

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Dissertação de Mestrado

**Análise de fatores prognósticos de sobrevida inferior a três meses em pacientes com
câncer de pulmão metastático**

Cláudia Helena de Abreu Nunes

Porto Alegre
2013

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Dissertação de Mestrado

**Análise de fatores prognósticos de sobrevida inferior a três meses em pacientes com
câncer de pulmão metastático**

Cláudia Helena de Abreu Nunes
Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

**Trabalho apresentado como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
em Ciências Pneumológicas, junto ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Pneumológicas da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.**

Porto Alegre
2013

CIP - Catalogação na Publicação

Nunes, Claudia Helena de Abreu

Análise de fatores prognósticos de sobrevivência inferior a três meses em pacientes com câncer de pulmão metastático / Claudia Helena de Abreu Nunes.

-- 2013.

41 f.

Orientador: Moreira José da Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Neoplasias Pulmonares. 2. Mortalidade. 3. Estudos de coorte. 4. Fatores de risco. I. José da Silva, Moreira, orient. II. Título.

Dedicatória

Dedico esse trabalho a minha família e amigos, que ao longo deste período, demonstraram incentivo, bondade, paciência e valores que proporcionaram meu desenvolvimento. Todos, de maneira especial, trouxeram ensinamentos valiosos para seguir neste caminho. Muito obrigada por fazerem parte da minha vida.

A todos os pacientes que de alguma forma colaboraram, presentes ou não, que possam enfrentar com coragem esta caminhada, superando as adversidades e vislumbrando novas perspectivas, tendo a certeza que foram muito importantes, principalmente pela lição de vida que transmitiram.

Agradecimentos

A Deus, por ter me dado força e coragem desde o início.

A minha família pelo apoio incondicional.

Ao Dr. José da Silva Moreira por me acolher como sua orientanda neste Programa de Pós-graduação, apoiando e acreditando nesta pesquisa.

Ao Dr. Antonio Fabiano Ferreira Filho que idealizou, orientou e incentivou o desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Guilherme Watte pela paciência e conhecimento compartilhado.

Às minhas colegas no Hospital pela colaboração e incentivo

Aos Dr. Sérgio Lago e Dr. Neiro Motta pela consideração e apoio no desenvolvimento do projeto.

Por fim, o meu sincero agradecimento a todos os pacientes que colaboraram para a realização desse trabalho.

Lista de Abreviaturas

- OMS – Organização Mundial da Saúde
- TNM – Tumor-Nódulo-Metástase
- IMC – Índice de Massa Corporal
- CB – Circunferência do Braço
- PCT – Prega Cutânea Tricipital
- CMB – Circunferência Muscular do Braço
- KPS – *Karnofsky Performance Status*

Lista de tabelas

Tabela 1. Definição das características do tumor primário, envolvimento linfonodal e metástases à distância (TNM) no câncer de pulmão.....	8
Tabela 2. Linfonodos regionais.....	9
Tabela 3. Metástases à distância.....	9
Tabela 4. Sistema tumor linfonódo metástase (TNM).....	10
Tabela 5. Escala do Nível de Desempenho: Índices de Karnofsky.....	11
Tabela 6. Variáveis de desfecho.....	22
Tabela 7. Variáveis de exposição.....	22
Tabela 8. Distribuição dos pacientes com diagnostico de câncer metastático de pulmão relacionado aos óbitos em um hospital de referência no sul do Brasil.....	25
Tabela 9. Variáveis de monitoramento oncológico relacionado ao óbito em pacientes com diagnostico de câncer metastático de pulmão em um hospital de referência no sul do Brasil	26
Tabela 10. Modelos de risco de morte relacionando por percentual de perda de peso em pacientes desde o diagnostico de câncer metastático de pulmão até 90 primeiros dias de seguimento em um hospital de referência no sul do Brasil.....	27

Lista de figuras

Figura 1. Representação por meio gráfico (Kaplan-Meier), de sobrevida relacionada por percentual de perda de peso em pacientes desde o diagnóstico de câncer metastático de pulmão até 90 primeiros dias de seguimento em um hospital de referência no sul do Brasil..27

Resumo

O presente estudo teve por objetivo analisar fatores prognósticos de sobrevida inferior a três meses em pacientes com câncer de pulmão metastático. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos egressos de um hospital da região sul do Brasil, portadores de câncer de pulmão (estádio IV) com doença metastática, com qualquer tratamento anti-neoplásico prévio, efetuado até um mês após o diagnóstico. Análise consistiu na verificação da distribuição, análise das variáveis independentes controladas pelo percentual de perda de peso em 6 meses através da Regressão de Cox. Entre os 137 indivíduos, 31 (22,6%; IC95%: 15,9 – 30,5) foram a óbito dentro de 90 dias. A prevalência de percentual de perda de peso em 6 meses foi de 35,6% (IC95%: 27,4 – 44,4). Na análise multivariada foram testados modelos relacionados ao risco de morte em relação à perda de peso acima de 10%, e em todos os modelos testados foi evidenciado o impacto independente de morte para fatores como índice de massa corporal, circunferência muscular do braço, índice de Karnofsky, escala de Lasa (dor e dispneia), tabagismo, internação hospitalar e tipo de tratamento oncológico, sendo a variável prognóstica mais importante relacionada à sobrevida de pacientes com câncer de pulmão metastático.

Palavras-chave: Neoplasias Pulmonares; Mortalidade; Estudos de coorte; Fatores de risco.

Abstract

The present study aimed to analyze prognostic factors of survival lesser than three months in patients with metastatic lung cancer. We included patients older than 18 years, discharged from a hospital in southern Brazil, with metastatic lung cancer (stage IV), receiving at least one month after the diagnosis. Analysis consisted in checking the distribution, analysis of the independent variables controlled by the percentage of weight loss in 6 months by Cox Regression. Among the 137 individuals, 31 (22.6% 95% CI 15.9 to 30.5) died within 90 days. The prevalence of percentage weight loss at 6 months was 35.6% (95% CI 27.4 to 44.4). In multivariate models were tested related to the risk of death compared to weight loss of over ten percent, and all models tested was evidenced the independent impact of death for factors such as body mass index, arm muscle circumference, index Karnofsky scale, Lasa (pain and dyspnea), smoking, hospitalization and type of cancer treatment, being the most important prognostic variable related to survival of patients with metastatic lung cancer.

Keywords: Lung Neoplasms; Mortality; Cohort studies; Risk Factors.

Sumário

<i>CIP- Catalogação na Publicação</i>	3
<i>Lista de Abreviaturas</i>	v
<i>Lista de tabelas</i>	vi
<i>Lista de figuras</i>	vii
<i>Resumo</i>	viii
<i>Abstract</i>	ix
<i>1 Introdução</i>	4

1 Introdução

O termo câncer refere-se a doenças que se caracterizam pela presença de uma população de células que se dividem e se expandem sem respeitar os mecanismos de controle normais do organismo do hospedeiro, invadindo tecidos e órgãos adjacentes ou à distância em alguns processos, conhecido por metastização. Estas propriedades ditas malignas do câncer o diferenciam dos tumores benignos, que são auto-limitados em seu crescimento e não invadem tecidos adjacentes (1).

O câncer é responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano (12% entre todas as causas no mundo) (2), constituindo-se em importante problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Atualmente, verifica-se o aumento do número de casos de neoplasias, que pode ser atribuído à urbanização, ao incremento na expectativa de vida e maior desenvolvimento dos processos de investigação, permitindo diagnóstico mais precoce da doença (2). Conforme estimativa da OMS, no ano de 2015, deverão ocorrer cerca de 15 milhões de novos casos de neoplasia maligna a cada ano, levando aproximadamente a 9 milhões de óbitos, 6 milhões de mortes em países em desenvolvimento.

Desde 2003, as neoplasias malignas representam a segunda causa de morte na população, aproximadamente 17% dos óbitos de causa conhecida. Compreender e controlar as doenças neoplásicas requer conhecimentos científicos e experiências que vão desde o estudo dos mecanismos de regulação molecular intracelular até a compreensão do estilo de vida e escolhas individuais dos pacientes (1).

Dentre todos os tipos de tumores, o câncer de pulmão constitui a primeira causa mais frequente de morte entre os homens e a terceira entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional

do Câncer, apresenta um aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. No Brasil foi responsável por 21.867 mortes em 2010, sendo 13.677 homens e 8.190 mulheres. As estimativas em 2013 são de 27.320 novos casos, sendo 17.210 homens e 10.110 mulheres.

Apenas cerca de 20% dos casos de câncer de pulmão são diagnosticados precocemente (estágios iniciais I e II). Na maioria das vezes, o diagnóstico ocorre tardiamente, quando a doença já se encontra em estágio avançado, diminuindo consideravelmente as possibilidades de cura (3-6). Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento.

O pico de incidência do câncer de pulmão situa-se entre os sessenta e setenta anos, porém o início cada vez mais precoce do hábito de fumar faz com que ele se manifeste de modo significativo também em pessoas com menos idade (7-10).

A etiologia do câncer de pulmão é multifatorial. Os fatores de risco incluem o tabagismo, identificado em aproximadamente 85% dos casos. Os pacientes tabagistas tem cerca de 30 vezes mais risco de desenvolver a doença dos que os não fumantes. O fumante passivo, compartilhando ambientes com os fumantes ativos, também tem risco aumentado de desenvolver essa neoplasia. Os carcinógenos implicados, presentes na fumaça do cigarro, são os hidrocarbonetos aromáticos, as nitrosaminas e as aminas aromáticas. O ar poluído, contendo substâncias tóxicas diversas, gasosas ou particuladas como o asbesto, também pode se constituir em fator de risco (3, 9).

A sintomatologia do câncer de pulmão nos estágios iniciais (I e II) da doença é discreta ou inexistente fazendo com que apenas cerca de 20% dos casos sejam diagnosticados precocemente. Na maioria das vezes o diagnóstico ocorre tardiamente, quando a doença já se encontra em estágio mais avançados, diminuindo consideravelmente as possibilidades de cura. Em decorrência disso, o câncer de pulmão permanece como uma doença frequentemente diagnosticada em estádios mais avançados e com elevado índice de letalidade (8).

Uma vez diagnosticada a neoplasia, com o tipo histológico estabelecido, o estágio da doença passa a ser fator prognóstico importante, representado principalmente pelo progressivo comprometimento de estruturas diversas, como linfonodos, ossos, e vísceras (11). Além disso, a condição clínica do paciente, estado geral, perda de peso e presença de sintomas sistêmicos são também fatores prognósticos significativos (10, 12).

Na prática clínica o câncer de pulmão de não pequenas células representa aproximadamente 80% de todos os cânceres de pulmão, incluindo o indiferenciado de grandes células, o adenocarcinoma e o carcinoma escamoso. Infelizmente, a sobrevida global média em

cinco anos fica em torno de 15%. As manifestações clínicas dependem da localização e extensão do tumor. A principal manifestação é a tosse, secundária a irritação crônica das vias aéreas (sobretudo em fumantes), e pode ser seguida de dispnéia, hemoptise e dor torácica. Pneumonia secundária à obstrução (parcial ou completa) das vias aéreas ocorre frequentemente, podendo tornar-se repetitiva. Derrame pleural (disseminação pleural), rouquidão (comprometimento do nervo laríngeo recorrente por metástases ganglionares) e demais síndromes que podem ser encontradas. Não é raro o aparecimento de emagrecimento, fadiga, febre e ainda sinais e sintomas de doença metastática (13). O fator prognóstico mais importante é o estágio da doença, representado principalmente pelo comprometimento linfonodal regional. Além disso a condição clínica do paciente e a perda de peso (acima de 5% nos últimos seis meses) são fatores importantes (10, 13).

Nos últimos 20 anos, surgiu um grande número de esquemas de quimioterapia e de associações de drogas para o tratamento avançado. A quimioterapia Sistêmica consolidou-se após ter sido comprovado o seu benefício (em termos de sobrevida global), quando comparada com o melhor tratamento de suporte em casos avançados. Esquemas baseados em derivados da platina são considerados regime-padrão (13-16).

O câncer de pulmão de pequenas células representa de 20 à 25% dos casos de câncer de pulmão. Nos últimos anos, há uma nítida diminuição de sua incidência (para em torno de 15%), provavelmente devido à diminuição do hábito de fumar, já que é o subtipo histológico mais fortemente ligado com exposição ao tabaco (mais de 95% dos casos) (13, 15).

A doença, em alguns casos, apresenta-se de forma exuberante, com grande massa central associada a linfadenomegalias mediastinais, hilares e, não raramente, com derrame pleural; em outros, a lesão primária é pequena e o que chama a atenção é o tamanho da adenopatia mediastinal; 60% dos pacientes se apresentam com doença à distância no momento do diagnóstico (17, 18).

Pacientes com carcinoma de pequenas células de pulmão tem, de um modo geral, sobrevida em torno de 18 meses, enquanto, nos casos de doença avançada, essa sobrevida cai para 6 a 10 meses (13, 19). Entre os órgãos distantes que são freqüentemente alvo de metástases sintomáticas estão o sistema nervoso central, o sistema esquelético e o fígado (9). A perda de peso e a condição clínica são outros importantes fatores prognósticos (13).

O estadiamento do câncer de pulmão pelo sistema tumor-nódulo-metástase (TNM), vem sofrendo modificações desde 1970, sendo vigente o publicado em 1997 após estudo multicêntrico com mais de 5 mil casos de câncer de pulmão (6). De acordo com este estudo, o novo sistema pode ser observado (Tabelas 1, 2, 3 e 4).

Sempre que possível, do ponto de vista das condições clínicas gerais do paciente, quando o tumor ainda se encontra localizado, em estádios I e II, o tratamento do câncer de pulmão é cirúrgico (10). Nestes casos a chance de cura e a sobrevida em cinco anos são de 67, 57, 55 e 39%, respectivamente, para os estádios IA, IB, IIA e IIB (6, 10).

O resgate cirúrgico pode ser tentado em algumas situações muito especiais mesmo no estágio IV, caracterizado por doença com metástases à distância. Caso exista metástase única, ressecável no cérebro ou adrenal esta poderá ser ressecada, podendo haver melhora no prognóstico do paciente. Mesmo assim, a curva de sobrevida global obtida nestes casos de exceção ainda reflete a alta agressividade do câncer de pulmão, demonstrando sobrevida em cinco anos em cerca de 20% nos casos de metástase em adrenal ressecável (8, 20-22).

Em situações de pacientes que, na ocasião do diagnóstico, possuem doença avançada e incurável, o objetivo do tratamento é proporcionar uma qualidade de vida mais satisfatória possível, procurando-se controlar a doença e seus sintomas com uso de terapia sistêmica (quimioterapia) ou localizada (radioterapia), em caráter paliativo (23, 24). É importante lembrar a importância na detecção e controle dos sintomas como dor, dispneia, fadiga, frequentemente encontrada neste paciente (25, 26).

Tabela 1. Definição das características do tumor primário, envolvimento linfonodal e metástases à distância (TNM) no câncer de pulmão.

Tumor primário	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado, ou tumor comprovado pela presença de células malignas no escarro ou lavados brônquicos, mas não visualizados pelos métodos de imagem ou broncoscopia.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	T1a: Tumor < 2 cm no maior diâmetro T1b: Tumor > 2 cm, porém < 3 cm no maior diâmetro.
T2	T2a: Tumor > 3 cm porém < 5 cm no maior diâmetro. T2b: Tumor > 5 cm porém < 7 cm no maior diâmetro.
T3	Tumor > 7 cm Nódulos pulmonares no mesmo lobo do primário
T4	Derrame pleural maligno passa a ser M1. Nódulos pulmonares ipsilaterais ao tumor primário

Segundo a definição da OMS, Cuidados Paliativos “é uma abordagem que aprimora a qualidade de vida dos pacientes e famílias, que enfrentam problemas associados com doenças ameaçadoras de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, por meios de identificação

precoce, avaliação correta e tratamento da dor e outros problemas de ordem física, psicossocial e espiritual ” (14).

Atualmente os cuidados paliativos são alvo de grande atenção por parte dos profissionais da saúde, gestores, administradores de instituições hospitalares, universidades, governo e, principalmente da sociedade em geral. Este cenário se manifesta de tal intensidade que os cuidados paliativos passaram a serem incorporados definitivamente no tratamento dos pacientes e nas unidades hospitalares (25, 27).

Em relação ao tratamento paliativo, o principal objetivo é a melhoria da qualidade de vida. Para tanto, deve-se avaliar e considerar a evolução natural e prognostica da doença avançada, de forma objetiva e quantificável, segundo escore de avaliação de desempenho clínico esperado e observado nos pacientes (15, 28-30).

Tabela 2. Linfonodos regionais.

Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Nenhuma metástase para linfonodos regionais.
N1	Metástases para linfonodos peribronquiais, intrapulmonares e/ou hilares homolaterais.
N2	Metástases para linfonodos mediastinais e/ou subcarinais homolaterais.
N3	Metástases para linfonodos mediastinais e/ou hilares contralaterais, escalenos e/ou supraclaviculares homolaterais ou contralaterais.

A grande maioria dos autores considera como fatores prognósticos a performance status (índice de Karnofsky e outros), extensão da doença, tipo histológico, raça, sexo, idade e estado nutricional (31-34).

Tabela 3. Metástases à distância.

Mx	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presentes.

A relação entre câncer e preditores nutricionais tem sido estudada sob a ótica de que a má nutrição é fator importante na morbidade e mortalidade do paciente oncológico (35). Deve-se aliar uma avaliação nutricional periódica ao tratamento, já que repercute na susceptibilidade a infecções, resposta terapêutica e no prognóstico (36).

As medidas antropométricas são de grande valia para a avaliação do estado nutricional (5, 37, 38), fundamentais para o planejamento e tomada de decisão com relação à assistência a ser dispensada (39).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o estado nutricional em adultos de acordo com o índice de massa corporal (IMC), e por meio de faixas de variações são feitas as associações com os riscos de co-morbidades (27, 40).

A porcentagem de alteração de peso é um importante preditor de risco nutricional, pois proporciona uma avaliação adequada em qualquer classificação de massa corporal (6, 41).

Em pacientes com tumores sólidos, incluindo tumores de pulmão, cólon e próstata, é muito comum o decréscimo da sobrevida entre 30% a 50% associado à perda de peso moderada (>5%) (28). Pacientes com câncer de pulmão apresentam alta prevalência de desnutrição, o que é associado com contínua piora da qualidade de vida, capacidade funcional e imunidade. Assim, responsável por um aumento na morbidade, especialmente por infecções, ocasionando morte precoce (42, 43).

Tabela 4. Sistema tumor linfonódo metástase (TNM). Novo Estadiamento do câncer de Pulmão

T / M proposto	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo no mesmo lobo)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensão)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a e M1b	IV	IV	IV	IV

T: tumor;; M: metástases.

A desnutrição promove alterações morfológicas e funcionais. No pulmão podem surgir atelectasias e pneumonias, decorrentes da redução da massa muscular diafragmática e da redução dos níveis de concentração de lecitina nos alvéolos pulmonares (44-47).

A perda de peso, mais especificamente de massa corporal magra, caracteriza a síndrome da anorexia-caquexia (38, 48, 49). Essa síndrome cancerosa é considerada complexa e de origem multifatorial, consistindo em um intenso consumo generalizado dos tecidos corporais, muscular e adiposo, com perda progressiva e involuntária de peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, disfunção imune e alterações metabólicas (47, 50-52). Ela afeta

em torno de 60 – 90% dos indivíduos com doença maligna e aproximadamente 50 – 70% dos pacientes com câncer de pulmão, sendo fator importante que contribui para a mortalidade (45, 46, 53).

Dados mais específicos como quantidade de reservas muscular e adiposa são também buscados na avaliação antropométrica e poderão ser obtidos através da circunferência do braço (CB), que permite diagnosticar possíveis anormalidades nutricionais, identificando especificamente o risco nutricional associado a depleção proteica.

A CMB possui a vantagem de ser realizada à beira do leito e a qualquer momento, sem necessidade de preparo ou jejum. É obtida a partir de uma equação incluindo a circunferência do braço (CB) e da prega cutânea tricipital (PCT). É considerado método não invasivo, rápido, simples e barato que proporciona a obtenção de resultados de forma direta (10, 36, 50). Os cuidados na avaliação são a padronização da técnica e precaução em avaliar pacientes com edema de extremidades (36, 41, 50, 54).

Para uma completa avaliação nutricional do paciente oncológico, é importante ainda determinar em que nível ele se situa em uma escala de desempenho, como Índices de Karnofsky (Tabela 5) (25).

Tabela 5. Escala do Nível de Desempenho: Índices de Karnofsky.

Nível de Atividade:

- 100%: Normal (sem queixas, sem evidências de doenças).
- 90%: Capaz de desenvolver atividades normais (sinais e sintomas mínimos de doença).
- 80%: Atividade normal com esforço (alguns sinais de doença).
- 70%: Cuida de si mesmo (incapaz de continuar com atividades normais ou trabalhar).
- 60%: Necessita de cuidados ocasionais, mas está apto para realizar a maior parte de suas necessidades.
- 50%: Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
- 40%: Inabilitado, requer cuidados e assistência médica especial.
- 30%: Severamente inabilitado, a hospitalização está indicada embora a morte não seja iminente.
- 20%: Muito doente, a hospitalização é necessária assim como tratamentos ativos de suporte.
- 10%: Moribundo, o processo fatal progride rapidamente.
- 0%: Morto.

Capacidade Funcional:

- 10%-40%: Incapaz de cuidar de si mesmo requer assistência hospitalar ou equivalente.
 - 50%-70%: Incapaz para o trabalho, capaz de viver em casa e cuidar da maioria de suas necessidades pessoais; a quantidade de assistência é variável.
 - 80%-100%: Capaz de realizar atividades normalmente, nenhum cuidado especial é necessário.
-

Em 1948, David A. Karnofsky e colaboradores descreveram a primeira escala de desempenho clínico, a chamada escala de Karnofsky (KPS), observada na Tabela 5, que foi

introduzida para avaliar pacientes que recebiam quimioterapia por carcinoma pulmonar primário. Para cada indivíduo era fornecido um escore que varia, em intervalos decimais, de atividade normal [100] até morte [0]. Esta escala resume as atividades diárias dos pacientes e o nível de assistência que eles necessitam em termos de performance.

Há muitos anos a KPS vem sendo estudada, e atualmente considerada uma das avaliações de desempenho mais utilizada como fator prognóstico em doenças neoplásicas avançadas, classificando os pacientes de acordo com o grau de suas inaptidões ou deficiências nutricionais (15, 31, 32).

A dispnéia pode afetar cerca de 50% dos pacientes com câncer terminal, e até 70% dos pacientes com câncer de pulmão. Pode estar relacionada ao próprio tumor, a seu tratamento ou, como é comum, a condições preexistentes de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva (14).

A dor compromete a qualidade de vida e, possivelmente, a vontade de viver. Ferramentas de avaliação da dor ajudam a quantificar e qualificar o estágio do sofrimento, possibilitando intervenções terapêuticas e prognósticos de sobrevida (15, 55).

Na qualidade de vida, entre outros aspectos, está incluída a fadiga, que é um sintoma difícil de definir, compreendido como uma sensação subjetiva de fraqueza falta de energia ou cansaço fácil.

A fadiga é altamente prevalente e é um sintoma debilitante e crônico em pacientes com câncer, podendo ser observada nessa população antes, durante e após o tratamento (19). Também pode ser entendida como sendo o efeito adverso mais longo e duradouro da quimioterapia, causado também por dor longa persistente, náusea e depressão (13, 54, 56, 57).

A fadiga no câncer é multifatorial, e alguns mecanismos promissores têm sido identificados, incluindo distúrbios do sono, estresse psicológico e dor, entre outros sintomas, podendo envolver de forma severa os domínios mental, físico e emocional (42). Aproximadamente metade dos pacientes (41%) relataram a fadiga como o efeito que mais afeta durante o tratamento.

Outro parâmetro de análise importante é a xerostomia, ou (*dry mouth*), que ocorre quando as glândulas salivares produzem pouca saliva. Essas alterações podem ocorrer rapidamente e transformarem-se em casos crônicos. As principais consequências são saliva espessa viscosa e ausência de neutralização do ácido bucal. Tal sintoma é fortemente associado à desautonomia do paciente (36).

Com relação aos parâmetros bioquímicos, encontra-se a contagem linfocitária como um marcador que participa da resposta do organismo às agressões através das defesas imunológicas inespecíficas e específicas. As reações inespecíficas são responsáveis pelo

processo inflamatório. Participam, principalmente, as células fagocitárias neutrofílicas e algumas vezes as células NK22. Os neutrófilos, que são as células mais abundantes entre os leucócitos, perfazendo 50-70% deles, com frequência encontram-se diminuídas em número (neutropenia) em pacientes com neoplasia, especialmente naqueles em tratamento quimioterápico (18, 28). Uma redução do número total de linfócitos circulantes têm se mostrado um fator prognóstico negativo em pacientes com câncer metastático (28).

Apesar destes dados, os pacientes com câncer de pulmão metastático ainda compreendem uma população bastante heterogênea. Apesar da média de sobrevida ser de 8-10 meses, 25-30% dos pacientes morrem dentro de 90 dias. Por isso, fatores prognósticos são necessários para estimar a evolução clínica destes pacientes, proporcionando assim uma melhor programação de terapia antitumoral e qualidade de vida, além da possibilidade de estratificar grupos para avaliação de novas drogas (46, 58, 59).

Uma melhor capacidade para detectar pacientes com neoplasias com baixa possibilidade de sobrevida superior a 3 meses poderia ser útil no sentido de direcionar o tratamento global e multidisciplinar dos mesmos (42, 60). Portanto o objetivo deste estudo é de analisar fatores prognósticos de sobrevida inferior a três meses em pacientes com câncer de pulmão metastático, bem como avaliar o percentual de perda de peso no prognóstico de pacientes diagnosticados com câncer metastático de pulmão e verificar a sobrevida de pacientes diagnosticados com câncer metastático de pulmão de acordo com seu estado nutricional.

2 Justificativa

Dentre todos os tipos de tumores, o câncer de pulmão constitui a segunda causa mais freqüente de morte entre os homens e a terceira entre as mulheres (1) e é responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano (12% entre todas as causas no mundo) (2).

Apenas cerca de 20% dos casos são diagnosticados precocemente. Na maioria das vezes, o diagnóstico tardio ocorre quando a doença já se encontra em estágio avançado, diminuindo consideravelmente as possibilidades de cura (3-6). Sendo altamente letal, a sobrevida média ocorre em torno de 5 anos.

Em situações de pacientes com doença avançada e incurável, o objetivo do tratamento é proporcionar uma qualidade de vida mais satisfatória possível, procurando-se controlar a doença e seus sintomas (23-25).

Cada vez mais a relação entre câncer e preditores nutricionais tem sido estudada sob a ótica de que a má nutrição é fator importante na morbidade e mortalidade do paciente oncológico, proporcionando melhor qualidade de vida durante o tratamento (35). Por isso a avaliação nutricional periódica é fator determinante durante a terapêutica.

Com tantos desafios frente ao câncer de pulmão, como a crescente incidência, alta letalidade e toxicidade, altos custos envolvidos no seu tratamento e direcionamento de medidas específicas para promover melhor qualidade de vida, sugeriu-se através de uma análise multivariada encontrar um conjunto de fatores clínicos e nutricionais, que sejam de simples aferição, facilmente acessíveis à beira do leito e que se correlacionem com uma sobrevida inferior a 3 meses em pacientes com câncer de pulmão metastático.

Estudos demonstram de forma clara a perda de massa magra em boa parte dos pacientes oncológicos com neoplasia em estágio avançado (6, 44, 50, 61, 62). No entanto a sua relação com o prognóstico dos pacientes com câncer ainda são exíguos e com limitações metodológicas, bem como a associações com outros sintomas presentes durante o acompanhamento e a tomada de decisão para o tratamento paliativo.

Portanto, uma ferramenta que reunisse tais fatores e permitisse detectar pacientes com mau prognóstico, para os quais a reorientação do foco terapêutico para cuidados paliativos exclusivos fosse otimizada, minimizando a possibilidade de eventuais tratamentos, poderia lograr benefícios e também auxiliar na estratificação de pacientes para a inclusão em ensaios clínicos de novas terapias.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

- Analisar fatores prognósticos de sobrevida inferior a três meses em pacientes com câncer de pulmão metastático.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o percentual de perda de peso no prognóstico de pacientes diagnosticados com câncer metastático de pulmão.
- Verificar a sobrevida de pacientes diagnosticados com câncer metastático de pulmão de acordo com seu estado nutricional.

4 Referências da revisão de literatura

1. Brasil, Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de 2010: Incidência de Câncer no Brasil. 2010 [updated 29 de novembro de 2012]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>.
2. Brasil, Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de 2013: Incidência de Câncer no Brasil. 2012 [updated 29 de março de 2013]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.
3. Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer*. 2005;47(2):173-81.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
5. Bozzetti F, Migliavacca S, Scotti A, Bonalumi MG, Scarpa D, Baticci F, et al. Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. *Ann Surg*. 1982;196(2):170-9.
6. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111(6):1710-7.
7. Pollock RE. Manual de Oncologia Clínica da UICC. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006. 919 p.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in Oncology. 2008 [updated 25 de setembro de 2011]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf.
9. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):826-34.
10. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600.
11. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;34(3):433-40.
12. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):812-3.
13. Guimarães JLM, Rosa DD. Rotinas em Oncologia. Porto Alegre: Artmed; 2008. 942 p.

14. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2002 [updated 12 de novembro de 2012]; Available from: <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>.
15. Schnadig ID, Fromme EK, Loprinzi CL, Sloan JA, Mori M, Li H, et al. Patient-physician disagreement regarding performance status is associated with worse survivorship in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2008;113(8):2205-14.
16. Shintani Y, Ikeda N, Matsumoto T, Kadota Y, Okumura M, Ohno Y, et al. Nutritional status of patients undergoing chemoradiotherapy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012;20(2):172-6.
17. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491-7.
18. Biolo G, Antonione R, Barazzoni R, Zanetti M, Guarnieri G. Mechanisms of altered protein turnover in chronic diseases: a review of human kinetic studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(1):55-63.
19. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutics in cancer. In: Macleod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents; Symposia of the Section on Microbiology, the New York Academy of Medicine*. New York: Columbia Univ. Press; 1949. 191–205 p.
20. Luo J, Chen YJ, Narsavage GL, Ducatman A. Predictors of survival in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(6):609-16.
21. Bagan P, Berna P, De Dominicis F, Das Neves Pereira JC, Mordant P, De La Tour B, et al. Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):392-6.
22. Rueda JR, Sola I, Pascual A, Subirana Casacuberta M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD004282.
23. Servaes P, Prins J, Verhagen S, Bleijenberg G. Fatigue after breast cancer and in chronic fatigue syndrome: similarities and differences. *J Psychosom Res*. 2002;52(6):453-9.
24. Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 2006;53(2):231-9.
25. Santos FS. *Cuidados Paliativos: Discutindo a Vida, a Morte e o Morrer*. Porto Alegre: Atheneu; 2009. 447 p.

26. Sanchez-Lara K, Ugalde-Morales E, Motola-Kuba D, Green D. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. *Br J Nutr.* 2013;109(5):894-7.
27. Boyle P, Levin B. *World cancer report 2008.* Lyon: IARC Press; 2009. p. p.
28. Chlebowski RT, Palomares MR, Lillington L, Grosvenor M. Recent implications of weight loss in lung cancer management. *Nutrition.* 1996;12(1 Suppl):S43-7.
29. Buzby GP, Mullen JL, Stein TP, Miller EE, Hobbs CL, Rosato EF. Host-tumor interaction and nutrient supply. *Cancer.* 1980;45(12):2940-8.
30. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung.* 2008;186(2):97-102.
31. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LR, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer.* 2003;89(6):1022-7.
32. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 1984;53(9):2002-7.
33. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer.* 1980;45(8):2220-4.
34. Liu H, Guo H, Wang Y, Liu R, Chu L, Cui M. [Survival and its influencing factors of the lung cancer patients with hospice service]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2012;15(7):409-15.
35. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(8):779-85.
36. Duarte ACG. *Avaliação Nutricional: Aspectos Clínicos e Laboratoriais.* São Paulo: Atheneu; 2007. 639 p.
37. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1162-9.
38. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer.* 2011;74(3):516-20.
39. Xara S, Amaral TF, Parente B. [Undernutrition and quality of life in non small cell lung cancer patients]. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(4):153-8. *Desnutricao e Qualidade de Vida em Doentes com Cancro do Pulmao Nao Pequenas Celulas.*

40. Barbot AC, Mussault P, Ingrand P, Tourani JM. Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2538-43.
41. de Lorenzo A, Barra PF, Sasso GF, Battistini NC, Deurenberg P. Body impedance measurements during dialysis. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(6):321-5.
42. Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, Desport JC, Colomb V, Dieu L, et al. [Standards, options and recommendations: nutritional support in palliative or terminal care of adult patients with progressive cancer]. *Bull Cancer*. 2001;88(10):985-1006. Standards, options et recommandations: nutrition en situation palliative ou terminale de l'adulte porteur de cancer évolutif.
43. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3):447-52.
44. Waitzberg DL. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. São Paulo: Atheneu; 2002. 399–410 p.
45. von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S35-8.
46. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4376-83.
47. Inadera H, Nagai S, Dong HY, Matsushima K. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. *Int J Cancer*. 2002;101(1):37-45.
48. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):862-71.
49. Yavuzsen T, Walsh D, Davis MP, Kirkova J, Jin T, LeGrand S, et al. Components of the anorexia-cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Cancer*. 2009;17(12):1531-41.
50. Cuppari L. *Nutrição Clínica no adulto*. São Paulo: Manole; 2007. 89–127 p.
51. Mura JP, Silva SMCS. *Alimentação, Nutrição e Dietoterapia*. São Paulo: Roca; 2007. 1122 p.
52. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(2):72-91.
53. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540-5.

54. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol*. 1986;60(4):1327-32.
55. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer*. 2000;89(5):1145-9.
56. Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist*. 2003;8 Suppl 1:5-9.
57. Jatoi A, Daly BD, Hughes VA, Dallal GE, Kehayias J, Roubenoff R. Do patients with nonmetastatic non-small cell lung cancer demonstrate altered resting energy expenditure? *Ann Thorac Surg*. 2001;72(2):348-51.
58. World Health Organization. Cancer - Fact sheet N°297. 2009 [updated 22 de setembro de 2009]; Available from: <http://who.int.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
59. Kobayashi K, Nomura K, Wakasawa S, Sudou Y, Takahashi T, Nukariya N, et al. [Quality of life (QOL) and nutrition]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1991;18(6):1031-8.
60. Lai SL, Perng RP. Impact of nutritional status on the survival of lung cancer patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998;61(3):134-40.
61. Moreland SS. Nutrition screening and counseling in adults with lung cancer: a systematic review of the evidence. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(5):609-14.
62. Cranganu A, Camporeale J. Nutrition aspects of lung cancer. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(6):688-700.

5 Método

5.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, Brasil, protocolo: n° 1936/08 – parecer complementar n° 349/08 (Anexo I) e consta com o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I).

5.2 Delineamento

Estudo de coorte prospectivo incluindo pacientes diagnosticados com câncer metastático de pulmão no Serviço de Oncologia do Hospital Santa Rita (ISCMPA). Os pacientes diagnosticados neste serviço formam acompanhados até três meses após a confirmação do diagnóstico através de registros médicos, obituários e ligações telefônicas.

5.3 População de estudo

Foram incluídos todos pacientes com diagnóstico confirmado para câncer metastático de pulmão (Estádio IV) no Serviço de Oncologia do Hospital Santa Rita (ISCMPA-Porto Alegre).

5.4 Processo amostral

Neste estudo foi realizado mediante toda a população diagnosticada para câncer metastático de pulmão (Estádio IV) entre o período tempo de janeiro de 2009 e setembro de 2012. Definiu-se a população de estudo como pacientes que preenchem os seguintes critérios: *(i) portadores de câncer de pulmão (estádio IV) com doença metastática, atendidos nos*

Hospitais do Complexo Hospitalar de Porto Alegre; (ii) com idade superior a 18 anos; (iii) com qualquer tratamento anti-neoplásico prévio; (iv) efetuado até um mês após o diagnóstico.

5.5 Instrumentos

Foram utilizados como instrumentos de coleta de dados nesta pesquisa avaliação nutricional e os registros hospitalares de pacientes no Serviço de Oncologia do Hospital Santa Rita (ISCOMPA).

5.6 Definição das variáveis

5.6.1 Variáveis de desfecho

Tabela 6. Variáveis de desfecho.

Descrição ^{ab}	Forma de classificação
Óbito	Dicotômica: Não; Sim
Tempo após diagnóstico	Contínua: dias

^aColeta realizada durante o período de avaliação ambulatorial e/ou internação hospitalar.

^bColeta realizada durante o período de três meses.

5.6.2 Variáveis de exposição

Tabela 7. Variáveis de exposição.

Descrição ^a	Forma de classificação
Sexo do paciente	Dicotômica: Masculino; Feminino
Idade do paciente	Contínua: Anos
Peso atual	Contínua: Quilogramas
Peso usual	Contínua: Quilogramas
Altura	Contínua: Centímetros

Continua

Continuação. Tabela 7. Variáveis de exposição.

Descrição ^a	Forma de classificação
Índice de massa corporal	Contínua: Quilogramas por metro quadrado
Perda de peso nos últimos seis meses	Contínua: Porcentagem
Escore do índice de Karnofsky	Contínua: (0 – 100)
Dispneia – Escala Lasa	Contínua: (0 – 10)
Dor – Escala Lasa	Contínua: (0 – 10)
Fadiga – Escala Lasa	Contínua: (0 – 10)
Plaquetas	Contínua: Milímetros cúbicos
Linfócito	Contínua: Total em porcentagem
Hemoglobina	Contínua: Gramas por decilitro
Circunferência muscular do braço	Contínua: Percentual
Histologia do câncer de pulmão	Dicotômica: Não pequenas células; Pequenas células
Comorbidades	Polinomial: Doença1; Doença2; Doença3; ...
Estadiamento grau IV – Local	Polinomial: Local1; Local2; Local3; ...
Estadiamento grau IV – N° de sítios de metástase	Contínua: Sítio1; Sítio2; Sítio3; ...
Tratamento oncológico	Polinomial: Não; Quimioterapia; Radioterapia.
Tempo de diagnóstico de neoplasia primária	Contínua: Dias
Atendimento ambulatorial	Dicotômica: Não; Sim

^aColeta realizada durante o período de avaliação ambulatorial e/ou internação hospitalar.

5.7 Processamentos e análise dos dados

A limpeza do banco e as análises dos dados foram realizadas nos pacotes estatísticos: *IBM SPSS for Windows* versão 18.0, *STATA* versão 11.0.

O primeiro passo da análise consistiu na verificação da distribuição e recodificação das variáveis. Para análise descritiva dos dados foram utilizados de médias, desvios padrão, distribuição de frequências, intervalos de confiança a 95% e percentuais.

Análise bivariável para variável contínua e categórica: cálculo da média ou posto contínuo para cada categoria e comparação das médias ou postos Mann-Whitney ou Wilcoxon; para variáveis categóricas: teste do Qui-quadrado (63).

A associação entre as variáveis de exposição e a ocorrência de óbito foi avaliada por meio da regressão semiparamétrica de Cox e interpretada pela razão de risco (*Hazard Ratio* – HR), com intervalo de confiança a 95% (IC95%). Interpretou-se o comportamento da variável resposta ao fim da exposição no tempo, como segue: *(i) para cada paciente, foi caracterizada a situação da sobrevivência, também denominada de falha (óbito), interpretada pelo tempo*

decorrido entre a entrada no estudo até a ocorrência do evento de interesse; (ii) para cada paciente, foi definida a situação de censura, interpretada quando o evento de interesse não havia ocorrido até o final da observação, ou pela perda do paciente durante o acompanhamento (64).

Para aplicação da regressão de Cox, será atendida a suposição de riscos proporcionais através do valor de $p < 0,05$ para rejeição da hipótese de que os riscos são proporcionais. As variáveis cujas associações mostrarem o valor de $p < 0,1$ será selecionado para integrarem o modelo de regressão ajustado.

Serão realizados testes de concordância de modelo posteriores à realização da Regressão de Cox (65). Os modelos de pós-estimação são utilizados para detectar diferenças entre os valores em diferentes modelos. Para este estudo serão utilizados os parâmetros *Harrell's C* e *Somers' D* que têm sido validados como medidas da capacidade de previsão de modelos (com ou sem censura), tais como a *Hazard Ratio* na Regressão de Cox (65).

5.7.1 Referências de processamentos e análise dos dados

63. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall; 1991. 611 p.
64. Kleinbaum DG. Survival analysis : a self-learning text. New York: Springer-Verlag; 1996. 324 p.
65. Newson RB. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. Stata Journal. 2010;10(3):339-58.

6 Resultados

No presente estudo, a incidência de óbitos nos primeiros 90 dias foi de 31 casos (22,6%; IC95%: 15,9 – 30,5) e a prevalência do percentual de perda de peso abaixo de 10% nos últimos 6 meses foi 35,6% (IC95%: 27,4 – 44,4). A distribuição da população do estudo e as variáveis de monitoramento oncológico estão apresentadas nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Distribuição dos pacientes com diagnóstico de câncer metastático de pulmão relacionado aos óbitos em um hospital de referência no sul do Brasil (N=137).

Variáveis	Total	Óbito		p-valor
		Não	Sim	
Sexo, n (%)				0,238
Masculino	83 (60,6)	62 (74,7)	21 (25,3)	
Feminino	54 (39,4)	44 (81,5)	10 (18,5)	
Idade em anos, média (dp)	61 (11)	60 (11)	63 (10)	0,320
Índice de massa corporal kg/m ² , n (%)				0,351
≤18,4	79 (58,5)	60 (75,9)	19 (24,1)	
18,5 – 24,9	11 (8,2)	7 (63,6)	4 (36,4)	
25,0 ≥	45 (33,3)	37 (82,2)	8 (17,8)	
Perda de peso em 6 meses %, n (%)				<0,001
0 – 9	85 (64,4)	75 (88,2)	10 (11,8)	
10 ≥	47 (35,6)	27 (57,4)	20 (42,6)	
Circunferência muscular do braço cm, n (%)				<0,001
50 ≥	13 (9,5)	10 (76,9)	3 (23,1)	
≤ 49	124 (90,5)	96 (77,4)	28 (22,6)	
Escore do índice de Karnofsky, n (%)				<0,001
80 – 100	59 (43,1)	49 (83,1)	10 (16,9)	
≤ 79	78 (56,9)	57 (73,1)	21 (26,9)	
Dispnéia – Escala Lasa, n (%)				0,173
Não	67 (49,3)	55 (82,1)	12 (17,9)	
Sim	69 (50,7)	51 (73,9)	18 (26,1)	
Dor – Escala Lasa, n (%)				0,001
Não	42 (30,9)	40 (95,2)	2 (4,8)	
Sim	94 (69,1)	66 (70,2)	28 (29,8)	
Tabagismo, n (%)				0,02
Não	24 (17,5)	22 (91,7)	2 (8,3)	
Ex-fumante	70 (51,1)	55 (78,6)	15 (21,4)	
Fumante	43 (31,4)	29 (67,4)	14 (32,6)	

Hemoglobina, n (%)				0,140
Normal	21 (18,1)	18 (85,7)	3 (14,3)	
Reduzida	45 (38,8)	39 (86,7)	6 (13,3)	
Muito reduzida	50 (43,1)	35 (70,0)	15 (30,0)	

As variáveis associadas ao óbito no presente estudo formam perda de peso em 6 meses ($p<0,001$), circunferência muscular do braço ($p<0,001$), escore do índice de Karnofsky ($p<0,001$), escala Lasa - dor ($p=0,001$), tabagismo ($p=0,02$) e internação hospitalar ($p<0,001$).

Tabela 9. Variáveis de monitoramento oncológico relacionado ao óbito em pacientes com diagnóstico de câncer metastático de pulmão em um hospital de referência no sul do Brasil (N=137).

Variáveis	Total	Óbito		p-valor
		Não	Sim	
Histologia, n (%)				0,165
Não pequenas células	104 (75,9)	83 (79,8)	21 (20,2)	
Pequenas células	33 (24,1)	23 (69,7)	10 (30,3)	
Tempo de diagnóstico de neoplasia primária em dias, média (dp)	13 (3)	13 (3)	14 (3)	0,193
Número de sítios de metástase, n (%)				0,273
Um	125 (91,2)	98 (78,4)	27 (21,6)	
Dois	12 (8,8)	8 (66,7)	4 (33,3)	
Internação hospitalar, n (%)				<0,001
Não	17 (12,4)	16 (94,1)	1 (5,8)	
Sim	120 (87,6)	90 (75,0)	30 (25,0)	
Tratamento, n (%)				0,279
Não	44 (32,1)	31 (70,4)	13 (29,6)	
Quimioterapia	83 (60,6)	68 (81,9)	15 (18,1)	
Radioterapia	10 (7,3)	7 (70,0)	3 (30,0)	

Os locais de sítios de metástase mais encontrados foram óssea em 66 (48%), seguido de hepática 36 (26%), sistema nervoso central 30 (22%) e suprarenal: 5 (4%). As apresentações em mais de dois sítios foram encontrados em 12 casos associados a metástase óssea e hepática 6 (50%) e do sistema nervoso central 6 (50%).

Na análise de sobrevida o percentual de perda de peso acima de 10% apresentou tendência de pior prognóstico de 57% em todo o período analisado $X^2=17,6$, $p<0,001$, bem com os que apresentaram dor geral ao exame 70%, $X^2=10,5$, $p<0,001$ (Figura 1). Nas outras variáveis estudadas não apresentaram significância estatística, circunferência muscular do braço

($p=0,953$), escore do índice de Karnofsky ($p=0,170$), tabagismo (0,070) e internação hospitalar ($p=0,097$).

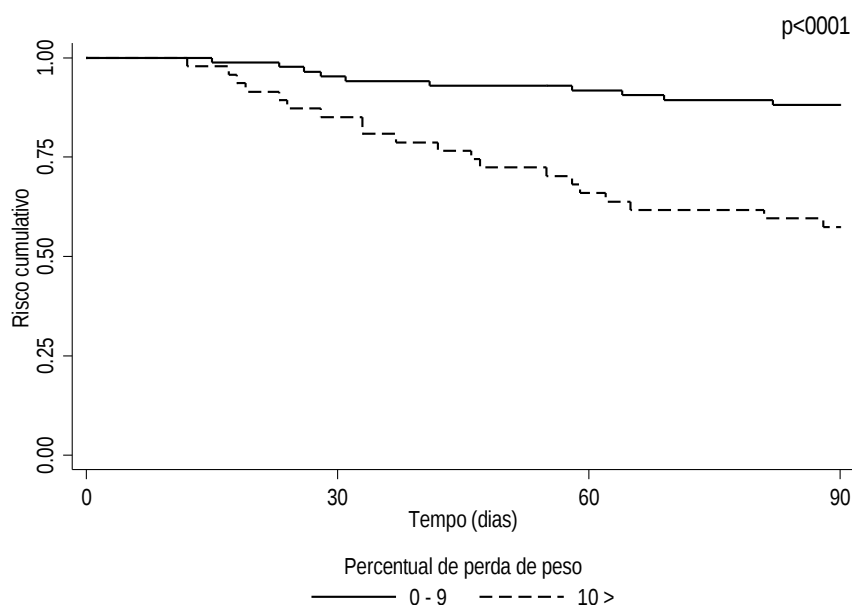


Figura 1. Representação por meio gráfico (Kaplan-Meier), de sobrevida relacionada por percentual de perda de peso em pacientes desde o diagnóstico de câncer metastático de pulmão até 90 primeiros dias de seguimento em um hospital de referência no sul do Brasil (N=137).

Na análise multivariada foram testados modelos relacionados ao risco de morte em relação ao percentual de perda de peso acima de 10 e em todos os modelos testados foi evidenciado o impacto independente de morte para a população estudada (Tabela 10).

Tabela 10. Modelos de risco de morte relacionando por percentual de perda de peso em pacientes desde o diagnóstico de câncer metastático de pulmão até 90 primeiros dias de seguimento em um hospital de referência no sul do Brasil.

Modelos em relação ao Percentual de Perda de Peso				
Hazard Ratio (IC95%)				
1	2	3	4	5
IMC & CMB	Sexo & Idade	Índice de Karnofsky & Escala de Lasa*	Tabagismo	Internação hospitalar & Tratamento***
5,03 (2,15 – 11,80) $p<0,001$	4,49 (2,08 – 9,67) $p<0,001$	4,68 (1,87 – 11,71) $p<0,001$	3,82 (1,75 – 8,29) $p=0,001$	4,36 (2,03 – 9,34) $p<0,001$

IC95%: intervalo de confiança a 95%, IMC: índice de massa corporal, CMB: circunferência muscular do braço, * dor e dispneia, ** tratamento oncológico.

7 Discussão

O câncer de pulmão desde o início do século XX, quando a doença era incomum (1% nas taxas de todos os tipos de câncer até a década de 30), vem apresentando aumento na sua incidência. Sabe-se que sua incidência aumenta na sexta, sétima e oitava década de vida, porém o início cada vez mais precoce do hábito de fumar faz com que o câncer de pulmão se manifeste em pessoas mais novas (1). Foi observado em nosso estudo uma média de 61 anos de idade entre os pacientes avaliados. Alguns estudos vem demonstrando idade cada vez menor em pacientes com neoplasia pulmonar (2).

O presente estudo demonstrou um elevado número de óbitos dos pacientes com até 90 dias do diagnóstico. Entre os 83 pacientes masculinos avaliados, 21 faleceram antes dos 90 dias correspondendo respectivamente a 60,6% e 25,3%. Nas pacientes do sexo feminino 10 óbitos entre as 54 mulheres avaliadas, perfazendo 18,5% e 39,4% respectivamente. Um fator predominante é que os pacientes já chegam com doença avançada para avaliação médica, o que determina a condição de cuidados paliativos já no início do tratamento.

Prognóstico, em Medicina, é conhecimento ou juízo antecipado, baseado necessariamente no diagnóstico e nas possibilidades terapêuticas, acerca da duração, da evolução e do eventual termo de uma doença ou quadro clínico sob seu cuidado ou orientação. É a predição médica de como a doença e o paciente irão evoluir, e se há chances de cura e quais são (3).

O conhecimento de fatores prognósticos é de fundamental importância na determinação dos programas terapêuticos e muito utilizada na medicina paliativa. Uma terapia baseada em uma avaliação prognóstica possibilita a aplicação das diferentes modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer com a intensidade e a efetividade adequada e individualizada para aquele paciente específico. (4).

A implicação da análise prognóstica na neoplasia é considerada essencial na definição de protocolos e estratégia terapêutica mais adequada para a condição clínica do paciente.

No presente estudo, o local dos sítios de metástases encontrados foi de 66 pacientes (48,18%) com metástase óssea, 36 pacientes com metástase hepática (26,28%), 30 pacientes com metástase no sistema nervoso central (21,9%) e 5 pacientes com metástase na suprarrenal (3,65%).

Um fator importante de sobrevida encontrado no presente estudo foi a KPS. Os pacientes com maior sobrevida mostraram valores superiores e significantes de KPS em relação

àqueles com menor sobrevida. Em vários trabalhos na literatura o KPS se mostrou sempre entre os determinantes de sobrevida no câncer de pulmão avançado (5).

Em nossa amostra, 78 pacientes (56,9%) apresentaram KPS igual ou menor que 79%, sendo que destes, 57 pacientes (73,1%) foram a óbito.

Alguns trabalhos focam a relação do KPS com algumas variáveis nutricionais, principalmente com a perda de peso, outros incluem o número de metástases (6).

Sabe-se que a perda de peso e a anorexia no doente oncológico são comuns e prediz menor sobrevida (7). Quando se analisa prognóstico de sobrevida em relação ao sexo, a literatura é controversa. Alguns trabalhos demonstram maior sobrevida na mulher e outros não mostram diferença entre os sexos (8, 9). Nosso estudo evidenciou maior sobrevida das mulheres em relação aos homens.

A perda de peso é comum em pacientes com câncer e é frequentemente um sintoma presente já no diagnóstico. Pacientes com tumores sólidos tem alta prevalência de perda de peso, principalmente por massa magra. Alguns estudos já demonstraram que a perda de peso em si é um fator preditor independente de sobrevida nos portadores de câncer, e tem sido associado com piora da função física, aumento do estresse psicológico e piora da qualidade de vida (10). A má nutrição ocorre em aproximadamente 40-80% dos pacientes com câncer, muito atribuído durante o tratamento (7).

Aprofundando sobre a perda de peso, pacientes com câncer avançado apresentam uma acentuada perda de massa magra, não ocorrendo em outros pacientes que apresentam emagrecimento devido a outras causas. Essa significativa perda é um dos fatores que compõem a síndrome da anorexia-caquexia, comum nesta população, atingindo em torno de 50-70% dos pacientes com câncer pulmonar (11).

As taxas de turnover orgânico total das proteínas, as taxas de síntese e de catabolismo proteico muscular são alterações metabólicas comumente observadas (12). As depleções proteicas manifestam-se com atrofia do músculo esquelético, atrofia de órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia (11). A perda da atividade física nos pacientes caquéticos pode ser outro fator significativo na supressão da síntese proteica (13).

No presente estudo 90,5% apresentaram CMB abaixo do normal. No Brasil, escassos são os estudos que avaliam o déficit de massa muscular pela CMB em pacientes com câncer de pulmão, e ainda, além de antigos, possuem metodologia limitada e utilizando em conjunto o índice de massa muscular e a prega cutânea triçiptal.

No nosso estudo pacientes (35,6%) apresentaram perda de peso superior a 10% em seis meses, sendo que destes, 57,4% foram a óbito em até 90 dias. As condições clínicas, já

deterioradas, de muito destes pacientes agravaram suas condições e contribuíram para o elevado número de óbitos, principalmente durante a internação hospitalar.

Apesar da perda de peso ser reconhecida como preditor de pior prognóstico em muitos estudos, ainda é pouco compreendida por muitos profissionais da área da saúde e o objetivo de sua identificação é a detecção precoce de pacientes sob-risco eminente de desnutrição, como possível preditor de sobrevida, evolução e prognóstico. Embora exista grande variedade de diferentes métodos e índices nutricionais, percebe-se que quando utilizados isoladamente tornam-se inadequados para avaliação de risco e ainda não se tem um consenso para avaliar paciente hospitalizado (14, 15).

7.1 Referências da discussão

1. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in Oncology. 2008 [updated 25 de setembro de 2011]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf.
3. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer*. 1995;75(10):2613-22.
4. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *Cancer*. 2000;89(5):1145-9.
5. Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. *Hong Kong Med J*. 2007;13(6):453-9.
6. Jamnik S, Santoro I. Estudo comparativo dos fatores prognósticos entre os pacientes com maior e menor sobrevida em portadores de carcinoma broncogênico. *Bras Pneumol*. 2002;28(5):ISSN 1806-3756.
7. Prevost V, Grach MC. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):581-90.
8. Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer*. 2005;47(2):173-81.

9. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):826-34.
10. Pablo AM, Izaga MA, Alday LA. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(7):824-31.
11. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
12. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(2):72-91.
13. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(11):862-71.
14. van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9 Suppl 2:S74-83.
15. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9 Suppl 2:S51-63.

8 Conclusão

O presente estudo permite concluir que a perda de peso associada a fatores como índice de massa corporal, circunferência muscular do braço, índice de Karnofsky, escala de Lasa (dor e dispneia), tabagismo, internação hospitalar e tipo de tratamento oncológico, sendo a variável prognóstica mais importante relacionada à sobrevida de pacientes com câncer de pulmão metastático.

Apêndice I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A presente pesquisa tem por objetivo avaliar um conjunto de dados clínicos, nutricionais e laboratoriais como fatores prognósticos de sobrevida, em pacientes atendidos no Hospital Santa Rita e Pavilhão Pereira Filho da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Para a realização deste estudo, no momento da internação hospitalar, será feita uma avaliação através de um questionário contendo dados antropométricos, clínicos e laboratoriais. As avaliações em 90 e 180 dias subsequentes, serão mediante análise do prontuário do paciente. A pesquisa não oferece nenhum risco ou desconforto aos pacientes envolvidos.

Este estudo possui o potencial de contribuir na detecção de um conjunto de fatores prognósticos na sobrevida dos pacientes com neoplasia de pulmão, adicionando conhecimento científico para adequar ainda mais o tratamento clínico e oncológico dos pacientes.

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos deste estudo de forma clara. Recebi informações a respeito da avaliação na qual serei submetido e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novos esclarecimentos e modificar minha decisão se eu assim desejar, sem, no entanto, sofrer qualquer represália por parte do pesquisador. As pesquisadoras certificaram-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e que terei liberdade para retirar meu consentimento de participação na pesquisa, se assim o decidir, sem prejuízo para mim.

Se for do meu interesse, fui certificado que poderei ter acesso aos resultados da pesquisa assim que esta for disponibilizada.

Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, devo contatar a pesquisadora Claudia Helena de Abreu Nunes pelo endereço: Rua Sarmiento Leite 675 - 2º andar - DND. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos, como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar também o orientador da pesquisa Dr. Antonio Fabiano Ferreira Filho, do Hospital Santa Rita pelo telefone 3214-8053 e Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, que se localiza na rua Independência 155, Porto Alegre, Rio Grande do Sul - Brasil, pelo telefone 32148571.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do Paciente

Nome do Paciente

___/___/___

Assinatura do Pesquisador

Nome do Pesquisador

___/___/___

Este formulário foi lido para _____ (nome do paciente) em ___/___/___ (data) pelo _____ (nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

Assinatura da testemunha

Nome da testemunha