 0,05$. As análises foram realizadas no programa estatístico SPSS versão 21.0.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CAAE: 24635313.9.0000.5274) e da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (CAAE: 24595214.3.0000.5240).

Resultados

A população de estudo ficou constituída por 464 mulheres, com média de idade de 63,5 ($\pm 9,9$), cujas características descritivas encontram-se na tabela 1. Observou-se que 45,9% eram casadas ou viviam com companheiro, 56,7% apresentavam baixa escolaridade e 29,9% declararam ser pardas ou pretas. Quanto às variáveis de estilo de vida, 65,9% das participantes não eram fumantes, 69,61% relataram nunca ter consumido álcool e 88,1% encontravam-se na pós-menopausa ao diagnóstico. A média de índice de massa corpórea foi de 28,6 ($\pm 5,13$), sendo que 35,3% das pacientes eram obesas. Ao avaliar a história familiar de câncer, 54,1% relataram pelo menos um caso de câncer na família, sendo esta frequência de 30,2% para câncer de mama. O tipo

histológico mais frequente foi o carcinoma ductal infiltrante (74,8%), os graus 2 e 3 de diferenciação celular foram os mais observados (38,1% cada) e o receptor hormonal de estrogênio foi positivo em 75,0% das mulheres. Em relação ao estadiamento, 84,4% das pacientes apresentavam estadiamento histopatológico até IIB. O tipo de cirurgia mais frequente foi a mastectomia (64,4%) e 92,7% foram submetidas à abordagem axilar cirúrgica (biópsia de linfonodo sentinela ou linfadenectomia axilar). Entre as terapias adjuvantes, a hormonioterapia foi a mais frequente (71,1%), seguida pela radioterapia (49,4%) e quimioterapia (45,9%).

Na tabela 2 está descrita a prevalência de comorbidade na população de estudo. Com base na escala CIRS-G, 41,2% das mulheres apresentavam comorbidade grave (níveis 3 e/ou 4) ao diagnóstico, sendo os sistemas vascular (79,5%) e endócrino/metabólico (51,5%) os mais afetados. As condições clínicas mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (89,7%) e obesidade (68,6%). Ao se avaliar pela escala de Charlson, verificou-se que 39,0% das pacientes apresentavam comorbidade, sendo mais frequentes a diabetes sem complicações (21,1%) e a doença vascular periférica (16,4%).

O período médio de seguimento para avaliação da sobrevida global correspondeu a 58,17 meses ($\pm 0,38$). Quanto aos desfechos, foram identificados na população de estudo: 27 (5,8%) óbitos e 45 (9,7%) casos de recidiva/metástases. A sobrevida global neste estudo correspondeu a 93,8%.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias de tempo de sobrevida para as seguintes covariáveis: raça, sendo que as mulheres brancas apresentaram maior sobrevida média; estadiamento histopatológico, com maior sobrevida média entre as mulheres do estrato I a IIA; receptor de progesterona, com sobrevida média mais alta para aquelas com positividade; cirurgia, com maior sobrevida

média as mulheres que se submeteram a cirurgia conservadora; hormonioterapia adjuvante, com maior sobrevida para aquelas que receberam essa modalidade de tratamento e/ou para aquelas que a realizaram de forma completa; e entre aquelas que não tiveram ocorrência de recidiva ou metástase (Apêndice9.1).

Para análise múltipla, foram inseridas no modelo as variáveis que apresentaram p valor menor ou igual a 0,20 na regressão de Cox: idade, raça, escolaridade, estadiamento histopatológico, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, cirurgia, realização de quimioterapia, hormonioterapia, recidiva/metástases. O modelo final foi obtido após a análise da inserção das variáveis uma a uma, sendo o melhor modelo (considerando-se a significância estatística e clínica, o valor de R^2 , a razão de verossimilhança e a análise dos resíduos) o que contemplava as variáveis raça, estadiamento histopatológico, idade ao diagnóstico e recidiva/metástases. Pode-se observar que mulheres que tiveram recidiva/metástases apresentaram risco 14,67 vezes maior de morte, em comparação com aquelas que não apresentavam essas condições; as mulheres pardas/negras apresentaram um risco 2,99 vezes maior (IC 95% 1,22-7,31) de morte, quando comparadas às que se declararam brancas; idade (HR=1,03; IC 95% 1,00-1,06) e estadiamento (HR=2,64; IC 95% 1,66 - 12,95) também foram fatores de risco para óbito (Tabela 3).

Na tabela 4 estão relatados os resultados das análises de regressão de Cox para sobrevida livre de doença. Estadiamento, positividade dos receptores hormonais e realização de hormonioterapia se mostraram associados ao desenvolvimento de recidiva/metástases ($p < 0,05$). Para obtenção do modelo final, foram inseridas as variáveis que apresentavam valor de p menor ou igual a 0,20. Nesta etapa, além das variáveis com significância estatística, foram incluídas: idade, cirurgia, realização de radioterapia e comorbidade grave no coração e no sistema endócrino. As variáveis

foram inseridas uma por vez e retiradas, caso perdessem significância estatística. Para o modelo final da análise múltipla para sobrevida livre de doenças variáveis presença de comorbidade grave no sistema endócrino (HR=7,55 IC 95% 0,99-57,35), positividade de receptor de estrogênio (HR=0,33 IC 95% 0,18-0,61), estadiamento histopatológico (HR=2,80 IC 95% 1,53-5,12) e idade (HR=1,03 IC 95% 1,00-1,06) permaneceram associadas ao desfecho.

Discussão

Para esta população de estudo observou-se que a sobrevida global em 5 anos está associada à presença de recidiva e/ou metástase, estadiamento histopatológico, raça e idade ao diagnóstico. Diversos estudos apontam a importância do estadiamento e da idade para sobrevida global (Ording et al, 2015; Dialla et al, 2015). A idade é considerada um fator de risco independente para a sobrevida global em mulheres com câncer de mama, principalmente ao se discutir questões relacionadas ao tratamento oncológico ao qual estas se submetem (Biganzoli et al, 2012; Cotadellas et al, 2014). Estas mulheres podem não se submeter ao tratamento padrão (prescrito de acordo com as características da neoplasia), muitas vezes devido à idade cronológica, podendo resultar em menor sobrevida e maior chance de recidiva e/ou evolução do câncer de mama (Hancke et al, 2010; Lavelle et al, 2012). O estadiamento é um fator determinante para definição do tratamento e para a compreensão do prognóstico da paciente, além de influenciar a sobrevida destas mulheres (Ording et al, 2015; Dialla et al, 2015). Os avanços em novas tecnologias para rastreamento indicam a importância do diagnóstico da neoplasia em estadiamentos iniciais, resultando em melhor sobrevida destas mulheres (Nounou et al, 2015).

É importante destacar que nesta coorte de mulheres verificou-se uma sobrevida global de 5 anos relativamente elevada. Os estudos identificados na literatura, realizados com mulheres da mesma faixa etária utilizaram critérios de inclusão bastante diferentes dos utilizados neste estudo, no qual foram incluídas somente mulheres que se submeteram a tratamento cirúrgico curativo. Provavelmente por conta desta importante diferença metodológica, em estudo realizado na Dinamarca (2000-2011) que incluiu todos os casos de câncer de mama do registro de câncer de base populacional, a sobrevida de 5 anos foi mais baixa, variando entre 77% e 84% (Ording et al, 2013).

A comorbidade, mensurada por ambas escalas, não foi um indicador diretamente relacionado ao óbito nesta investigação, achado este corroborado por outros estudos também realizados com mulheres com câncer de mama (Ording et al, 2013; Cortadellas et al, 2015). Apesar disso, diversos estudos têm apontado que a presença de comorbidade pode ser um fator determinante para a sobrevida e para desfechos adversos em câncer (Patterson et al, 2010; Patnaik et al, 2011; Ording et al, 2015). Alguns estudos têm discutido a comorbidade como um dos fatores que influenciam na modificação de um tratamento padrão, principalmente em mulheres idosas (Yood et al, 2008; McCaskill-Stevens; Abrams, 2011), contribuindo para a prescrição de um tratamento menos agressivo (e muitas vezes menos eficaz). Estudos realizados nos Estados Unidos e na Espanha observaram a relação da comorbidade com complicações durante o tratamento, como maior toxicidade, realização incompleta de algumas terapias, necessidade de redução da dose terapêutica, entre outros (O'Connor et al, 2012; Cortadellas et al, 2015). Nestes estudos, a comorbidade não apresentou uma relação direta com a mortalidade, mas sim indireta, uma vez que os pacientes com alterações no tratamento apresentaram menor sobrevida.

Foi possível observar neste estudo que o risco de morte aumentou a cada ano a mais de vida entre as mulheres da coorte, embora com significância estatística limítrofe, possivelmente devido ao número de desfechos. Esse achado é corroborado por estudos que vem apontando a idade como um fator de risco independente para a sobrevida (Yood et al, 2008; Crivellari et al, 2009; Biganzoli et al, 2012).

Neste estudo foi possível identificar a raça como uma variável que permaneceu no modelo final, indicando que mulheres negras e pardas com câncer de mama apresentam maior risco de óbito quando comparadas às brancas. Esta questão de disparidade na sobrevida tem sido apontada em diversos estudos internacionais, indicando que entre as mulheres negras, a mortalidade é maior (Sheppard et al, 2013; Wheeler et al, 2013). No Brasil, a questão da raça possui relação importante com nível socioeconômico e situações relacionadas à desigualdade no acesso aos serviços de saúde (Chor, 2013), sendo um importante fator associado à menor sobrevida nestas mulheres com câncer de mama.

Nesta população de estudo, com base nos dados de comorbidade avaliados pela CIRS-G, observou-se que condições clínicas graves relacionadas ao coração e ao sistema endócrino/metabólico, presentes ao diagnóstico, mostraram associação com o desenvolvimento de recidiva/metástases na análise simples. Estudos apontam o impacto das doenças cardíacas na prescrição de tratamento e na evolução do câncer de mama (Wildiers et al, 2007; Bouchardy et al, 2007; Lavelle et al, 2012). Entretanto, no modelo final deste estudo, somente o sistema endócrino permaneceu associado ao desfecho, possivelmente devido às inter-relações existentes entre as condições clínicas vinculadas a esses sistemas. Alguns estudos vêm apontando a relação entre câncer de mama e alterações no sistema endócrino, indicando que a presença de diabetes ao diagnóstico possui relação com maior mortalidade (Zhou et al, 2015). No entanto, um estudo

realizado na China indicou que pacientes com diabetes apresentavam uma sobrevida livre de doença menor, quando comparadas às que não apresentavam diabetes ($p=0,028$) (De He et al, 2015). Esta relação poderia ser explicada pelo fato de que estas condições podem contribuir para a prescrição de tratamentos adaptados para essas pacientes, assim como interferir na realização completa do tratamento prescrito (Hancke et al, 2009; Patterson et al, 2010; Dialla et al, 2014).

Alguns estudos têm apontado também uma relação entre a presença de receptor hormonal positivo e o curso menos agressivo do câncer (Repetto&Balducci, 2002; Benz, 2008; Decker et al, 2014; Dialla et al, 2014). Nesse estudo, o receptor de estrogênio positivo atuou como um fator de proteção para o desenvolvimento de recidiva e/ou metástase ao longo do seguimento. Um estudo realizado na França com mulheres com câncer de mama mostrou associação entre comorbidade e positividade do receptor hormonal (estrogênio e progesterona), corroborando os achados deste estudo (Decker et al, 2014).

A utilização de dois instrumentos validados para avaliação das comorbidade teve como objetivo, além de padronizar a mensuração dessa variável, propiciar a utilização de medida-resumo que possibilitassem avaliar o seu impacto nos desfechos sobrevida global e sobrevida livre de doença. Como a escala de Charlson contempla condições clínicas mais específicas e relacionadas à hospitalização, a não identificação de associação entre sua medida-resumo e os desfechos analisados poderia ser atribuída ao perfil clínico das pacientes que compõem a coorte deste estudo (Charlson et al, 1987). Por outro lado, a escala CIRS-G identifica sistemas/órgãos afetados, especificando a gravidade das condições clínicas identificadas em cada um deles (Miller et al, 1992). A medida-resumo da CIRS-G mais frequentemente utilizada é aquela que avalia a existência de comorbidade grave (graus 3 e 4) (Extermann, 2000). No entanto, é preciso

considerar que essa, como uma medida-resumo da comorbidade de um indivíduo, não possibilita destacar algumas condições clínicas que possam ser mais relevantes para o prognóstico e tratamento do câncer em localizações específicas. Dessa forma, neste estudo, além de trabalhar com uma medida-resumo, optou-se por analisar a gravidade da comorbidade de cada sistema/órgão sendo observada associação entre doença grave no sistema endócrino/metabólico e a ocorrência de recidiva/metástases.

Importante ressaltar a alta prevalência de algumas condições clínicas identificadas pela CIRS-G entre as mulheres desta coorte. Doenças como hipertensão e diabetes são esperadas com o processo de envelhecimento e este estudo avaliou pacientes de 50 ou mais anos de idade. Outros estudos encontraram prevalências menores dessas condições clínicas. No estudo de Patterson et al (2010), realizado nos Estados Unidos, foram observadas prevalências de 14,3% para hipertensão arterial, de 2,2% para diabetes e de 25,7% para obesidade e no estudo de Kiderlen et al (2014), realizado na Dinamarca, a prevalência de hipertensão foi de 32,1%, de diabetes correspondeu a 15,7% e obesidade 4,0%. Entretanto, esses estudos foram desenvolvidos com mulheres de todas as faixas etárias que apresentaram câncer de mama e, em geral, os dados foram coletados de registros de câncer. Neste estudo observou-se uma frequência elevada de comorbidade. Cabe ressaltar que, diferente dos demais estudos, este foi realizado em uma instituição de referência para o tratamento do câncer, que apresenta critérios para matricular as pacientes. Além disso, a idade acima de 50 anos pode ser um fator que contribuiu para observarmos uma frequência elevada de comorbidade.

Em relação à escala de Charlson, que contempla patologias de maior gravidade, a prevalência de comorbidade, embora alta, foi menor do que aquela observado no estudo de Land et al (2012), que correspondeu a 74%, para uma coorte de mulheres de

todas as idades, diagnosticadas com câncer de mama entre 2006 e 2008. No estudo de Ording et al (2013) foi avaliada uma coorte de 47.904 mulheres com câncer de mama, com dados coletados do registro médico nacional, com diagnóstico entre 1994 e 2008, sendo elegíveis mulheres entre 45 e 85 anos. A prevalência de diabetes sem complicações correspondeu a 2,1%, de doença vascular periférica 2,4%, de DPOC foi de 5,1% e de doença cerebrovascular 4,2%. Nesta coorte de mulheres com 50 anos ou mais, observou-se que a prevalência de diabetes (20,1%) e doença vascular periférica (17,1%) foi muito superior às do estudo citado, enquanto para DPOC e doença cerebrovascular, a frequência foi menor. Esses achados parecem indicar que ao serem diagnosticadas com câncer de mama, as mulheres desta coorte apresentavam várias condições clínicas que poderiam afetar a prescrição terapêutica, a resposta ao tratamento e o seu prognóstico (Patnaik et al, 2010; Decker et al, 2014). No estudo de Kiderlen e colaboradores (2014) observou-se que entre a frequência hipertensão (32,1%), diabetes (15,7%) e obesidade (4,0%) foi inferior aos achados deste estudo.

Entre as limitações deste estudo, inclui-se o fato de ser um estudo retrospectivo, com análise de dados registrados em prontuários. No entanto, a qualidade dos mesmos foi considerada boa pela comissão de acreditação hospitalar. A coleta de dados foi realizada por pessoal treinado e 10% dos prontuários foram novamente revisados para verificar a qualidade do preenchimento das informações do estudo. Além disso, as informações relacionadas à comorbidade foram coletadas exclusivamente dos prontuários médicos e, um estudo anteriormente desenvolvido demonstrou a confiabilidade dessas informações (Santos, 2014). Importante ressaltar que as informações sobre os desfechos foram analisadas considerando não somente o registro em prontuário, mas também pela cópia da certidão de óbito e por informações referentes a exames laboratoriais e de imagem (recidiva/metástase).

Neste estudo observou-se que a presença de comorbidade grave no sistema endócrino/metabólico, presença de receptor de estrogênio positivo, idade ao diagnóstico e estadiamento estão associados a recidiva/metástase no seguimento de 5 anos de mulheres com 50 anos ou mais diagnosticadas com câncer de mama. Foi possível identificar que idade, raça, estadiamento e presença de recidiva/metástase são fatores associados à sobrevida global. Estes achados são importantes para compreendermos os fatores relacionados à sobrevida de mulheres com câncer de mama em uma instituição de referência no Brasil.

Referências

Benz, CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2008; 66: 65–74.

Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012; 13(4):e148-60.

Bouchardy, C; Rapiti, E; Bjagojevic, S. et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(14): 1858-1869.

Charlson, ME; Pompei, P; Ales, KL; Mackenzie, CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chron Dis* 1987;40 (5):373-383.

Charlson, M; Szatrowski, TP; Peterson, J; Gold, J. Validation of a Combined Comorbidity Index. *J Clin Epidemiol*, 1994; 47(11):1245-1251.

Chor, D. Desigualdades em saúde no Brasil: é preciso ter raça. *Cad. Saúde Pública*, 2013; 29(7):1272-1275.

Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R, Espinosa-Bravo M, Díaz-Botero S, Xercavins J, Rubio IT, Gil-Moreno A. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(5):635-40.

Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F, Fratino L, Scalone S, Veronesi A. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 73(1):92-8.

de Decker L, Campone M, Retornaz F, Berrut G, Kabeshova A, Molinié F, Beauchet O. Association between oestrogens receptor expressions in breast cancer and comorbidities: a cross-sectional, population-based study. *PLoS One*. 2014; 9(5):e98127.

De He; Bai, JB; Liu, J; Du, CW; Huang, WH; Zhang; GJ. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Clinical Oncology* 3: 607-612, 2015.

Dialla PO, Quipourt V, Gentil J, Marilier S, Poillot ML, Roignot P, Altwegg T, Darut-Jouve A, Guiu S, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15(5):617-26.

Du, XL; Xia, R; Burau, K; Liu, CC. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large Nationwide cohort of older women with breast cancer, 1988-2005. *Med Oncol*, 2010.

Extermann, M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *European Journal of Cancer*, 2000; 36: 453-471.

Globocan. Globocan 2012. Tables by cancer. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>. Acesso em: 21 de agosto de 2015.

Hancke, K; Denking, MD; Köning, J; Kurzeder, C et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Annals of Oncology*, 2010; 21: 748-753.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2014.

Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, van de Water W, de Craen AJ, Guicherit OR, Merkus JW, Extermann M, van de Velde CJ, Liefers GJ. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 May; 145(1):185-92.

Land LH, Dalton SO, Jensen MB, Ewertz M. Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb; 131(3):1013-20.

Lavelle, K; Downing, A; Thomas, J; Lawrence, G. et al. Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by co-morbidity? *British Journal of Cancer*, 2012; 107: 1175–1180.

Linn, BS; Linn, MW; Gurel, L. Cumulative Illness Rating Scale. *Journal of the American Geriatric Society*, 1968; 16(5):622-626.

Louwman, WJ; Janssen-Heijnen, ML; Houterman, S; Voogd, AC et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer*, 2005; 41(Suppl 5): 779-785.

Lwanga, S.K.; Lemeshow, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva, World Health Organization, 1991.

Miller, MD; Paradis, CF; Houck, PR; Mazumdar, S; Stack, JA; Rifai, H; Mulsant, B; Reynolds III, CF. Rating Chronic Medical Illness Burden in Geropsychiatric Practice and Research : Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research*, 1992; 41: 237-248.

Nounou, MI; ElAmrawy, F; Ahmed, N; Abdelraouf, K; Goda, S; Syed-Sha-Qhattal, H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl)*, 2015; 27:9(Suppl 2):17-34.

O'Connor T, Edge, SB; Kossoff, EB et al. Factors affecting the delivery of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2012; 3:320-328.

Ording, AG; Cronin-Fenton, DP; Jacobsen, JB; Nørgaard, M; Thomsen, RW; Christiansen, P; Sørgaard, M. Comorbidity and survival Danish breast cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clinical Epidemiology*, 2013; 5 (Suppl 1): 39-46.

Ording AG, Boffetta P, Garne JP, Nyström PM, Cronin-Fenton D, Frøslev T, Silliman R, Sørensen HT, Lash TL. Relative mortality rates from incident chronic diseases among breast cancer survivors--a 14 year follow-up of five-year survivors diagnosed in Denmark between 1994 and 2007. *Eur J Cancer*. 2015; 51(6):767-75.

Patnaik, JL; Byers, T; DiGiuseppi, C; Denberg, TD; Dabalea, D. the influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 1101-1111.

Patterson, RE; Flatt, SW; Saquib, N; Rock, CL et al. Medical comorbidities predict mortality in women with history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010; 122(3): 859-865.

Repetto, L; Balducci, L. A case for geriatric oncology. *The Lancet Oncology*, 2002; 3 (5): 289 – 297.

Santos, J.S.B. Comorbidades em idosos com câncer de próstata assistidos em hospitais do sistema único de saúde no Rio de Janeiro, RJ, e em Campo Grande, MS. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz.

Sheppard, VB; Isaacs, C; Luta, G; Willey, SC; Boisvert, M; Harper, FWK; Smith, K; Horton, S; Liu, MC et al. Narrowing Racial Gaps in Breast Cancer Chemotherapy Initiation: The Role of the Patient-Provider Relationship. *Breast Cancer Res Treat*, 2013; 139(1): 207–216.

Swaminathan, V; Audisio, RA. Cancer in older patients: an analysis of elderly oncology. *Ecancer*, 2012: 243.

Zhou, Y; Zhang, X; Gu, C; Xia, J. Diabetes mellitus is associated with breast cancer: systematic review, meta-analysis, and in silico reproduction. *Panminerva Med*, 2015; 57(3):101-8.

Yancik, R; Ganz, PA; Varricchio, CG; Conley, B. Perspectives on Comorbidity and Cancer in Older Patients: Approaches to Expand the Knowledge Base. *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19(4): 1147-1151.

Yood, MU; Owusu, C; Buist, DSM; Geiger, AM et al. Mortality impact of less standard therapy in older breast cancer patients. *Journal of American College of Surgeons*, 2008; 206(1): 66-75.

Wheeler, SB; Reeder-Hayes, KE; Carey, LA. Disparities in Breast Cancer Treatment and Outcomes: Biological, Social, and Health System Determinants and Opportunities for Research. *The Oncologist*, 2013; 18:986–993.

Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, Hurria A, Extermann M, Girre V, Brain E, Audisio RA, Bartelink H, Barton M, Giordano SH, Muss H, Aapro M; Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol.* 2007; 8(12):1101-15.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas em mulheres com câncer de mama (N=464).

Variáveis	N (%)
<u>Variáveis sociodemográficas</u>	
Faixa etária	
50 a 64 anos	268 (57,8)
65 anos ou mais	196 (42,2)
Estado marital	
União estável	213 (45,9)
Viúva	132 (28,4)
Solteira	53 (11,4)
Divorciada/separada	59 (12,7)
Sem informação	7 (1,5)
Escolaridade	
Analfabeto	43 (9,3)
Ensino fundamental incompleto	207 (44,6)
Ensino fundamental completo	56 (12,1)
Ensino médio (incompleto ou completo)	92 (19,8)
Nível superior (incompleto/completo)	55(11,9)
Sem informação	11 (2,4)
Cor da pele	
Branca	276 (59,5)
Parda	102 (22,0)
Preta	46 (9,9)
Sem informação	40 (8,6)
<u>Variáveis de estilo de vida</u>	
Hábito tabágico	
Não fumante	306 (65,9)
Ex-fumante	113 (24,4)
Fumante	42 (9,1)
Sem informação	3 (0,6)
Consumo de álcool	
Nunca	323 (69,6)
Consumo eventual	116 (25,1)
Não consome mais	16 (3,4)
Sem informação	9 (1,9)
<u>Variáveis clínicas</u>	
Menopausa	
Não	45 (9,7)
Fisiológica	315 (67,9)
Artificial	94 (20,3)
Sem informação	10 (2,2)
Índice de Massa Corporal	
até 24,99 kg/m ²	114 (24,6)
25 – 29,99 kg/m ²	180 (39,3)
≥30 kg/m ²	164 (35,3)
Sem informação	6 (1,3)
<u>História de câncer</u>	
História familiar de câncer de mama	
Sim	140 (30,2)
Não	316 (68,1)
Sem informação	8 (1,7)

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e comorbidade em mulheres com câncer de mama (N=464) (continuação).

Variáveis clínicas	N (%)
Informações histopatológicas	
Tipo histológico	
Carcinoma ductal infiltrante	347 (74,8)
Carcinoma ductal in situ	38 (8,2)
Carcinoma lobular invasivo	31 (6,7)
Outros	48 (10,3)
Grau histológico	
1	67 (14,4)
2	177 (38,1)
3	177 (38,1)
Tipo clássico	4 (0,8)
Sem informação	39 (8,4)
Estadiamentohistopatológico	
I	165 (35,5)
IIA	147 (31,7)
IIB	80 (17,2)
IIIA	32 (6,9)
IIIB	11 (2,4)
IIIC	29 (6,3)
Receptores hormonais	
Receptor de estrogênio positivo ¹	348 (75,0)
Receptor de progesterona positivo ²	303 (65,3)
HER-2 positivo ³	61 (13,1)
Cirurgia	
Tipo de cirurgia	
Conservadora	165 (35,6)
Mastectomia radical	299 (64,4)
Abordagem axilar	
Não realizada	34 (7,3)
Linfonodo sentinela	184 (39,7)
Linfadenectomia axilar	246 (53,0)
Tratamento adjuvante	
Quimioterapia	213 (45,9)
Radioterapia	229 (49,4)
Hormonioterapia	330 (71,1)

¹Sem informação= 33 (7,1%)

²Sem informação= 36 (7,8%)

³Sem informação= 98 (21,3%)

Tabela 2 –Prevalência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama (N=464).

CIRS-G	N (%)	
CIRS-G – gravidade (níveis 3 e 4)		
Sem comorbidade grave	273 (58,8)	
Com comorbidade grave	191 (41,2)	
CIRS-G - Órgãos/sistemas e morbidades selecionadas¹		No órgão/sistema N (%)
<u>Vascular</u>	369 (79,5)	
Hipertensão arterial sistêmica		331 (89,7)
Insuficiência vascular		138 (37,4)
Outras		24 (6,5)
<u>Endócrino / Metabólico / Mama</u>	239 (51,5)	
Obesidade		164 (68,8)
Diabetes		102 (42,6)
Outras		58 (24,3)
<u>Respiratório</u>	174 (37,5)	
Ex-tabagista		96 (55,2)
Tabagista		43 (24,7)
Bronquite / Asma		27 (15,5)
DPOC		15 (8,6)
Outras		27 (15,5)
<u>Músculo-esquelético/Tegumento</u>	172 (37,1)	
Artrose		111 (64,5)
Outras		114 (66,3)
<u>Gênito-urinário</u>	110 (23,7)	
Histerectomia		85 (77,3)
Outras		42 (38,2)
<u>Doença psiquiátrica</u>	95 (20,5)	
Depressão		40 (42,1)
Outros		75 (78,9)
<u>Olhos, ouvidos, garganta e laringe</u>	87 (18,8)	
<u>Coração</u>	68 (14,7)	
<u>Trato gastrointestinal inferior</u>	47 (10,1)	
<u>Trato gastrointestinal superior</u>	35 (7,5)	
<u>Neurológico</u>	28 (6,0)	
<u>Fígado</u>	27 (5,8)	
<u>Renal</u>	13 (2,8)	
<u>Hematopoiético</u>	9 (1,9)	

Tabela 2—Prevalência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama (N=464) (continuação).

Escala de Charlson	N (%)
Sem comorbidade	283 (61,0)
Com comorbidade	181 (39,0)
Escala de Charlson –Comorbidades²	
Diabetes mellitus sem complicações	98 (21,1)
Doença vascular periférica	76 (16,4)
DPOC	12 (2,6)
Doença cerebrovascular	12 (2,6)
Infarto do miocárdio	8 (1,7)
Insuficiência cardíaca	8 (1,7)
Demência	5 (1,1)
Úlcera péptica	5 (1,1)
Tumor sem metástase	4 (0,9)
Diabetes com complicações	4 (0,9)
Doença de tecido conjuntivo	3 (0,6)
Hemiplegia	3 (0,6)
Hepatopatia leve	3 (0,6)
Doença renal moderada ou grave	2 (0,4)
Linfoma	2 (0,4)
SIDA	1 (0,2)

¹ Dentro dos órgãos/sistemas os indivíduos podem apresentar mais de uma morbidade.

²As morbidades leucemia, doença hepática moderada ou grave e tumor sólido com metástase não foram observadas na população de estudo.

Tabela 3– Fatores associados à sobrevida global pela regressão de Cox simples e múltipla em mulheres com câncer de mama.

Variáveis	HR (IC 95%)	P valor	HRajustada (IC 95%)	P valor
Sociodemográficas e clínicas				
Faixa etária				
50 a 64 anos	1			
≥ 65 anos	1,89 (0,88– 4,05)	0,099		
Idade contínua	1,04 (1,01-1,08)	0,049	1,02 (0,99 - 1,07)	0,168
Estado marital				
União estável	1			
Outros	1,32 (0,61-2,84)	0,480		
Raça (Cor da pele)				
Branca	1		1	
Não branca	0,03 (0,13-0,74)	0,007	2,99 (1,22-7,31)	0,016
Escolaridade				
1º grau completo ou superior	1			
Até 1º grau incompleto	0,59 (0,27-1,32)	0,193		
Tabagismo atual				
Não	1			
Sim	1,47 (0,62-3,48)	0,365		
Consumo de álcool atual				
Não	1			
Sim	0,84 (0,35-1,98)	0,681		
Estadiamento histopatológico				
I a IIA	1		1	
IIB a IIIC	5,24 (2,29-11,98)	<0,001	2,64 (1,66 - 12,95)	0,003
Receptor de estrogênio				
Negativo	1			
Positivo	0,51(0,22-1,16)	0,128		
Receptor de progesterona				
Negativo	1			
Positivo	0,53 (0,24-1,15)	0,118		
Receptor HER-2				
Negativo	1			
Positivo	1,01(0,35-2,96)	0,984		
Tratamento				
Cirurgia				
Conservadora	1			
Mastectomia	2,54 (0,96-6,69)	0,004		
Quimioterapia				
Não	1			
Sim	0,75 (0,35-1,61)	0,452		
Realização quimioterapia				
Completa	1			
Alterada ou Incompleta	2,64 (0,66-10,55)	0,178		
Hormonioterapia				
Não	1			
Sim	0,34 (0,16-0,72)	0,006		
Realização de hormonioterapia				
Completa	1			
Alterada ou incompleta	2,24 (0,69-7,26)	0,207		
Radioterapia				
Não	1			
Sim	0,92 (0,43-1,95)	0,826		
Recidiva ou Metástase				
Não	1		1	
Sim	21,45 (9,62-47,81)	<0,001	14,67 (5,79–37,19)	<0,001

Tabela 3– Fatores associados à sobrevida global pela regressão de Cox simples e múltipla em mulheres com câncer de mama (continuação).

Variáveis	HR (IC 95%)	P valor	HRajustada (IC 95%)	P valor
Escala de Charlson				
Comorbidade	1	0,762		
Sem comorbidade	1,13 (0,52-2,43)			
Com comorbidade				
Doença vascular periférica	1			
Sem comorbidade	0,89 (0,31-2,60)	0,843		
Com comorbidade				
Diabetes sem complicações	1			
Sem comorbidade	1,62 (0,71-3,69)	0,271		
Com comorbidade				
CIRS-G				
Gravidade				
Sem comorbidade grave	1			
Com comorbidade grave	1,61 (0,75 – 3,42)	0,219		
Coração				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	3,59 (1,64–7,83)	0,003		
Sistema vascular				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	0,74 (0,31-1,76)	0,511		
Sistema respiratório				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,15 (0,53-2,47)	0,727		
Sistema gênito-urinário				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,11 (0,47-2,62)	0,818		
Sistema musculoesquelético				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,74 (0,73-4,11)	0,190		
Sistema endócrino				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,03 (0,48-2,18)	0,947		
Sistema psiquiátrico				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,13 (0,46-2,81)	0,789		

Tabela 4 – Fatores associados à sobrevida livre de doença pela regressão de Cox simples e múltipla em mulheres com câncer de mama.

Variáveis	HR (IC 95%)	P valor	HRajustada (IC 95%)	P valor
Idade (contínua)	1,03 (0,99 – 1,06)	0,059	1,03 (1,00-1,06)	0,068
Estado marital				
União estável	1	0,663		
Outros	1,14 (0,63-2,05)			
Raça (Cor da pele)				
Branca	1			
Não branca	1,74 (0,93-3,26)	0,089		
Escolaridade				
1º grau completo ou superior	1			
Até 1º grau incompleto	0,96 (0,53-1,72)	0,883		
Tabagismo atual				
Não	1			
Sim	0,97 (0,52-1,79)	0,917		
Consumo de álcool atual				
Não	1			
Sim	0,78 (0,39-1,54)	0,464		
Estadiamento histopatológico				
I a IIA	1		1	
IIB a IIIC	3,13 (1,73-5,66)	<0,001	2,80 (1,53-5,12)	0,001
Receptor de estrogênio				
Negativo	1		1	
Positivo	0,35 (0,19-0,65)	0,002	0,33 (0,18-0,61)	<0,001
Receptor de progesterona				
Negativo	1			
Positivo	0,35 (0,19-0,62)	<0,001		
Receptor HER-2				
Negativo	1			
Positivo	2,56 (1,29 – 5,10)	0,012		
Tratamento				
Cirurgia				
Conservadora	1			
Mastectomia	2,40 (1,16-4,99)	0,011		
Quimioterapia				
Não	1			
Sim	1,03 (0,57 – 1,85)	0,918		
Realização de quimioterapia				
Completa	1			
Alterada ou Incompleta	2,10 (0,83-5,33)	0,126		
Hormonioterapia				
Não	1			
Sim	0,43 (0,24 – 0,77)	0,006		
Realização de hormonioterapia				
Completa	1			
Alterada ou incompleta	3,02 (1,33-6,84)	0,013		
Radioterapia				
Não	1			
Sim	1,81 (0,98 – 3,32)	0,052		
Escala de Charlson				
Comorbidade				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,22 (0,67 – 2,20)	0,510		
Doença vascular periférica				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,16 (0,54-2,49)	0,708		
Diabetes sem complicações				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,26 (0,64-2,49)	0,510		

Tabela 4 – Fatores associados à sobrevida livre de doença pela regressão de Cox simples e múltipla em mulheres com câncer de mama (continuação).

Variáveis	HR (IC 95%)	P valor	HRajustada (IC 95%)	P valor
CIRGS				
Gravidade				
Sem comorbidade grave	1			
Com comorbidade grave	1,47 (0,82-2,65)	0,194		
Coração				
Sem comorbidade grave	1			
Com comorbidade grave	3,48 (1,08-11,26)	0,078		
Sistema vascular				
Sem comorbidade grave	1			
Com comorbidade grave	1,08 (0,50-2,32)	0,843		
Sistema respiratório				
Sem comorbidade grave	1			
Com comorbidade grave	1,74 (0,46-2,97)	0,741		
Sistema endócrino				
Sem comorbidade grave	1		1	
Com comorbidade grave	3,67 (0,51-26,69)	0,200	7,55 (0,99-57,35)	0,051
Sistema psiquiátrico				
Sem comorbidade grave	1			
Com comorbidade grave	1,15 (0,49-2,73)	0,748		

Figura 1 – Sobrevida global de mulheres com câncer de mama (N= 464).

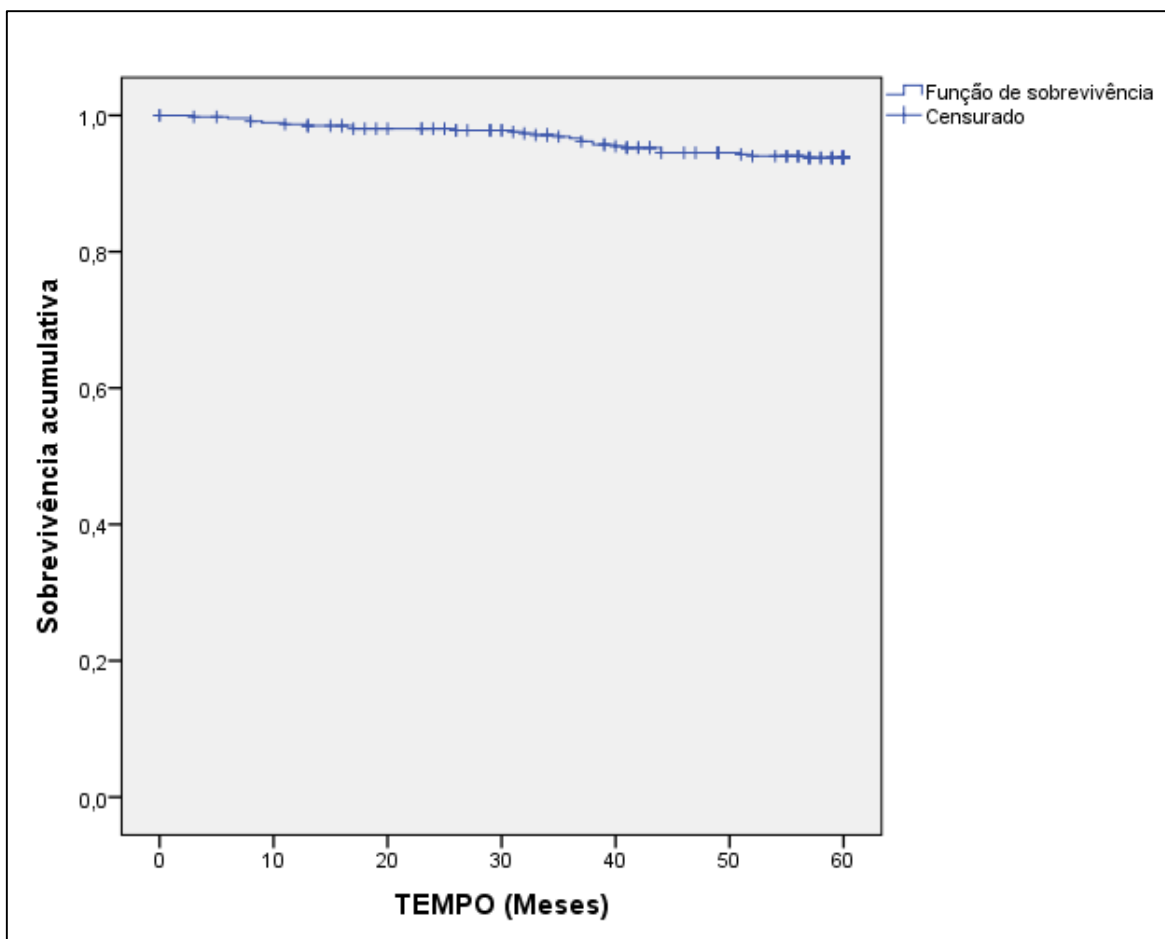
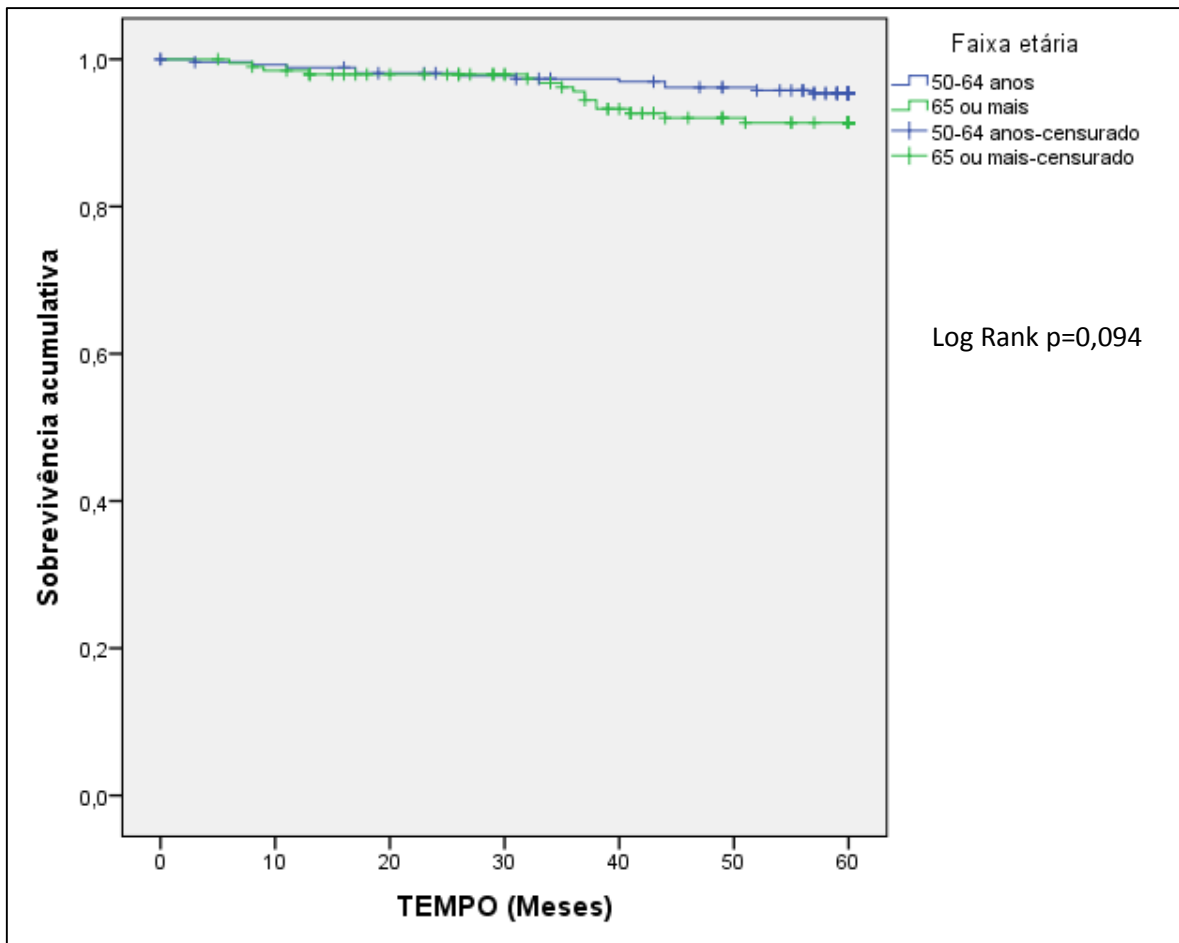


Figura 2 – Sobrevida global de mulheres com câncer de mama, segundo faixa etária (n=464).



Artigo 3

Fatores associados à modificação ou interrupção de tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama

Resumo

Introdução: As modalidades terapêuticas para o câncer de mama contemplam tratamentos sistêmicos e locais. A quimioterapia é um dos tratamentos que, segundo a literatura, está sujeito a alteração e/ou interrupção devido a presença de comorbidade. Se considerarmos que dois terços dos casos novos de câncer de mama são diagnosticados em mulheres com 65 anos ou mais e que a presença de comorbidade aumenta com a idade, torna-se relevante a investigação da associação entre comorbidade e a realização incompleta e/ou alterada da quimioterapia adjuvante. **Objetivo:** Analisar a associação entre comorbidade presente ao diagnóstico do câncer, idade e realização de tratamento quimioterápico adjuvante em mulheres com câncer de mama.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo com mulheres diagnosticadas com câncer de mama, matriculadas no Hospital do Câncer III-INCA, entre janeiro e dezembro de 2008, com estadiamento I-III, que se submeteram a tratamento cirúrgico curativo e tratamento quimioterápico adjuvante. A variável independente - comorbidade - foi mensurada por dois instrumentos padronizados: a escala de Charlson e a CIRS-G. Foram considerados desfechos a realização completa e incompleta/alterada do tratamento quimioterápico. Foram analisadas variáveis sociodemográficas e clínicas consideradas relevantes para o estudo. Para análise estatística dos dados, utilizou-se a regressão logística.

Resultados: Foram estudadas 186 mulheres, com idade média de 58,4 anos ($\pm 6,4$). Destas, 61,8% eram brancas, 54,3% referiram ter união estável e 50,5% apresentavam baixa escolaridade. A avaliação pela escala de Charlson apontou que 36,6% das mulheres apresentavam comorbidade. Com base na CIRS-G, 39,8% das participantes apresentavam comorbidade grave. O regime de tratamento mais frequente foi FAC + TXT (43,0%). Observou-se que 18,2% das mulheres não realizaram o tratamento inicialmente proposto, sendo o mesmo incompleto e/ou alterado. Entre os motivos descritos, a toxicidade foi o mais frequente (7,6%). No modelo final obtido pela regressão logística múltipla, a presença de comorbidade grave (ORajust=2,30 IC95% 1,07-4,93) e a idade acima de 65 anos (ORajust=2,39 IC95% 1,05-5,47) apresentaram associação com a realização incompleta/alterada de quimioterapia adjuvante.

Conclusão: Nesta população de estudo observou-se que a presença de comorbidade grave ao diagnóstico e a idade igual ou maior que 65 anos são fatores independentes associados à alteração ou realização incompleta de quimioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama.

Palavras chave: Neoplasias da mama, Quimioterapia, Comorbidade, Idoso.

Abstract

Introduction: Treatment modalities for breast cancer include systemic and local treatments. Chemotherapy according to literature is a treatment often subjected to alteration and/or interruption due to the presence of comorbidity. If we consider that two-thirds of the new cases of breast cancer are diagnosed in women aged 65 years or more and that comorbidity increases with age, it becomes relevant to analyze the association between comorbidity and the incomplete and/or altered realization of adjuvant chemotherapy.

Objective: To analyze the association between comorbidities present at cancer diagnosis, age and use of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer.

Methods: A retrospective cohort study with women diagnosed with breast cancer enrolled in the Cancer Hospital III-INCA between January and December 2008, with stage I-III, who underwent curative surgery and adjuvant chemotherapy. Two standardized instruments measured the independent variable - comorbidity -: the Charlson scale and the CIRS-G. Outcomes were considered complete, incomplete or altered chemotherapy treatment. Sociodemographic and clinical variables considered relevant for the study were analyzed. For statistical analysis, we used logistic regression.

Results: We studied 186 women, mean age 58.4 years (\pm 6.4). Of these, 61.8% were white, 54.3% had a stable union and 50.5% had low education. The assessment by the Charlson scale found that 36.6% of women had comorbidity. Based on the CIRS-G, 39.8% of participants had severe comorbidity. The most common treatment regimen was FAC + TXT (43.0%). It was observed that 18.2% of women did not undergo the initially proposed treatment and the chemotherapy regimen was incomplete and/or altered. Among the reasons described, toxicity was the most frequent (7.6%). In the final model obtained by multiple logistic regression, the presence of severe comorbidity (ORadjusted = 2.30 95% CI 1.07 to 4.93) and age over 65 years (ORadjusted = 2.39 95% CI 1.05 to 5.47) were associated with incomplete achievement / changed adjuvant chemotherapy regimen.

Conclusion: In this study population, the presence of severe comorbidity at diagnosis and age equal to or greater than 65 were independent factors associated with change or incomplete realization of adjuvant chemotherapy.

Keywords: Breast neoplasms, Drug therapy, Comorbidities, Aged.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia com maior incidência entre as mulheres no mundo, sendo esperados para 2015, segundo as estimativas do Globocan, 1.790.861 novos casos, sendo 69% destes em mulheres com 65 anos ou mais (GLOBOCAN, 2015). Para o Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou a ocorrência de 57.120 novos casos em 2014 (INCA, 2014). Diante da magnitude da incidência e da mortalidade do câncer de mama, seu controle, diagnóstico precoce e tratamento são considerados prioridades das políticas nacionais de saúde (MS, 2014).

O tratamento para o câncer de mama contempla abordagem local (cirurgia e radioterapia) e sistêmica (quimioterapia e hormonioterapia) (Lorrisch; Piccart, 2006), sendo cada tratamento indicado com base nas características da neoplasia e nas condições de saúde das pacientes. Algumas dessas condições são determinantes para a prescrição do regime terapêutico, entre elas, alterações fisiológicas do processo do envelhecimento, presença de comorbidade, incapacidade funcional, deficiência cognitiva e ausência de apoio social (Repetto & Comandini, 2000; Bouchardy et al, 2007; Aparicio et al, 2009; Lavelle et al, 2012).

Entre os tratamentos para o câncer de mama, a quimioterapia tem sido apontada como aquele que pode sofrer maior interferência de fatores como comorbidade e idade avançada, tanto para sua prescrição como para sua realização completa (Hancke et al, 2009; McCaskill-Stevens; Abrams, 2011; O'Connor et al, 2012; Klepin et al, 2014).

Apesar da importância do câncer de mama no Brasil, as relações entre idade, comorbidade e interrupção ou alteração do tratamento quimioterápico em pacientes com essa neoplasia ainda foram pouco estudadas em nosso meio.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar os fatores associados à interrupção e/ou alteração do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama.

Material e métodos

Trata-se de um estudo longitudinal, para o qual foram elegíveis pacientes que se submeteram a tratamento quimioterápico curativo após cirurgia (adjuvante), pertencentes à coorte retrospectiva de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e matriculadas no Instituto Nacional de Câncer para tratamento entre janeiro e dezembro de 2008 (Ferreira et al, 2015).

Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos, realizada por pessoal treinado, no período entre maio de 2014 e agosto de 2015. A confirmação do estadiamento anátomo-patológico foi realizada pela confirmação dos dados descritos nos laudos, assim como as informações sobre tipo e grau histológico e os receptores hormonais.

Estudou-se variáveis sociodemográficas (idade, data de nascimento, estado marital, escolaridade e raça), de hábitos de vida (tabagismo e consumo de álcool) e clínicas (*status*menopausal, índice de massa corporal e características do tumor).

A presença de comorbidades ao diagnóstico foi avaliada com base em dois instrumentos padronizados: Escala de Comorbidades de Charlson e a *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric* (CIRS-G). A escala de Charlson foi desenvolvida para avaliar o risco de óbito em uma população de indivíduos hospitalizados e contempla 19 condições clínicas que apresentam impacto na mortalidade (Charlson et al, 1987). Para cada condição clínica é atribuído um peso, de acordo com seu impacto na mortalidade, podendo variar de 1 (por exemplo: infarto do miocárdio, DPOC, diabetes sem

complicações) até 6 (SIDA). O escore final é calculado a partir da soma da pontuação de cada condição clínica. A *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric*(CIRS-G) avalia a presença de condições clínicas com base em 14 órgãos/sistemas (Linn et al, 1968; Miller et al; 1992). As condições clínicas observadas em cada órgão/sistema são pontuadas com base na sua gravidade, podendo variar entre 0 (sem comorbidade) e 4 (comorbidade extremamente grave). Para cada órgão/sistema é atribuída a pontuação da condição clínica mais grave.

Para a variável dependente – quimioterapia adjuvante - foram analisadas as informações referentes a tratamento prescrito e realizado, regime de tratamento, realização completa ou incompleta/alterada, motivo da alteração/interrupção.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer e da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas por meio de medidas de tendência central e dispersão e para as variáveis categóricas foram utilizadas frequências simples.

Com base na pontuação obtida na escala de Charlson, as mulheres foram classificadas em dois estratos: sem comorbidade (0 pontos) e com comorbidade (≥ 1 ponto). Para a CIRS-G foi considerado a gravidade observada nos sistemas/órgãos: sem comorbidade grave (ausência de pontuação 3 ou 4) e com comorbidade grave (pontuação 3 e/ou 4 em qualquer órgão ou sistema). Foram descritas as frequências das comorbidades avaliadas pela escala de Charlson e a prevalência de condições clínicas nos órgãos e sistemas avaliados pela CIRS-G.

Para analisar as associações entre comorbidade, idade e realização de tratamento quimioterápico, foi utilizada a análise de regressão logística não condicional, simples e múltipla. A variável de desfecho considerada foi realização incompleta/alteração do

tratamento quimioterápico (sim/não). As variáveis independentes relacionadas a comorbidade foram CIRS-G (presença/ausência de comorbidade grave) e escala de Charlson (sem/com comorbidade). As variáveis independentes foram estratificadas em duas categorias para fins de análise.

Utilizou-se a regressão logística simples e múltipla para calcular as *odds ratio*, considerando intervalo de confiança de 95%. Para entrada no modelo múltiplo, considerou-se a significância clínica e estatística (p valor menor ou igual a 0,20). Para permanência no modelo final, considerou-se alfa a 5%. O software SPSS, versão 21.0 foi utilizado para análise dos dados.

Resultados

Foram avaliadas 186 mulheres que atendiam aos critérios de elegibilidade para este estudo. A idade média da população correspondeu a 58,4 anos ($\pm 6,37$), com mediana de 57,0 anos (50-76). Destas, 22% apresentavam 65 anos ou mais. Ao analisar os aspectos sociodemográficos, observou-se que 54,3% referiram ter união estável (casada ou viver com companheiro), 50,5% apresentavam baixa escolaridade e 61,8% eram brancas (Tabela 1).

Em relação aos hábitos de vida, identificou-se que 64,5% das mulheres não eram fumantes e 68,8% informaram não consumir bebida alcoólica. Entre as participantes, 85% encontravam-se na pós-menopausa e 43% apresentavam obesidade. Quanto aos tratamentos realizados, o tipo de cirurgia mais freqüente foi a mastectomia (69,2%) e 99,5% das mulheres se submeteram a algum procedimento de abordagem axilar (biópsia de linfonodo sentinela ou linfadenectomia axilar). O tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal infiltrante (90,3%) e 79% apresentaram estadiamentos I-II. O receptor de estrogênio foi positivo em 76,3% mulheres (Tabela1).

Com base na avaliação pela escala de Charlson, 36,6% das mulheres apresentavam comorbidade. Considerando a gravidade da escala CIRS-G, 39,8% das participantes apresentavam comorbidade grave (Tabela 1).

Na tabela 2 estão descritas as comorbidades mais frequentes observadas na população de estudo, com base na escala de Charlson, destacando-se a doença vascular periférica (18,3%) e a diabetes mellitus sem complicações (17,2%). Na tabela 3, pode-se observar os órgãos/sistemas afetados com mais frequência segundo a CIRS-G: sistema vascular (80,1%), endócrino/metabólico/mama (53,2%), sistema respiratório (44,4%), sistema musculoesquelético/tegumento (38,2%), sistema geniturinário (27,4%) e doenças psiquiátricas (21,5%). Entre os cinco principais sistemas/órgãos afetados, destacaram-seas seguintes condições clínicas: hipertensão arterial sistêmica (86,5%), ser tabagista/ex-tabagista (79,2%), ter se submetido a histerectomia (82,3%), artrose (60,6%), obesidade (80,8%) e depressão (50,0%).

Na tabela 4 são apresentados os dados referentes ao tratamento quimioterápico realizado pelas participantes do estudo. O regime de tratamento mais frequente foi FAC + TXT, correspondendo a 43,0% dos tratamentos realizados. Observou-se que 34 pacientes (18,2%) não realizaram o tratamento inicialmente proposto, sendo o mesmo incompleto ou alterado por diferentes motivos, sendo mais frequente a toxicidade do esquema quimioterápico, identificado em 20 (7,6%) participantes.

Na análise logística simples todas as variáveis independentes apresentaram associação com o desfecho. Conforme os critérios pré-determinados, as variáveis comorbidade grave analisada pela CIRS-G, idade, estado marital e consumo de álcool foram avaliadas por meio da regressão logística múltipla. As variáveis foram inseridas, uma por uma, na equação e o modelo final foi considerado a partir da significância estatística e clínica, do valor de R^2 , da análise de resíduos e da razão de

verossimilhança. Seguindo estes critérios, estado marital e consumo de álcool foram excluídas do modelo final e somente presença de comorbidade grave e idade acima de 65 anos apresentaram associação, com significância estatística, com a realização incompleta ou alterada de quimioterapia (tabela 5).

Discussão

Neste estudo observou-se que as mulheres que apresentavam comorbidade grave ao diagnóstico de câncer de mama apresentaram uma chance maior de alteração e/ou interrupção do tratamento quimioterápico, assim como as mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. Estudos têm apontado que a comorbidade e a idade são fatores preditores de modificações do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama (Patnaik et al, 2011; Joerger et al, 2013). Esses resultados corroboram aqueles encontrados em um estudo realizado nos Estados Unidos, entre 1997 e 2010, com 204 mulheres de 65 anos ou mais com câncer de mama que receberam tratamento quimioterápico, no qual se observou que comorbidade e idade eram fatores de risco para não completude e/ou modificação do esquema terapêutico (O'Connor et al, 2012).

Esses achados são relevantes, pois indicam que mulheres que apresentam comorbidade grave ou idade igual ou maior que 65 anos necessitam ter um planejamento mais rigoroso do tratamento quimioterápico e constante monitoramento. A interrupção e/ou a alteração da quimioterapia, assim como as complicações decorrentes deste tratamento podem, além de comprometer o estado geral e a condição clínica das pacientes, ter impacto também no seu prognóstico, uma vez que a realização não adequada de um tratamento curativo tem uma relação importante com recidiva e óbito. O'Connor et al (2012) verificaram que as idosas que tiveram um bom

planejamento do tratamento quimioterápico apresentaram um aumento na sobrevida ($p < 0,01$).

Entre as mulheres com câncer de mama que participaram deste estudo, 18,2% apresentaram situações nas quais o tratamento teve sua realização incompleta/alterada. Achados semelhantes foram identificados por O'Connor et al (2012), que identificaram em sua população de estudo uma frequência de 20% de interrupção da quimioterapia e uma redução da dose ao longo do tratamento correspondendo a 9%. Para a prescrição do regime quimioterápico adjuvante, diversas condições são consideradas, sendo a comorbidade e a idade duas questões importantes. Sabe-se que os agentes quimioterápicos possuem efeitos colaterais importantes, principalmente relacionados a toxicidade (Aapro et al, 2010). Entre os esquemas quimioterápicos mais frequentes em nossa população de estudo, observamos a doxorubicina (família das antraciclinas), fármaco que possui relação importante com o desenvolvimento de cardiopatias (Aapro et al, 2010). Sua aplicação, seguida por tratamento com trastuzumab, pode elevar o risco de cardiotoxicidade (Du et al, 2010). No entanto, devido ao tamanho de nossa amostra, não foi possível analisar esta relação.

Outra questão que precisa ser ressaltada diz respeito à idade das mulheres submetidas ao tratamento quimioterápico. Em 2007, a SIOG (*International Society of Geriatric Oncology*) publicou seu *guidelines* sobre o tratamento para o câncer de mama em mulheres idosas, recomendando que a prescrição de tratamento adjuvante quimioterápico não deveria ser baseada na idade cronológica do paciente, mas sim considerar os benefícios e a tolerância ao tratamento, a expectativa de vida e as condições de saúde (Wildiers et al, 2007). A atualização destas *guidelines*, publicada em 2012, reforça as recomendações anteriores (Biganzoli et al, 2012).

Em nossa população de estudo, observamos que somente 22% das mulheres que se submeteram ao tratamento quimioterápico apresentavam 65 anos ou mais. Em 2010, Hancke e colaboradores (2010) identificaram situação semelhante em seu estudo, observando que a quimioterapia adjuvante não foi realizada em 36% das mulheres entre 65 e 69 anos e em 77% na faixa etária de 75-79 anos, apesar das pacientes apresentarem critérios que indicavam esse tratamento.

Apesar do câncer de mama ser uma patologia que geralmente apresenta evolução clínica lenta e características menos agressivas entre mulheres mais idosas (Repetto; Balducci, 2002; Benz, 2008), muitas vezes estas recebem tratamentos menos eficazes, sendo subtratadas, devido à idade e à presença de comorbidade (Repetto & Comandini, 2000; Bouchardy et al, 2007; Aparicio et al, 2009; Lavelle et al, 2012).

Apesar das orientações da SIOG indicarem os benefícios do tratamento quimioterápico em mulheres mais velhas, muitos profissionais consideram que a escassez de informações sobre a resposta clínica destas ao tratamento seja um fator limitante para sua prescrição (Yood et al, 2008; Hancke et al, 2009; McCaskill-Stevens; Abrams, 2011). No entanto, se considerarmos o período no qual os tratamentos das participantes deste estudo foram prescritos (2008-2009), autores já apontavam os benefícios da quimioterapia para essas mulheres (Chen et al, 2003; Wildiers et al, 2007) e as consequências do subtratamento do câncer (Bouchardy et al, 2007, Lavelle et al, 2007). Ensaios clínicos publicados recentemente incluíram idosas em protocolos de pesquisa de quimioterapia adjuvante, sendo observado que se pode prescrever este tratamento com segurança e que o mesmo traz benefícios para estas pacientes (Glas et al, 2014; Klepin et al, 2014).

Muitos autores consideram que a comorbidade tem relação com idade, uma vez que a medida que se envelhece, a frequência de comorbidades diagnosticadas apresenta

uma elevação (Kiderlen et al, 2014). No entanto, apesar desta situação ser real, alguns estudos têm apontado a importância da comorbidade como fator preditor na realização do tratamento oncológico, independentemente da idade (Muss, 2007; Kiderlen et al, 2014). Esses resultados corroboram os achados deste estudo, indicando que a comorbidade e a idade estão associados de forma independente a modificações no tratamento quimioterápico adjuvante.

Existem diversos instrumentos para mensuração de comorbidade, sendo a escala de comorbidade de Charlson e a CIRS-G os mais utilizados em pacientes oncológicos (Extermann, 2000; McCaskill-Stevens; Abrams, 2011). A escala de Charlson apresenta um sistema de classificação constituído a partir de doenças que necessitam da hospitalização dos pacientes para tratamento (Charlson et al, 1987). Apesar de ser amplamente utilizada, ela pode representar uma situação diferente daquela observada na população deste estudo, constituída por mulheres mais jovens e mais saudáveis. Talvez por este motivo, neste estudo não tenham sido observadas associações com significância estatística entre a avaliação de comorbidade por esta escala e alterações no tratamento quimioterápico. A escala CIRS-G possibilita identificar um maior número de condições clínicas, uma vez que avalia sistemas e órgãos (Miller et al, 1992). Cabe ressaltar que avaliação por gravidade fornece informações importantes para a identificação de comorbidades com relevância clínica para definição de tratamento, possibilitando a exclusão de condições clínicas que não apresentam relevância para realização do tratamento oncológico.

A utilização de escalas de mensuração de comorbidade, além de proporcionar a padronização dessa avaliação para fins de comparação entre estudos, fornece medidas-resumo que permitem analisar o impacto da condição clínica do indivíduo na realização do tratamento quimioterápico (Extermann, 2000).

Entre as limitações deste estudo, podemos considerar o fato de ter um desenho retrospectivo e, portanto, estar sujeito a vieses relacionados à qualidade das informações presentes no prontuário. No entanto, a instituição passou por um processo de acreditação hospitalar em 2008, sendo um dos critérios analisados a qualidade do preenchimento dos prontuários médicos. Outra limitação está relacionada ao número de mulheres submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante para câncer de mama. Apesar do tamanho da população de estudo não ser muito grande, foi observada significância estatística na associação entre realização incompleta/alterada da quimioterapia e comorbidade grave e idade igual ou superior a 65 anos.

Neste estudo observou-se que a presença de comorbidade grave ao diagnóstico e a idade igual ou maior que 65 anos são fatores associados à alteração ou realização incompleta de quimioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama. Sabe-se que essas mulheres podem também se beneficiar do tratamento quimioterápico, desde que planejado de forma adequada e monitorado. Dessa forma, considera-se relevante analisar de maneira padronizada estes fatores, o que poderá contribuir para a realização adequada da quimioterapia em pacientes com esse perfil.

Referências

Aparicio, T; Navazesh, A; Boutron, I; Bouarioua, N, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009; 71(3): 249-57.

Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):e148-60.

Bouchardy, C; Rapiti, E; Bjagojevic, S. et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(14): 1858-1869.

Charlson, ME; Pompei, P; Ales, KL; Mackenzie, CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chron Dis* 1987;40 (5):373-383.

Chen, H; cantor, A; Meyer, J. et al. Can older cancer patients tolerate Chemotherapy? A prospective pilot study. *American Cancer Society* 2003; 97 (4): 1107-1114.

Extermann, M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical Reviews in Oncology:Hematology*, 2000; 35:181–200.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

Joerger M, Thürlimann B, Savidan A, Frick H, Rageth C, Lütolf U, Vlastos G, Bouchardy C, Konzelmann I, Bordoni A, Probst-Hensch N, Jundt G, Ess S. Treatment of breast cancer in the elderly: a prospective, population-based Swiss study. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(1):39-47.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2014.

Lorhisch C, Piccart M. Câncer de mama. In: POLLOCK, R. E. et al. Manual de Oncologia Clínica da UICC. 8 ed. Fundação Oncocentro de São Paulo, São Paulo, 2006.

Globocan. Globocan 2012. Tables by cancer. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>. Acesso em: 21 de agosto de 2015.

Hancke, K; Denking, MD; Köning, J; Kurzeder, C et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Annals of Oncology*, 2010; 21: 748-753.

Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, van de Water W, de Craen AJ, Guicherit OR, Merkus JW, Extermann M, van de Velde CJ, Liefers GJ. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 May;145(1):185-92.

Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV, Kornblith AB, Hurria A, Winer EP, Hudis C, Cohen HJ, Muss HB, Kimmick GG. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). *J Oncol Pract.* 2014; 10(5): e285-92.

Lavelle, K; Downing, A; Thomas, J; Lawrence, G. et al. Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by co-morbidity? *British Journal of Cancer.* 2012; 107: 1175–1180.

Linn, BS; Linn, MW; Gurel, L. Cumulative Illness Rating Scale. *Journal of the American Geriatric Society.* 1968;16(5):622-626.

McCaskill-Steves, W; Abrams, J. Comorbidities in the aging breast cancer population: are current assessments leading to improved outcomes? *JNCI.* 2011; vol 103 (14): 1072.

Miller, MD; Paradis, CF; Houck, PR; Mazumdar, S; Stack, JA; Rifai, H; Mulsant, B; Reynolds III, CF. Rating Chronic Medical Illness Burden in Geropsychiatric Practice and Research : Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research.* 1992; 41: 237-248.

Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast.* 2007 Dec;16 Suppl 2:S159-65

O'Connor T, Edge, SB; Kossoff, EB et al. Factors affecting the delivery of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2012; 3:320-328.

Patnaik, JL; Byers, T; DiGiuseppi, C; denberg, TD; Dabalea, D. the influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1101-1111.

Repetto L, Comandini D. Cancer in the elderly: assessing patients for fitness. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2000; 35: 155–160.

Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, Hurria A, Extermann M, Girre V, Brain E, Audisio RA, Bartelink H, Barton M, Giordano SH, Muss H, Aapro M; Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol.* 2007; 8(12):1101-15.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e comorbidade em mulheres com câncer de mama (N=186).

Variáveis	N (%)
Variáveis sociodemográficas	
Faixa etária	
50 a 64 anos	145 (78,0)
65 anos ou mais	41 (22,0)
Estado marital	
União estável	101 (54,3)
Outros	82 (44,1)
Sem informação	03 (1,6)
Escolaridade	
Analfabeto - ensino fundamental incompleto	94 (50,5)
Ensino fundamental completo	21 (11,3)
Ensino médio ou mais	68 (36,6)
Sem informação	03(1,6)
Raça	
Branca	115 (61,8)
Outras	59 (31,7)
Sem informação	12 (6,5)
Variáveis clínicas	
Hábito tabágico	
Não fumante	120 (64,5)
Fumante	18 (9,7)
Ex-fumante	47 (25,3)
Sem informação	01 (0,5)
Consumo de álcool	
Nunca	128 (68,8)
Consumo eventual	47 (25,3)
Não consome mais	08 (4,3)
Sem informação	03 (1,6)
Menopausa	
Não	25 (13,4)
Fisiológica	116 (62,4)
Artificial	42 (22,6)
Sem informação	03 (1,6)
Índice de Massa Corporal	
<18,5 Kg/m ²	02 (1,1)
18,5 – 25 Kg/m ²	39 (20,9)
25 – 30 Kg/m ²	65 (35,0)
30 – 35 Kg/m ²	52 (27,9)
>35 Kg/m ²	28 (15,1)
Cirurgia	
Tipo de cirurgia	
Conservadora	61 (32,8)
Mastectomia radical	125 (69,2)
Abordagem axilar	
Não realizada	01 (0,5)
Linfonodo sentinela	48 (25,8)
Linfadenectomia axilar	137 (73,7)

Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e comorbidade em mulheres com câncer de mama (N=186) (continuação).

Variáveis	N (%)
Informações histopatológicas	
Tipo histológico	
CDI	168 (90,3)
outros	18 (9,7)
Grau histológico	
1	16 (8,6)
2	66 (35,5)
3	97 (52,2)
Sem informação	07 (3,8)
Estadiamento	
I	26 (14,0)
IIA	72 (38,7)
IIB	49 (26,3)
IIIA	20 (10,8)
IIIB	02 (1,1)
IIIC	17 (9,1)
Receptores hormonais	
Receptor de estrogênio positivo	142 (76,3)
Receptor de progesterona positivo	120 (64,5)
HER-2 positivo	40 (21,5)
Comorbidades	
Escala de Charlson	
Sem comorbidade	118 (63,4)
Com comorbidade	68 (36,6)
CIRS-G – gravidade (níveis 3 e 4)	
Sem comorbidade grave	112 (60,2)
Com comorbidade grave	74 (39,8)

Tabela 2 - Frequência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, segundo Escala de Charlson (N=186).

Comorbidades*	N (%)
Doença vascular periférica	34 (18,3)
Diabetes mellitus sem complicações	32 (17,2)
Infarto do miocárdio	4 (2,2)
DPOC	4 (2,2)
Insuficiência cardíaca	3 (1,6)
Doença cerebrovascular	3 (1,6)
Demência	1 (0,5)
Doença de tecido conjuntivo	1(0,5)
Úlcera péptica	1(0,5)
Hepatopatia leve	1 (0,5)

*Hemiplegia, doença renal moderada ou grave, diabetes com complicações, tumor sem metástase, leucemia, linfoma, doença hepática moderada ou grave, tumor sólido com metástase e SIDA não foram observadas nestas pacientes.

Tabela 3 - Frequência de comorbidade em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, segundo CIRS-G (N=186).

<u>Órgãos/sistemas e comorbidades selecionadas*</u>	<u>N (%)</u>
<u>Vascular</u>	149 (80,1)
Hipertensão arterial sistêmica	129 (86,5)
Insuficiência vascular	59 (39,5)
Outras	06 (5,4)
<u>Endócrino / Metabólico / Mama</u>	99 (53,2)
Obesidade	80 (80,8)
Diabetes	34 (34,3)
Outras	21 (21,2)
<u>Respiratório</u>	82 (44,4)
Ex-tabagista	47 (57,3)
Tabagista	18 (21,9)
Bronquite / Asma	14 (17,1)
DPOC	04 (4,9)
Outras	14 (17,1)
<u>Músculo-esquelético/Tegumento</u>	71 (38,2)
Artrose	43 (60,6)
Outras	49 (69,0)
<u>Gênito-urinário</u>	51 (27,4)
Histerectomia	42 (82,3)
Outras	15 (29,4)
<u>Doença psiquiátrica</u>	40 (21,5)
Depressão	20 (50,0)
Outros	25 (62,5)
<u>Olhos, ouvidos, garganta e laringe</u>	36 (19,4)
<u>Coração</u>	26 (14,0)
<u>Trato gastrointestinal superior</u>	14 (7,5)
<u>Trato gastrointestinal inferior</u>	14 (7,5)
<u>Fígado</u>	11 (5,9)
<u>Neurológico</u>	09 (4,8)
<u>Renal</u>	05 (2,7)

*Alterações no sistema hematopoiético não foram observadas nestas mulheres.

Tabela 4 – Regimes de tratamento de quimioterápico adjuvante em mulheres com câncer de mama (N=186).

Tipos de quimioterapia*	N	%
FAC-TXT	80	43,0
FAC	43	23,2
FAC-TXT-trastuzumab	31	16,7
AC	29	15,6
Outros	03	1,5

Realização do tratamento	N	%
Completo	152	81,8
Incompleto	17	9,1
Alterado	17	9,1

Motivos de interrupção/alteração	N=34	%
Toxicidade	20	7,6
Outras complicações do tratamento	13	6,8
Recusa	01	0,5

*FAC: ciclofosfamida, doxorubicina e 5-FU (5-fluorouracil).

TXT: docetaxel.

AC: doxorubicina e ciclofosfamida.

Tabela 5 – Fatores associados a interrupção/alteração de tratamento quimioterápico adjuvante prescrito em mulheres com câncer de mama (N=186).

Variáveis	OR (IC 95%)	p valor	ORajust(IC 95%)	p valor
CIRS-G*				
Sem comorbidade grave	1		1	
Com comorbidade grave	2,23 (1,05-4,75)	0,037	2,30 (1,07-4,93)	0,033
Charlson				
Sem comorbidade	1			
Com comorbidade	1,47 (0,69-3,14)	0,313		
Idade*				
50-64 anos	1		1	
65 e mais anos	2,31 (1,03-5,21)	0,043	2,39 (1,05-5,47)	0,039
Estado Marital*				
União estável	1			
Outros	2,00 (0,94-4,27)	0,072		
Escolaridade				
Baixa escolaridade	1			
Média/alta escolaridade	1,01 (0,47-2,14)	0,985		
Raça				
Branca	1			
Outras	1,14 (0,52-2,52)	0,741		
Hábito tabágico				
Não	1			
Fumante + ex-fumante	1,37 (0,64-2,94)	0,415		
Consumo de álcool*				
Não	1			
Sim	1,96 (0,90-4,26)	0,09		
Índice de massa corporal				
Menor 30	1			
30 ou mais	1,11 (0,44-2,77)	0,821		
Estadiamento				
I-IIA	1			
IIB-IIIC	0,85 (0,40-1,80)	0,680		

*Variáveis testadas no modelo múltiplo.

6.Considerações finais

Apesar do câncer de mama estar relacionado ao processo de envelhecimento e, de modo geral, apresentar características mais indolentes em mulheres mais velhas, a magnitude das taxas de mortalidade de mulheres com 60 anos ou mais de idade é elevada, quando comparada as de mulheres mais jovens. Nas diferentes regiões do estado do Rio de Janeiro, embora se tenha observado uma tendência de declínio, a mortalidade de mulheres com 60 anos ou mais é ainda muito alta. Alguns fatores podem contribuir para essa maior mortalidade, sendo a comorbidade, variável também relacionada ao processo de envelhecimento, apontada como um fator relevante na literatura.

A avaliação da sobrevida global de mulheres com 50 anos ou mais diagnosticadas com câncer de mama indicou que o estadiamento, a idade, a raça e o desenvolvimento de recidiva e/ou metástase estão associados à mesma, sendo a comorbidade, apesar de sua prevalência elevada, um fator não diretamente relacionado a esse desfecho nesta população de estudo. Entretanto, a análise dos fatores associados à sobrevida livre de doença, demonstrou o papel da comorbidade como fator de risco para o desenvolvimento de recidiva/metástase, mesmo após ajustamento por estadiamento e idade.

Diante dessa observação, julgou-se importante analisar a associação da comorbidade com a realização de quimioterapia adjuvante, objeto do último artigo apresentado nesta tese. Nele foi possível observar que a comorbidade e a idade se mostraram associadas, como fatores independentes, à realização incompleta da quimioterapia adjuvante ou à alteração do regime instituído.

Diante desses resultados, cabe ressaltar a importância do aprofundamento dos estudos relativos à comorbidade em pacientes com câncer, uma vez que esta pode

influenciar no tratamento e no prognóstico da doença, em especial entre aqueles com idade mais avançada.

7.Referências - Introdução e referencial teórico

Alibhai, SM. Assessing the Impact of Comorbid Illnesses on Death Within 10 Years in Prostate Cancer Treatment Candidates. *Cancer*, 2011: 3872-3874.

Anderson, WF; Pfeiffer, RM; Dores, GM; Sherman, ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15:1899–905.

Aparicio, T; Navazesh, A; Boutron, I; Bouarioua, N, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009; 71(3): 249-57.

Balducci, L. Epidemiology of cancer and aging. *The Journal of Oncology Management*, 2005; 47-50.

Basílio, DV; Mattos, IE. Câncer em mulheres idosas das regiões Sul e Sudeste do Brasil: Evolução da mortalidade no período 1980-2005. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2008; 11(2): 204-214.

Benz, CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2008: 66: 65–74.

Bouchardy, C; Rapiti, E; Bjagojevic, S. et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(14): 1858-1869.

Braithwaite, D; Moore, DH; Satariano, WA; Kwan, ML et al. Prognostic impact of comorbidity among long-term breast cancer survivors: results from the LACE Study. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2012; 21(7):1115-1125.

Campisi, J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act. *Mech Aging Dev*, 2005; 126:51-58.

Chaimowicz, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas, 1997; 31(2): 184-200.

Charlson, ME; Pompei, P; Ales, KL; Mackenzie, CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chron Dis* 1987;40 (5):373-383.

Charlson, M; Szatrowski, TP; Peterson, J; Gold, J. Validation of a Combined Comorbidity Index. *J Clin Epidemiol*, 1994; 47(11):1245-1251.

Christensen, K; Doblhammer, G; Rau, R; Vaupel, JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 2009; 374(9696): 1196-1208.

Cohen, HJ. The cancer aging interface: a research agenda. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 14: 1945-1948.

Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F, Fratino L, Scalone S, Veronesi A. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(1):92-8.

Dialla PO, Quipourt V, Gentil J, Marilier S, Poillot ML, Roignot P, Altwegg T, Darut-Jouve A, Guiu S, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. In breast cancer, are treatments and survival the same whatever a patient's age? A population-based study over the period 1998-2009. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(5):617-26.

Eser, S; Yakut, C; Özdemir, R; Karakılınç, H; Özalan, S; Marshall, SF; Karaoğlanoğlu, O; Anbarcıoğlu, Z; Üçüncü, N; Akın, Ü; Özen, E; Özgül, N; Anton-Culver, H; Tuncer, M. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010; 11(Suppl6): 1731–1739.

a. Extermann, M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *European Journal of Cancer*, 2000; 36: 453-471.

b. Extermann, M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical Reviews in Oncology:Hematology*, 2000; 35:181–200.

Feinstein, AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*, 1970; 2:455–468.

Ferrucci, L; Giallauria, F; Guralnik, JM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am*, 2008; 46(4): 643-662.

Firat, S; Pleister, A; Byhardt, RW; Gore, e. Age is independent of comorbidity influencing patient selection for combined modality therapy for treatment of stage III nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *American journal of clinical Oncology*, 2006; 29(3): 252-240.

Franceschi, S; Vecchia, CL. Cancer epidemiology in the elderly. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2001; 39: 219-226.

Freeman, VL; Durazo-Arvizu, R; Keys, LC; Johnson, MP; Schaferneck, K. Racial Differences in Survival Among Men With Prostate Cancer and Comorbidity at Time of Diagnosis. *American Journal of Public Health*, 2004; 94(5):803-808.

Freitas-Júnior, R; Gonzaga, CMR; Freitas, NMA; Martins, E; Dardes, RCM. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics*, 2012; 67(7): 731-737.

Globocan. Globocan 2012. Tables by cancer. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>. Acesso em: 21 de agosto de 2015.

Hancke, K; Denking, MD; Köning, J; Kurzeder, C et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Annals of Oncology*, 2010; 21: 748-753.

Hurria, A. Embracing the Complexity of Comorbidity. *Journal of Clinical Oncology*, 2011: 4217-4218.

Inouye, K; Pedrazzani, ES; Pavarini, SCI. Octogenários e cuidadores: perfil sócio-demográfico e correlação da variável qualidade de vida. *Texto contexto – Enfermagem*, 2008; 17(2): 350-357.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Sinopse do Senso Demográfico de 2010. Rio de Janeiro, 2011.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/>. Acesso em: setembro 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro : Inca, 2014.

Jemal, A; Siegel, R; Ward, E; Hao, Y; Xu, J. et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71–96.

Kartal, M; Tezcan S; Canda T. Diagnosis, treatment characteristics, and survival of women with breast cancer aged 65 and above: a hospital-based retrospective study *BMC Women's Health*, 2013: 13:34.

Kaur, P; Santillan, AA; McGuire, K; Turaga, KK; Shamehdi, C et al. The surgical treatment of breast cancer in the elderly: a single institution comparative review of 5235 patients with 1028 patients ≥ 70 years. *The Breast journal*, 2012; 18 (5): 428-435.

Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, van de Water W, de Craen AJ, Guicherit OR, Merkus JW, Extermann M, van de Velde CJ, Liefers GJ. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 May;145(1):185-92.

Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV, Kornblith AB, Hurria A, Winer EP, Hudis C, Cohen HJ, Muss HB, Kimmick GG. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). *J Oncol Pract*, 2014; 10(5): e285-92.

Küchemann, BA. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. *Revista Sociedade e Estado*, 2012; 27 (1): 165-180.

Lavelle, K; Downing, A; Thomas, J; Lawrence, G. et al. Are lower rates of surgery amongst older women with breast cancer in the UK explained by co-morbidity? *British Journal of Cancer*, 2012; 107: 1175–1180.

Lewis, JH; Kilgore, ML; Goldman, DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncology*, 2003; 21: 1383-1389.

Linn, BS; Linn, MW; Gurel, L. Cumulative Illness Rating Scale. *Journal of the American Geriatric Society*, 1968;16(5):622-626.

Louwman, WJ; Janssen-Heijnen, ML; Houterman, S; Voogd, AC et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer*, 2005 ; 41(Suppl 5): 779-785.

Lwanga, S.K.; Lemeshow, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva, World Health Organization, 1991.

Ma, CD; Zhou, Q; Nie, XQ, Liu, GY et al. Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2009; 71: 258-265.

McCaskill-Steves, W; Abrams, J. Comorbidities in the aging breast cancer population: are current assessments leading to improved outcomes? *JNCI*, 2011; vol 103 (14): 1072.

Miller, MD; Paradis, CF; Houck, PR; Mazumdar, S; Stack, JA; Rifai, H; Mulsant, B; Reynolds III, CF. Rating Chronic Medical Illness Burden in Geropsychiatric Practice and Research : Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research*, 1992; 41: 237-248.

Misra, D; Seo, PH; Cohen, HJ. Aging and cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2004; 7(2): 457-465.

Nabhan, C; Smith, SM; Helenowski, I; Ramsdale, E et al. Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome. *British Journal of Haematology*, 2011; 156: 196-204.

Office for National Statistics (2010) Cancer statistics registrations: Registrations of cancer diagnosed in 2008, England. Series MB1 No. 39. www.statistics.gov.uk

a. Ording, AG; Cronin-Fenton, DP; Jacobsen, JB; Nørgaard, M; Thomsen, RW; Christiansen, P; Sørgaard, M. Comorbidity and survival Danish breast cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clinical Epidemiology*, 2013; 5 (Suppl 1): 39-46.

b. Ording, AG; Garne, JP; Nyström, PMW; Frøslev, T et al. Comorbidity diseases interact with breast cancer to affect mortality in the first year after diagnosis – a Danish Nationwide matched cohort study. *Plos One*, 2013; 8 (10): 01-08.

Patnaik, JL; Byers, T; DiGiuseppi, C; denberg, TD; Dabalea, D. the influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 1101-1111.

Patterson, RE; Flatt, SW; Saquib, N; Rock, CL et al. Medical comorbidities predict mortality in women with history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010; 122(3): 859-865.

Quong J, Eppenberger-Castori S, Moore III D, et al. Age-dependent changes in breast cancer hormone receptors and oxidant stress markers. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 221–36.

Repetto L, Comandini D. Cancer in the elderly: assessing patients for fitness. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2000; 35: 155–160.

Repetto, L; Balducci, L. A case for geriatric oncology. *The Lancet Oncology*, 2002; 3 (5): 289 – 297.

Serra, I; Martínez; Reyes, G; Sierra, P; Aguayo, C. Envejecimiento y alta prevalencia de estadios avanzados determinan la creciente mortalidade por cáncer mamario en Chile. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 64 - N° 2, Abril 2012; pág. 137-146.

Swaminathan, V; Audisio, RA. Cancer in older patients: an analysis of elderly oncology. *Ecancer*, 2012: 243.

WHO. Disponível em: <http://www.who.int/features/qa/15/en/index.html>. Acesso em: setembro 2015.

Yancik, R; Ganz, PA; Varricchio, CG; Conley, B. Perspectives on Comorbidity and Cancer in Older Patients: Approaches to Expand the Knowledge Base. *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19(4): 1147-1151.

Yang L, Parkin DM, Ferlay J, Li L, Chen Y. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 243–50.

Yood, MU; Owusu, C; Buist, DSM; Geiger, AM et al. Mortality impact of less standard therapy in older breast cancer patients. *Journal of American College of Surgeons*, 2008; 206(1): 66-75.

Zulian, GB. Health care delivery in the older person with cancer. *Critical Reviews in Oncology:Hematology*, 2000; 35: 227–232.

8. Apêndice

8.1 – Artigo 2 –Tabela 5 -Sobrevida global segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier.

8.2 – Artigo 2 –Tabela 6–Sobrevida livre de doença segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier.

8.1 – Artigo 2 - Tabela 5–Sobrevida global segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier.

Variáveis	Probabilidade de sobrevida (%)	P valor
Variáveis sociodemográficas e clínicas		
Faixa etária		
50 a 64 anos	95,4	0,094
≥ 65 anos	91,4	
Estado marital		
União estável	94,6	0,481
Outros	92,7	
Raça (Cor da pele)		
Branca	97,0	0,005
Não branca	90,3	
Escolaridade		
1º grau completo ou superior	95,4	0,199
Até 1º grau incompleto	92,2	
Tabagismo atual		
Não	93,0	0,376
Sim	95,1	
Etilismo atual		
Não	93,5	0,684
Sim	94,1	
Estadiamento histopatológico		
I a IIA	97,3	<0,001
IIB a IIIC	86,3	
Receptor de estrogênio		
Negativo	89,4	0,102
Positivo	94,2	
Receptor de progesterona		
Negativo	90,3	0,103
Positivo	94,7	
Receptor HER-2		
Negativo	92,6	0,984
Positivo	93,0	
Tratamento		
Cirurgia		
Conservadora	96,9	0,051
Mastectomia	92,0	
Quimioterapia adjuvante		
Não	93,1	0,453
Sim	94,6	
Realização quimioterapia adjuvante		
Completa	97,1	0,154
Alterada ou Incompleta	92,7	
Hormonioterapia adjuvante		
Não	88,8	0,003
Sim	95,8	
Realização de hormonioterapia adjuvante		
Completa	96,5	0,169
Alterada ou incompleta	92,2	
Radioterapia adjuvante		
Não	93,7	0,826
Sim	93,9	
Recidiva ou Metástase		
Não	97,7	<0,001
Sim	58,9	

8.1 – Artigo 2 - Tabela 5–Sobrevida global segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier (continuação).

Variáveis	Probabilidade de sobrevida (%)	P valor
Escala de Charlson		
Comorbidade		
Sem comorbidade	94,1	0,760
Com comorbidade	93,3	
Doenças vascular periférica		
Não	93,7	0,845
Sim	94,2	
DM sem complicações		
Não	94,5	0,249
Sim	91,1	
CIRS-G		
Sem comorbidade grave	95,0	0,214
Com comorbidade grave	92,0	
CIRS-G: órgão e sistemas		
Coração		
Não	95,4	0,001
Sim	84,4	
Sistema vascular		
Não	94,2	0,499
Sim	92,2	
Sistema respiratório		
Não	94,0	0,725
Sim	93,3	
Sistema genitourinário		
Não	93,9	0,816
Sim	93,4	
Sistema músculo esquelético		
Não	92,7	0,202
Sim	95,6	
Sistema endócrino		
Não	93,9	0,947
Sim	93,7	
Alterações psiquiátricas		
Não	93,9	0,787
Sim	93,1	

8.2 – Artigo 2 - Tabela 6—Sobrevida livre de doença segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier.

Variáveis	Probabilidade de sobrevida (%)	P valor
Variáveis sociodemográficas e clínicas		
Faixa etária		
50 a 64 anos	90,0	0,460
≥ 65 anos	88,1	
Estado marital		
União estável	89,8	0,663
Outros	88,2	
Raça (Cor da pele)		
Branca	91,6	0,080
Não branca	86,2	
Escolaridade		
1º grau completo ou superior	89,1	0,883
Até 1º grau incompleto	88,7	
Tabagismo atual		
Não	88,9	0,917
Sim	89,4	
Etilismo atual		
Não	88,3	0,471
Sim	90,7	
Estadiamento histopatológico		
I a IIA	93,1	<0,001
IIB a IIIC	80,9	
Receptor de estrogênio		
Negativo	78,1	0,001
Positivo	90,7	
Receptor de progesterona		
Negativo	79,6	<0,001
Positivo	91,9	
Receptor HER-2		
Negativo	91,0	0,005
Positivo	78,3	
Tratamento		
Cirurgia		
Conservadora	93,8	0,015
Mastectomia	86,6	
Quimioterapia adjuvante		
Não	89,3	0,918
Sim	89,1	
Realização quimioterapia adjuvante		
Completa	92,2	0,249
Alterada ou Incompleta	85,2	
Hormonioterapia adjuvante		
Não	83,2	0,003
Sim	91,5	
Realização de hormonioterapia adjuvante		
Completa	93,5	0,005
Alterada ou incompleta	81,4	
Radioterapia adjuvante		
Não	92,4	0,054
Sim	86,1	

8.2 – Artigo 2 - Tabela 6—Sobrevida livre de doença segundo estratos de covariáveis do estudo pelo método de Kaplan-Meier (continuação).

Variáveis	Probabilidade de sobrevida (%)	P valor
Escala de Charlson		
Comorbidade		
Sem comorbidade	89,9	0,511
Com comorbidade	88,1	
Doenças vascular periférica		
Não	89,4	0,702
Sim	88,2	
DM sem complicações		
Não	89,7	0,479
Sim	87,2	
CIRS-G		
Sem comorbidade grave	86,8	
Com comorbidade grave	90,8	
CIRS-G: órgão e sistemas		
Coração		
Não	90,2	0,101
Sim	83,5	
Sistema vascular		
Não	86,4	0,325
Sim	89,9	
Sistema respiratório		
Não	89,6	0,961
Sim	89,4	
Sistema genitourinário		
Não	89,3	0,978
Sim	88,8	
Sistema músculo esquelético		
Não	91,5	0,756
Sim	88,2	
Sistema endócrino		
Não	89,6	0,762
Sim	88,8	
Alterações psiquiátricas		
Não	89,3	0,966
Sim	88,9	
CIRS-G: órgão e sistemas com gravidade*		
Coração		
Não	89,7	0,026
Sim	67,9	
Sistema vascular		
Não	89,4	0,841
Sim	88,4	
Sistema respiratório		
Não	89,4	0,735
Sim	87,3	
Sistema endócrino		
Não	89,4	0,167
Sim	50,0	
Alterações psiquiátricas		
Não	89,4	0,743
Sim	88,0	

*Todos os casos do sistema genitourinário e muscular foram censurados.

9. Anexos – Instrumentos de coleta de dados

Ficha 1 – Informações Gerais

Ficha 2 – Escalas de Comorbidades

“Associação entre comorbidades e o prognóstico em mulheres com câncer de mama.”

Número do estudo: _____

Data de coleta : ____/____/____

COLETA DE PRONTUÁRIO

Identificação

Data matrícula (DATAMATR) ____/____/____

Data nascimento (DATANASC) ____/____/____ Local de Nascimento (Estado): _____

Data da primeira consulta (DATAPRIM): ____/____/____ Idade na data da primeira consulta (IDPRIM) : _____

PS na data da primeira consulta (PSPRIM): _____

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casada (2) companheiro (3) divorciada / separada (4) viúva (5) solteira (9) sem informação

Escolaridade(NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo
(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Raça (RACA) (1) Branca (2) Amarela (3) Parda (4) Indígena
(5) Preta (6) Outros – especificar: _____ (9) sem informação

Hábito de fumar(FUMO) (1) não fumantes (< 100 cigarros na vida)
(2) fumantes ativos (> 100 cigarros na vida e permanecem fumando)
(3) ex-fumantes (interromperam o fumo antes do tratamento)
(9) sem informação

Álcool (ÁLCOOL) (1) todos os dias (3) nos fins de semana (5) nunca (7) ex-etilista
(2) 3 a 4 vezes por semana (4) raramente (6) socialmente (9) sem informação

Menopausa (MENOP) (1) não (2) sim fisiológica (3) sim artificial (4) sim, sem informação (9) SI

Idade menopausa ____ (anos)

Antecedente familiar (1) não (2) mãe (3) irmã (4) filha (9) SI Outras: _____

Antecedente familiar de câncer (HFCANC) (1) não (2) sim

Tipo de câncer 1 (CANCER1) _____ Parentesco 1 (PARENT1) _____

Tipo de câncer 2 (CANCER2) _____ Parentesco 2 (PARENT2) _____

Tipo de câncer 3 (CANCER3) _____ Parentesco 3 (PARENT3) _____

Estadiamento clínico (Dados da primeira consulta médica)

Data do diagnóstico (DATADIAG) ____/____/____

Tamanho do tumor (CLINTAM) (1) T0 (sem tumor) (3) T1 (< 2,0 cm) (5) T3 (> 5,0 cm) (9) sem informação
(2) Tis (in situ) (4) T2 (> 2,0 e < 5,0) (6) T4 (extensão torácica/pele) (7) TX

Status dos linfonodos(CLINLFN) (1) N0 (ausência de metástases) (2) N1 (meta axilar, homo , móvel) (3) N2 (9) sem informação

Metástase (CLINMETA) (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) (3) MX (9) sem informação

Estadiamento Clínico (CLINEST) (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) IV (9) s/informação

Avaliação Serviço de Nutrição

Data de avaliação (DATANUT) ____/____/____

Peso atual (PESO) _____ kg

Altura (ALTURA) _____ m

IMC _____ kg/m²

Comorbidades

Data de avaliação (DATAFISIOT) ____/____/____

Comorbidades (COMORB)

(1) não (2) neurológica _____ (3) ortopédica _____
(4) psiquiátrica _____ (5) pulmonar _____ (6) reumatológica _____
(7) cardiológica _____ (8) vascular _____ (9) diabetes _____
(10) HAS _____ (11) renal _____ (12) outras _____

Prescrição do primeiro tratamento oncológico (indicação)

Cirurgia(INDCIRUR)	(1) Sim (2) Não
Lado da cirurgia (LADOCIRURGIND)	(1) Direito (2) Esquerdo (3) Bilateral
Cirurgia indicada (TIPOCIRURGIND)	(1) Halsted (3) Higiênica (5) Patey (7) LA exclusiva (2) Simples (4) Madden (6) Conservadora (9) Sem informação
Abordagem axilar (LFNAXILAIND)	(1) não (3) Nível I (5) Nível III (7) LA sem informação do nível (2) Sentinela (4) Nível II (6) Amostragem (9) Sem informação
Reconstrução imediata(RECIMEDIATIND)	(1) não (3) G. dorsal (5) expansor (9) Sem informação (2) TRAM (4) prótese (6) outra _____
Quimioterapia (INDQT)	(1) não (2) neoadjuvante (3) adjuvante (4) paliativo
Antineoplásico (ESQUEMAININD):	_____
Número de ciclos (CICLOIND):	_____
Radioterapia (INDRXT)	(1) não (2) neoadjuvante (3) adjuvante (4) paliativo
Local (LOCALRXTIND)	(1) com cadeia linfática (2) sem cadeia linfática (99) sem informação
Dosagem RXT (DOSERXTIND)	_____
Número de frações (FRACAOIND):	_____
Instituição (INSTRXTIND)	(1) INCA (2) Outros _____ (3) não se aplica (99) sem informação
Hormonioterapia (INDHT)	(1) não (2) neoadjuvante (3) adjuvante (4) paliativo
Medicamento prescrito (HTPRESCIND):	(1) Tamoxifeno (2) Arimidex (3) 2 anos de Tamoxifeno + 3 anos de inibidor de aromatase (4) outros: _____ (99) Sem informação

Dados cirúrgicos

Cirurgia(CIRURG) (1) Sim (2) Não

Data da cirurgia (DATACIRURG) ____/____/____

Lado da cirurgia (LADOCIRURG) (1) Direito (2) Esquerdo (3) Bilateral

Cirurgia realizada (TIPOCIRURG) (1) Halsted (3) Higiênica (5) Patey (7) LA exclusiva
(2) Simples (4) Madden (6) Conservadora (9) Sem informação

Abordagem axilar (LFNAXILA) (1) não (3) Nível I (5) Nível III (7) LA sem informação do nível
(2) Sentinela (4) Nível II (6) Amostragem (9) Sem informação

Reconstrução imediata(RECIMEDIAT) (1) não (3) G. dorsal (5) expansor (9) Sem informação
(2) TRAM (4) prótese (6) outra _____

Reconstrução tardia (RECTARD) (1) não (3) G. dorsal (5) expansor (9) Sem informação
(2) TRAM (4) prótese (6) outra _____

Laudo histopatológicoLinfonodos retirados (LFNRETIRAD) Linfonodos positivos (LFNPOSIT)

Tipo histológico (TIPOHISTOL) (1) CDI (4) lobular invasivo (7) sarcoma (10) tubular
 (2) ductal in situ (5) medular (8) mucinoso (11)
 outros _____
 (3) lobular in situ (6) inflamatório (9) papilífero (99) sem informação

Grau histológico (HPTGRAU) (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Tipo clássico (9) Sem informação

Classificação T (HPTTUMO) (1) T0 (sem tumor) (3) T1 (< 2,0 cm) (5) T3 (> 5,0 cm) (7) TX
 (2) Tis (in situ) (4) T2 (> 2,0 e < 5,0) (6) T4 (extensão torácica/pele) (9) sem informação

Classificação N (HPTLFN) (1) N0 (ausência de metástases) (3) N2 (meta axilar fixo) (5) NX
 (2) N1 (meta axilar, homo, móvel) (4) N3 (meta cadeia mamária) (9) sem informação

Classificação M (HPTMETA) (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) (3) MX (9) sem informação

Estadiamento (HPTTEST) (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) IIIC (8) IV (9) s/informação

Receptor estrogênio (RECESTR) (1) Negativo (2) Positivo _____% (8) Indeterminado (9) Sem informação
Receptor Progesterona (RECPROG) (1) Negativo (2) Positivo _____% (8) Indeterminado (9) Sem informação
Receptor HER-2 (RECHER2) (1) Negativo (2) Positivo _____+ (8) Indeterminado (9) Sem informação

Tratamento Neoadjuvante

Submeteu-se a tratamento neoadjuvante (TRATNEO): (1) não (2) sim

Quimioterapia (NEOQT) (1) não (2) sim

ESQUEMA 1
Antineoplásico (ESQUEMANEOQT1): _____
Número de ciclos (CICLOSNEOQT1): _____
Data início (DATNEOQTINI1) ____/____/____ **Data término (DATNEOQTTER1)** ____/____/____
Realização do esquema (REALNEOQT1): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTNEOQT1):
 (1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Observações: _____

ESQUEMA 2

Antineoplásico
(ESQUEMANEOQT2): _____
Número de ciclos (CICLOSNEOQT2): _____
Data início (DATNEOQTINI2) ____/____/____ **Data término (DATNEOQTTER2)** ____/____/____
Realização do esquema (REALNEOQT2): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTNEOQT2):
 (1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Observações: _____

Radioterapia (NEORXT) (1) não (2) sim

Local (LOCALNEORXT) (1) com cadeia linfática (2) sem cadeia linfática (3) não se aplica (99) sem informação

Dosagem RXT (DOSENEORXT) _____

Número de frações (FRACOESNEORXT): _____

Data início (DATNEORXTINI) ____/____/____ **Data término (DATNEORXTTER)** ____/____/____

Instituição (INSTNEORXT) (1) INCA (2) Outros _____ (3) não se aplica (99) sem informação

Realização Da Radioterapia (REALNEORXT): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTNEORXT):
 (1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Observações: _____

Hormonioterapia (NEOHT): (1) Não (3) Arimidex (4) 2 anos de Tamoxifeno + 3 anos de inibidor de aromatase
(2) Tamoxifeno (5) outros: _____ (99) Sem informação

Data início (HTTINI) ____/____/____

Realização Da Hormonioterapia (REALNEOHT): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTNEOHT):

(1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Tratamento Adjuvante

Submeteu-se a tratamento adjuvante (TRATADJ): (1) não (2) sim

Quimioterapia (ADJQT) (1) não (2) sim

ESQUEMA 1

Antineoplásico (ESQUEMADJQT1): _____

Número de ciclos(CICLOSADJQT1): _____

Data início (DATQTINI1) ____/____/____ **Data término (DATQTTER1)** ____/____/____

Realização do esquema (REALADJQT1): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTADJQT1):

(1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Observações: _____

ESQUEMA 2

Antineoplásico (ESQUEMADJQT2): _____

Número de ciclos(CICLOSADJQT2): _____

Data início (DATQTINI2) ____/____/____ **Data término (DATQTTER2)** ____/____/____

Realização do esquema (REALADJQT2): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTADJQT2):

(1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Observações: _____

Radioterapia (ADJRXT) (1) não (2) sim

Local (LOCALADJRXT) (1) com cadeia linfática (2) sem cadeia linfática (3) não se aplica (99) sem informação

Dosagem RXT (DOSEADJRXT) _____

Número de frações (FRACOESADJRXT): _____

Data início (DATRXTINI) ____/____/____ **Data término (DATRXTTER)** ____/____/____

Instituição (INSTADJRXT) (1) INCA (2) Outros _____ (3) não se aplica (99) sem informação

Realização Da Radioterapia (REALADJRXT): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTADJRXT):

(1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____ (99) sem informação

Observações: _____

Hormonioterapia (ADJHT): (1) Não (3) Arimidex (4) 2 anos de Tamoxifeno + 3 anos de inibidor de aromatase
(2) Tamoxifeno (5) outros: _____ (99) Sem informação

Data início (HTTINI) ____/____/____

Realização da hormonioterapia (REALADJHT): (1) completo (2) incompleto (3) alterado (99) sem informação

Motivo da alteração/interrupção (ALTADJHT):

(1) evolução de doença (2) óbito (3) comorbidades (4) complicação do tratamento oncológico (5) Outros _____

(99) sem informação

Doença ativa

Recidiva (RECIDIVA)	(1) não	(2) sim	Data (RECIDDT)	___/___/___
Ca de mama contralateral (CAMACT)	(1) não	(2) sim	Data (CAMADT)	___/___/___
Metástase cutânea (METACUT)	(1) não	(2) sim	Data (MTCUTDT)	___/___/___
Metástase FSC (METAFCSC)	(1) não	(2) sim	Data (MTFCSDT)	___/___/___
Metástase pulmonar (METAPULM)	(1) não	(2) sim	Data (MTPULDT)	___/___/___
Metástase óssea (METAOSSO)	(1) não	(2) sim	Data (MTOSSODT)	___/___/___
Metástase hepática (METAHEP)	(1) não	(2) sim	Data (MTHEPDT)	___/___/___
Metástase SNC (METASNC)	(1) não	(2) sim	Data (MTSNCDT)	___/___/___

Tratamento paliativo

Submeteu-se a tratamento paliativo:	(1) não	(2) sim			
Quimioterapia (PALQT)	(1) não	(2) sim			
Data início (PALDATQTINI)	___/___/___	Data término (PALDATQTTER)	___/___/___		
Antineoplásico (ESQUEMPALQT):	_____				
Número de ciclos(CICLOSPALQT):	_____				
Radioterapia paliativa(PALRXT)	(1) não	(2) sim			
Local (LOCALPALRXT)	(1) com cadeia linfática	(2) sem cadeia linfática	(3) não se aplica	(99) sem informação	
Dosagem RXT (DOSEPALRXT)	_____				
Número de frações(FRACOESPALRXT):	_____				
Data início (DATRXTINI)	___/___/___	Data término (DATRXTTER)	___/___/___		
Instituição (INSTRXT)	(1) INCA	(2) Outros	_____	(3) não se aplica	(99) sem informação
Hormonioterapia (PALHT)	(1) Não	(3) Arimidex	(4) 2 anos de Tamoxifeno + 3 anos de inibidor de aromatase		
	(2) Tamoxifeno	(5) outros: _____	(99) Sem informação		
Data início (HTTINI)	___/___/___				
Observações:	_____				

Complicações com impacto na funcionalidade

Linfedema (LINFED)	(1) não	(2) sim	Data do diagnóstico (LINFDATA)	___/___/___
Síndrome de Compressão Medular (SCM)	(1) não	(2) sim	Data do diagnóstico (SCMDATA)	___/___/___
Fratura Patológica (FRATPATOL)	(1) não	(2) sim	Data do diagnóstico (FRATDATA)	___/___/___

Evoluções

Data da última evolução no prontuário (DATAULT) ___/___/___

Óbito (OBITO) (1) não (2) sim

Data do óbito registrada em prontuário (DATAOBITO) ___/___/___ (99) sem informação

Motivo do óbito (MOTOBITO) (1) câncer avançado (2) causas externas (3) outras doenças não relacionadas ao câncer

Motivo descrito (MOTDESC): _____

Observações

Escala de Comorbidades de Charlson

		PESO
1. Infarto do miocárdio (não inclui alterações do ECG sem antecedentes médicos).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
2. Insuficiência cardíaca congestiva.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
3. Doença vascular periférica (inclui aneurisma de aorta com 6 cm ou mais).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
4. Doença cerebrovascular.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
5. Demência.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
6. Doença Pulmonar Crônica (DPOC).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
7. Doença do tecido conjuntivo.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
8. Úlcera péptica.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
9. Hepatopatia leve (sem hipertensão portal, inclui hepatite crônica).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
10. Diabetes mellitus sem evidência de complicações.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(1)
11. Hemiplegia ou paraplegia.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(2)
12. Doença renal moderada ou severa.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(2)
13. Diabetes com complicações (retinopatia, nefropatia).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(2)
14. Tumor sem metástase (excluir se >5 anos desde o diagnóstico).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(2)
15. Leucemia (aguda ou crônica).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(2)
16. Linfoma.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(2)

17. Doença hepática moderada ou severa.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(3)
18. Tumor sólido com metástase.	(0)não (1)sim (999)sem informação	(6)
19. SIDA (AIDS).	(0)não (1)sim (999)sem informação	(6)

20. Escore da Escala de Charlson: _____

21. Classificação: _____

Escala de Avaliação de Doença Cumulativa em Geriatria (CIRS-G)

Utilize a tabela abaixo para pontuação de cada item.

Estratégia de pontuação:

0 – nenhum problema.

1 – Problema leve atual ou problema passado significativo.

2-Moderada incapacidade ou morbidade / requer terapêutica de “primeira linha”.

3 – Grave / constante incapacidade significativa / problemas crônicos “não controláveis”.

4 – Extremamente grave / tratamento imediato necessário / disfunção orgânica terminal / grave comprometimento da função.

ÓRGÃO / SISTEMA - DESCRIÇÃO	MARCAR O SISTEMA AFETADO.	ESCORE
22. CORAÇÃO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
23.VASCULAR.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
24. HEMATOPOIÉTICO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
25.RESPIRATÓRIO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
26.OLHOS, OUVIDOS, GARGANTA E LARINGE.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
27.TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
28. TRATO GASTROINTESTINAL INFERIOR.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
29. FÍGADO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
30. RENAL.	(0)não (1)sim (999)sem informação	

31. GÊNITO-URINÁRIO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
32. MÚSCULO-ESQUELÉTICO / TEGUMENTO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
33. NEUROLÓGICO.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
34. ENDÓCRINO / METABÓLICO / MAMA.	(0)não (1)sim (999)sem informação	
35. DOENÇA PSIQUIÁTRICA.	(0)não (1)sim (999)sem informação	

36. Número total de categorias assinaladas: _____

37. Escore total: _____

38. Índice de gravidade (Escore total/número total de categorias assinaladas): _____

39. Número de categorias nível 3 de gravidade: _____

40. Número de categorias nível 4 de gravidade: _____