



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

INGRID DE ARAUJO TRUGILHO

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO: INCIDÊNCIA E SOBREVIDA EM MULHERES
COM CÂNCER GINECOLÓGICO**

Orientadores: Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann
Prof. Dr. Marcos José Pereira Renni

**RIO DE JANEIRO
2018**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

INGRID DE ARAUJO TRUGILHO

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO: INCIDÊNCIA E SOBREVIDA EM MULHERES
COM CÂNCER GINECOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva para obtenção do título de Mestre em Oncologia.

Orientadores: Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann
Prof. Dr. Marcos José Pereira Renni

**RIO DE JANEIRO
2018**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA**

Pós-Graduação em Oncologia

INGRID DE ARAUJO TRUGILHO

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO: INCIDÊNCIA E SOBREVIDA EM MULHERES
COM CÂNCER GINECOLÓGICO**

**Orientadores: Prof(a). Dr(a). Anke Bergmann
Prof. Dr. Marcos José Pereira Renni**

Aprovada em ____/____/_____

EXAMINADORES:

**Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo - Presidente
Prof. Dra. Flávia Paiva Proença Lobo Lopes
Prof. Dr. Marcelo Gerardin Poirot Land
Prof. Dra. Marianna de Camargo Cancela – Suplente I
Prof. Dra. Gabriela Chaves Villaça – Suplente II**

**RIO DE JANEIRO
2018**

T865t Trugilho, Ingrid de Araujo.

Tromboembolismo venoso: incidência e sobrevida em mulheres com câncer ginecológico/ Ingrid de Araujo Trugilho. – Rio de Janeiro, 2018.

xii, 70f.: il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2018.

Orientadores: Anke Bergmann, Marcos José Pereira Renni

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Professor Dr. Ernesto de Meis (in memoriam) com todo meu carinho. Gratidão pelo incentivo e apoio dados para iniciar as pesquisas na área de tromboembolismo venoso e por me proporcionar parte do seu vasto conhecimento sobre o tema.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, principalmente, por colocar pessoas maravilhosas em minhas trajetórias e me possibilitar chegar cada vez mais longe.

Ao meu pai, mãe, irmã e avó pelo apoio diário, por serem o exemplo que me faz querer crescer sempre e ser uma pessoa melhor a cada dia. Obrigada por esse amor incondicional!

Aos meus familiares que me incentivam em cada nova etapa.

Ao meu marido e amigo, que está sempre ao meu lado, me apoiando, fortalecendo e sempre me fazendo acreditar que posso ir mais além. Obrigada por ser esse companheiro fantástico!

A todos os amigos que me acompanham, obrigada pelo suporte e compreensão pela minha ausência em alguns momentos.

Aos meus orientadores e amigos, Anke Bergmann e Marcos Renni, que me amparam em todos os momentos. Obrigada por compartilharem seus conhecimentos e por serem sempre solícitos e dedicados.

Aos queridos Thuler, Giselle e Suzana, que foram fundamentais para o desenvolvimento dessa pesquisa, dividindo seus conhecimentos e estando sempre à disposição para ajudar.

Às amigas do INCA, Julia, Nathalie, Mariah, Giselle, Letícia, Flávia, Clarice, Kelly e Bárbara que participam diariamente das conquistas e dificuldades, sem vocês tudo seria infinitamente mais difícil. A cada uma de vocês, muito obrigada!

Aos profissionais do Arquivo médico, RHC e demais profissionais que me ajudaram muito durante a realização desse projeto, muito obrigada!



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO: INCIDÊNCIA E SOBREVIDA EM MULHERES
COM CÂNCER GINECOLÓGICO**

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Ingrid de Araujo Trugilho

Introdução: O tromboembolismo venoso (TEV) é um evento clínico frequente em pacientes com câncer. A associação entre o câncer ginecológico e a presença de TEV tem sido observada. Entretanto, ainda são escassos estudos que abordem, exclusivamente, incidência e sobrevida das pacientes com neoplasias ginecológicas. Este estudo tem como objetivo analisar a incidência de TEV, os fatores associados e o impacto no prognóstico de mulheres diagnosticadas com neoplasia ginecológica no Hospital do Câncer II/INCA. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva. Foram incluídas pacientes que tenham realizado exame para a detecção de TEV no período de janeiro de 2008 a julho 2015 e que tinham diagnóstico de neoplasia de colo de útero, endométrio, ovário, vagina e vulva. O desenvolvimento de TEV e a ocorrência de óbito foram considerados os desfechos neste estudo e as características demográficas e clínicas foram consideradas variáveis independentes. Foi realizada análise descritiva das pacientes por meio da média (desvio padrão) para as variáveis contínuas e distribuição de frequência para as categóricas. A análise descritiva foi realizada para a população total e estratificada por topografia e, posteriormente, baseada na presença de TEV. Para avaliação dos fatores associados ao TEV, foi utilizada a regressão logística univariada e múltipla. A análise da sobrevida global foi realizada pelo método de Kaplan-Meier e, para identificar associação entre a presença de TEV e sobrevida global, foi realizado o modelo de regressão múltipla de Cox. Para ambas as avaliações, as variáveis independentes com $p < 0,20$ foram inseridas no modelo de regressão múltipla e ficaram retidas aquelas com $p < 0,05$. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA. **Resultados:** Foram incluídas 1885 mulheres que realizaram investigação de TEV no período do estudo. Dessas, 769 (40,8%) apresentaram TEV, das quais, 36,0% desenvolveram o evento até seis meses após o diagnóstico de câncer. O tempo mediano de sobrevida foi menor e o risco de morte aumentado nas pacientes que desenvolveram TEV em todas as topografias estudadas. **Conclusão:** Foi observada alta incidência de TEV entre as mulheres, independentemente da topografia ginecológica, assim como foi observado um impacto negativo no prognóstico das pacientes que desenvolveram evento tromboembólico.

Palavras chave: Neoplasias ginecológicas, Tromboembolismo venoso, Trombose venosa profunda, Embolia pulmonar.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**VENOUS THROMBOEMBOLISM: INCIDENCE AND SURVIVAL IN WOMEN
WITH GYNECOLOGICAL CANCER**

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Ingrid de Araujo Trugilho

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is a frequent clinical event in cancer patients, which has been observed to have association with gynecological cancer. Nevertheless, there are still few studies that exclusively address the incidence and survival in patients with gynecological malignancies. This study aims to analyze the incidence of VTE, the associated factors and the impact on prognosis of women diagnosed with gynecological cancer at Cancer Hospital II/INCA. **Methodology:** This is a cohort study with retrospective data collection in which were included patients who underwent VTE examination from January 2008 to July 2015 and who had a diagnosis of cervical, endometrial, ovary, vaginal and vulvar cancer. The development of VTE and the occurrence of death were considered the outcomes in this study and demographic and clinical characteristics were considered independent variables. Descriptive analysis of patients was performed through the mean (standard deviation) for continuous variables while the frequency distribution was used for categorical ones. The descriptive analysis was performed for the total population and stratified by topography and, later, based on the presence of VTE. The univariate and multiple logistic regressions were used to evaluate associated factors with VTE. The overall survival analysis was performed by Kaplan-Meier method and Cox multiple regression model was performed to identify an association between the presence of VTE and global survival. For both evaluations, the independent variables with $p < 0,20$ were inserted into the multiple regression model and those with $p < 0,05$ were retained in the model. This study was approved by the INCA Research Ethics Committee. **Results:** We included 1885 women who underwent VTE investigation during the study period. Of these total of women, 769 (40.8%) presented VTE, of which, 36.0% developed the event up to six months after cancer diagnosis. The median survival time was lower and the risk of death increased among the patients who developed VTE in all the topographies studied. **Conclusion:** There was a high incidence of VTE among women, regardless of the gynecological site, as well as a negative impact on prognosis of patients who developed thromboembolic event.

Keywords: Gynecological neoplasms, Venous thromboembolism, Deep venous thrombosis, Pulmonary embolism.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	2
2.1. O câncer e o câncer ginecológico	2
2.1.1. Câncer de colo de útero	2
2.1.2. Câncer de endométrio	4
2.1.3. Câncer de ovário	5
2.1.4. Câncer de vulva e vagina	6
2.2. Tratamentos oncológicos	7
2.3. Tromboembolismo venoso	8
2.4. Tromboembolismo venoso e câncer	9
2.4.1. Epidemiologia	9
2.4.2. Fisiopatologia	10
2.4.3. Tromboembolismo venoso e as neoplasias ginecológicas	11
2.4.4. Fatores de risco	12
2.4.5. Diagnóstico	13
2.4.6. Profilaxia	13
2.4.7. Tratamento	15
3. JUSTIFICATIVA	16
4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS	17
5. METODOLOGIA	18
5.1. Desenho do estudo	18
5.2. Local do estudo	18
5.3. População do estudo	18
5.4. Coleta de dados	18
5.5. Variáveis de análise	19
5.6. Análise estatística	20
5.7. Aspectos éticos	21
6. RESULTADOS	22
7. DISCUSSÃO	46

8. CONCLUSÃO	52
9. REFERÊNCIAS	53
10. ANEXOS	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 6.1 - Características sociodemográficas da população total e distribuição por topografias.....	33
Tabela 6.2 - Variáveis clínicas da população total e distribuição por topografias.....	34
Tabela 6.3 - Variáveis relacionadas ao tratamento da população total e distribuição por topografias.....	35
Tabela 6.4 - Frequência de tromboembolismo venoso na população do estudo.....	36
Tabela 6.5 - Análise descritiva das variáveis sociodemográficas da população do estudo na presença e ausência de evento tromboembólico.....	37
Tabela 6.6 - Análise descritiva das variáveis clínicas da população do estudo na presença e ausência de evento tromboembólico.....	38
Tabela 6.7 - Análise descritiva das variáveis relacionadas ao tratamento da população do estudo na presença e ausência de evento tromboembólico.....	39
Tabela 6.8 - Variáveis sociodemográficas associadas ao desenvolvimento de TEV.....	40
Tabela 6.9 - Variáveis clínicas e relacionadas ao tratamento associadas ao desenvolvimento de TEV.....	41
Tabela 6.10 - Fatores associados ao desenvolvimento de TEV em pacientes com câncer ginecológico.....	42
Tabela 6.11 - Análise de Kaplan Meier das medianas das curvas de sobrevida de acordo com a ocorrência de TEV.....	43
Tabela 6.12 - Análise univariada de sobrevida.....	44
Tabela 6.13 - Análise bruta e ajustada do risco de morte em pacientes com TEV de acordo com a topografia.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Hipercoagulabilidade associada ao câncer.....	11
Figura 2.2 - Fatores de risco para o desenvolvimento de TEV agrupado por riscos.....	12
Figura 2.3 - Modelo preditivo de risco de tromboembolismo venoso.....	14
Figura 6.1 - Fluxograma dos exames e pacientes incluídas no estudo.....	25
Figura 6.2 - Distribuição de TEV por topografia tumoral.....	26
Figura 6.3 - Relação temporal entre o diagnóstico de câncer e o desenvolvimento de evento tromboembólico.....	27
Figura 6.4 - Curva de sobrevida da população total.....	28
Figura 6.5 - Curva de sobrevida das pacientes com neoplasia de colo de útero.....	29
Figura 6.6 - Curva de sobrevida das pacientes com neoplasia de endométrio.....	30
Figura 6.7 - Curva de sobrevida das pacientes com neoplasia de ovário.....	31
Figura 6.8 - Curva de sobrevida das pacientes com neoplasias de vulva e vagina.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

DP- Desvio Padrão

EP – Embolia Pulmonar

EUA – Estados Unidos da América

FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

FT – Fator Tecidual

HBMP – Heparina de Baixo Peso Molecular

HC II – Hospital do Câncer II

HPV – Vírus Papiloma Humano

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MP – Micropartículas

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS – Organização Mundial da Saúde

QT – Quimioterapia

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

RXT – Radioterapia

SPSS - Statistical Package for Social Science

TEV – Tromboembolismo Venoso

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TVP – Trombose Venosa Profunda

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um evento clínico frequente em pacientes com câncer (STREIFF, 2009), visto que estes apresentam de quatro a sete vezes mais risco de desenvolver essa complicação (WALKER *et al*, 2013). É definido como uma doença comum que compreende duas apresentações clínicas que estão intimamente interligadas: a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) (YOUNG *et al*, 2012).

O TEV é multifatorial e, entre seus fatores de risco, encontram-se aqueles relacionados ao paciente (presença de comorbidades, veias varicosas, histórico de TEV prévia e fatores hereditários), relacionados ao tumor (sítio tumoral, grau histológico, estadió clínico, presença de metástase e o tempo de diagnóstico da neoplasia), relacionados ao tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transfusão sanguínea, imobilização e hospitalização) e aqueles relacionados aos biomarcadores (hematológicos, D-dímero, P-selectina, fator tecidual, entre outros) (CONNOLLY *et al*, 2013; AY *et al*, 2017).

A ocorrência de evento tromboembólico está associada a um pior prognóstico e constitui, atualmente, a maior causa de óbito entre os pacientes com diagnóstico de câncer (KHORANA, 2010; FUENTES *et al*, 2016). Em função disso, o TEV é considerado um grave problema de saúde, pois, além de provocar grande aumento na morbimortalidade, também pode interferir nos planos de cuidado do paciente, regime de quimioterapia e piora na qualidade de vida, levando a um maior consumo dos recursos de saúde (LYMAN, 2011).

Foi observada a associação entre o câncer ginecológico e a presença de eventos tromboembólicos (EINSTEIN *et al*, 2007; BARBER *et al*, 2016) e que esta condição impacta negativamente na sobrevida global e livre de doença nestas mulheres (HEIDRICH *et al*, 2009). Entretanto, ainda existe escassez de estudos que abordem, exclusivamente, a incidência de TEV e sobrevida nas pacientes com câncer ginecológico e, comparativamente, suas topografias (WANG, 2006; GRAUL *et al*, 2017). Em função disso, é fundamental conhecer a incidência de TEV, seus fatores associados e o real impacto no prognóstico das pacientes diagnosticadas com neoplasias ginecológicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O câncer e as neoplasias malignas ginecológicas

O câncer é considerado um grande problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbimortalidade com, aproximadamente, 14 milhões de novos casos e 8 milhões de mortes em 2012, afetando populações de todos os países e regiões. Entretanto, o panorama piora nos países em desenvolvimento, onde foram detectados 60% dos novos casos e 70% dos óbitos (FERLEY *et al*, 2012). No Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019 apontou a ocorrência de cerca de 420 mil novos casos de câncer, excetuando o câncer de pele não melanoma. Entre as neoplasias femininas no Brasil, para o mesmo biênio, os cânceres ginecológicos esperados são bastante predominantes. Dos quais, três deles, o câncer de colo de útero, de endométrio e o de ovário, ocupam o terceiro, sétimo e oitavo lugares, respectivamente, entre as dez neoplasias mais frequentes neste grupo (BRASIL, 2018).

2.1.1. Câncer de Colo de útero

A neoplasia de colo de útero é o quarto tipo mais comum de câncer entre as mulheres, com ocorrência de 527 mil casos novos e 265 mil óbitos em mulheres de todo o mundo, no ano de 2012. (FERLEY *et al*, 2012). No Brasil, para os anos de 2018 e 2019, serão esperados 16.370 casos novos. Desconsiderando o câncer de pele não melanoma, o câncer de colo de útero é o primeiro mais incidente na região Norte, segundo mais incidente nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, quarto na região Sudeste e o quarto na região Sul (BRASIL, 2018).

Os tumores de colo uterino têm origem nas células do epitélio da zona de transição. Dos quais, aproximadamente, 70-80% são carcinoma epitelial de células escamosas e 10-20% são adenocarcinoma. Essa neoplasia tem evolução lenta, levando em torno de 10 a 15 anos para se desenvolver (NCI, 2017). Apresenta-se, inicialmente, como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), uma condição pré-invasiva limitada ao epitélio cervical, conforme a classificação histológica, ou como lesão intraepitelial escamosa, de acordo com o diagnóstico citológico (DUARTE-FRANCO *et al*, 2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, principalmente os subtipos 16 e 18. Entretanto, já foi demonstrado que a infecção pelo HPV trata-se de uma causa necessária, porém, não suficiente para a evolução do câncer, podendo ser associada a outros fatores de risco. Tais quais, início precoce da vida sexual, múltiplos

parceiros sexuais, histórico de doença sexualmente transmissível, multiparidade, imunossupressão, baixo nível sócioeconômico, uso prolongado de anticoncepcional oral e história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina (INCA 2015; NCI, 2017).

Existem dois tipos de prevenção para a neoplasia de colo de útero: a primária e a secundária. A primária tem como objetivo a manutenção da saúde e prevenção da ocorrência da doença. Para esta prevenção, algumas medidas podem ser aplicadas com o objetivo de diminuir o risco de contágio pelo HPV, como por exemplo, campanhas socioeducativas para disseminar conhecimento sobre a transmissão do HPV e incentivo para o uso de preservativo (INCA, 2015).

Outra medida de prevenção primária do câncer de colo de útero é a vacina contra o HPV. Em 2014, no Brasil, a campanha de vacinação foi implementada no serviço público de saúde, na qual meninas de 9 a 13 anos de idade podem receber a vacina tetravalente contra o HPV. Esta vacina protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Posteriormente, o Ministério da Saúde estendeu o público alvo para a vacina e, atualmente, a campanha é realizada com meninas de 9 a 14 anos, meninos de 11 a 14 anos de idade e homens e mulheres de 9 a 26 anos, portadores de HIV/AIDS (MS, 2017).

A prevenção secundária, que consiste no rastreamento, é feita por meio da realização de exames em pessoas assintomáticas com a finalidade de identificar lesões precursoras ou cancerígenas em estádios iniciais. Os indivíduos identificados como positivos ao rastreamento são submetidos, então, à investigação diagnóstica para confirmar ou afastar a doença investigada (INCA, 2015). No caso do câncer de colo de útero, o Ministério da Saúde recomenda que o rastreamento seja feito por meio do exame citopatológico, o Papanicolau, em intervalos anuais, e após dois exames consecutivos com resultado negativos, em intervalos trienais. O rastreamento deve ter início aos 25 anos de idade, para mulheres que já tiveram relação sexual, e seguir até os 64 anos de idade (INCA, 2011).

2.1.2. Câncer de endométrio

Segundo a estimativa mundial de 2012, foram esperados 320 mil casos novos, sendo a ocorrência, na maioria dos casos, nos países desenvolvidos e menor quantidade de casos em países em desenvolvimento (FERLEY *et al*, 2012). O câncer de endométrio é o segundo câncer mais prevalente entre as mulheres após o câncer de mama nos países desenvolvidos, como os EUA (MILLER *et al*, 2016). São esperados, para o Brasil, 6.600 mil casos novos para o biênio 2018-2019. A neoplasia de endométrio, excetuando o câncer de pele não melanoma, é o sexto mais incidente na região Sudeste, oitavo nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, décimo na região Norte e oitavo na região Sul (BRASIL, 2018). A sobrevida em 5 anos para a neoplasia de endométrio pode chegar até 95%, quando diagnosticada em estádios iniciais (HOWLADER *et al*, 2015).

O câncer endometrial foi classificado em três tipos, I, II e o familiar. O tipo I, que representa a maioria dos casos, comumente é relacionado ao estrogênio e ocorre em mulheres mais jovens, obesas, no período peri-menopausa. O tipo II geralmente tem tumores de alto grau, histologia celular serosa ou clara e ocorre com mais frequência em mulheres com mais idade e da raça/cor da pele negra. O tipo familiar pode ter uma associação genética familiar ou pode ser parte da síndrome de Lynch (SOROSKY, 2012).

Entre os fatores de risco para essa neoplasia encontram-se: obesidade, condições hereditárias, utilização de estrogênio isolado (sem progesterona), menopausa tardia, nuliparidade, infertilidade, diabetes ou hipertensão. Assim como a utilização de tamoxifeno para o tratamento de câncer de mama e radioterapia pélvica podem aumentar o risco (SMITH *et al*, 2002; NCI, 2017).

A Sociedade Americana de Câncer recomenda que as mulheres com risco aumentado de desenvolver a neoplasia de endométrio sejam informadas no início da menopausa sobre riscos e sintomas e devem ser incentivadas a comunicar imediatamente aos médicos em caso de surgimento desses sintomas. Mulheres com risco muito elevado em função de síndromes (como a de Lynch), ou ausência de resultados de testes genéticos em famílias com suspeita de pré-disposição autossômica dominante para câncer de cólon devem considerar o início dos testes para a detecção precoce do câncer de endométrio aos 35 anos (SMITH *et al*, 2017).

2.1.2. Câncer de ovário

A neoplasia do ovário representa cerca de 30% de todos os cânceres ginecológicos. No ano de 2012, correram cerca de 240 mil casos novos de câncer do ovário em todo o mundo (FERLEY *et al*, 2012). Para o Brasil, no ano de 2018-2019, estimam-se 6.150 casos novos de neoplasia de ovário. Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer do ovário é o sétimo mais incidente na região Centro-Oeste, Norte e Nordeste, e oitavo mais incidente nas regiões Sudeste (BRASIL, 2018).

Como na maioria dos casos de câncer, a neoplasia de ovário apresenta bom prognóstico quando detectado em estádios iniciais, com sobrevida em 5 anos para estádio I maior que 90%. Porém, poucos são os casos diagnosticados em fase inicial da doença, sendo mais frequente em estádios avançados (III / IV), mais de 75% das pacientes, com redução significativa da sobrevida em 5 anos (JEMAL *et al*, 2008). Por conta disso, a neoplasia de ovário é considerada a quarta causa de óbito por câncer entre mulheres nos países desenvolvidos e a causa de mais de 140 mil mortes, por ano, em mulheres em todo o mundo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

O mecanismo da transformação neoplásica que ocorre no câncer de ovário ainda está sendo investigado. Atualmente, esta neoplasia vem sendo dividida em categorias que possuem diferentes etiologias, alterações moleculares e comportamentos clínicos, transformando a neoplasia de ovário em várias doenças distintas. Tais mudanças possibilitarão um diagnóstico e tratamentos mais especializados (KOBEL *et al*, 2008; WALKER *et al*, 2015).

Entre os fatores de risco para o câncer de ovário encontram-se a infertilidade, nuliparidade, a menarca precoce ou a menopausa tardia, obesidade e a presença de algumas alterações genéticas, como as associadas aos genes BRCA 1 e BRCA 2. Outros fatores de risco referentes ao estilo de vida não foram claramente associados a esta neoplasia (BEREK *et al*, 2006, COUCH *et al*, 2013).

As medidas realizadas para detecção precoce do câncer de ovário são os exames de imagem e avaliação de biomarcadores (NAGELL *et al*, 2007). Entretanto, estudos relatam que a identificação de pacientes em maior risco genético de câncer de ovário atualmente oferece a maneira eficaz para prevenção e detecção precoce desta doença (VAUGHAN *et al*, 2011).

2.1.4. Câncer de vulva e de vagina

As neoplasias da vulva e de vagina são doenças raras e representam, respectivamente, 5% e 2% de todos os cânceres (SIEGEL, 2013; HACKER *et al*, 2015). As taxas de mortalidade reduziram nos países desenvolvidos e isso se deve ao avanço e mudança de paradigma que ocorreu em reconhecimento da etiologia do câncer e da história natural destas neoplasias. A sobrevida em 5 anos para estadios iniciais se aproxima de 85%, sendo também alta para os casos relacionados ao HPV. (CDC, 2014; BRUNNER *et al*, 2011; AKHTAR-DANESH *et al*, 2014)

As duas neoplasias apresentam etiologia similar, tendo o carcinoma de células escamosas como o tipo histológico mais comum e o diagnóstico ocorre geralmente no início da quinta década de vida (MASSAD, 2008). As lesões intraepiteliais de vulva e vagina são a primeira manifestação, podendo ser retirado precocemente, antes que evolua para a doença neoplásica. Porém, as lesões de vagina dificilmente são detectadas em estágio precoce. Assim como, frequentemente, ocorre recorrência dessas lesões nas duas topografias (VAN ESCH *et al*, 2012; GUNDERSON *et al*, 2013).

Entre os fatores de risco, a infecção pelo HPV tem sido frequentemente associada às neoplasias de vulva e vagina, principalmente em mulheres mais jovens. E os fatores de risco não relacionados à infecção por HPV incluem hábitos sexuais, tabagismo e imunossupressão (SIEGEL *et al* 2013).

Ainda não existem comprovações sobre a prevenção primária para as neoplasias de vulva e vagina. Todavia, resultados têm se apresentado promissores em relação à vacinação do HPV (BUCHANAN *et al*, 2016). Da mesma forma, o rastreamento e diagnóstico se dão, respectivamente, por meio de exame físico de rotina, histórico da paciente e realização de biópsias (NCI, 2017).

2.2. Tratamentos oncológicos

O tratamento para as neoplasias ginecológicas constitui-se de cirurgia, radioterapia (teleterapia e braquiterapia), quimioterapia e hormonioterapia, a depender da topografia, podendo também ser realizada como modalidade única de tratamento ou combinada. Atualmente, poucas são as neoplasias malignas tratadas com apenas uma modalidade terapêutica (BRASIL, 2017). O tratamento é eleito a partir do estadió da doença, determinado pela *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO), do tipo e grau histológico e idade da paciente (NCI, 2017).

Nos estadios iniciais, a cirurgia é o tratamento eleito na maioria dos casos, apresentando boa resposta, podendo ser complementado com tratamento adjuvante, como por exemplo, com quimioterapia ou radioterapia (MEIER *et al*, 2014; GALLARDO-RINCÓN *et al*, 2016). No Brasil, assim como nos demais países em desenvolvimento, os pacientes são diagnosticados em estadios avançados da doença neoplásica, levando a uma limitação da proposta terapêutica (SILVA, 2017). Como ocorre, por exemplo, no câncer de colo uterino, que é frequentemente diagnosticado em estadió avançado, tendo como opção terapêutica a combinação de quimioterapia e radioterapia (teleterapia e braquiterapia) (DUEÑAS-GONZÁLEZ *et al*, 2016.)

Para a detecção precoce das doenças neoplásicas são necessárias estratégias básicas de controle do câncer, que permitem aprimorar os sistemas de saúde por meio de investimentos nas ações de comunicação, educação em saúde, acesso aos serviços de atenção primária, diagnóstico e tratamento e coordenação entre os diferentes níveis de atenção (SILVA, 2017). A detecção precoce promove maior chance de cura e melhor qualidade de vida para as pacientes, tendo em vista que, em estadios avançados, as mesmas estão sujeitas a diversas complicações em decorrência do câncer, entre elas, os eventos tromboembólicos (PARADA *et al*, 2008).

2.3. Tromboembolismo venoso

O tromboembolismo venoso caracteriza-se pela presença de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar no sistema venoso. É uma doença complexa e multifatorial, que envolve interação entre predisposições adquiridas ou herdadas e exposições ambientais (ZOLLER *et al*, 2013).

A incidência aumenta acentuadamente com a idade para homens e mulheres. A incidência ajustada pela idade é de 130 por 100.000 homens e de 110 por 100.000 mulheres. Em relação à sobrevida dos pacientes após ocorrência de TEV, estudos relatam significativa redução da mesma, sendo pior após uma embolia pulmonar quando comparado à trombose venosa profunda isolada (SPENCER *et al*, 2008).

Os fatores de risco independentes para TEV incluem aumento da idade do paciente e índice de massa corporal, cirurgias de grande porte, hospitalização por doença aguda, traumas/fraturas, câncer ativo, cateterização de veia central ou marcapasso transvenoso, trombose da veia superficial prévia, varizes, doença neurológica com paresia de membros inferiores, infecção do trato urinário, aumento do D-dímero plasmático e história familiar de tromboembolismo venoso (BARSOUM *et al*, 2010; ROACH *et al*, 2013).

Os eventos tromboembólicos são considerados um significativo problema de saúde pública na população total (GOLDHABER, 2012). Entretanto, existe uma piora neste cenário no que se refere à população oncológica, visto que a incidência, morbidade e mortalidade são especialmente elevadas neste grupo (WALKER *et al*, 2013).

2.4. Tromboembolismo venoso e câncer

A relação entre tromboembolismo venoso e câncer foi descrita, primeiramente, por Armand Trousseau, no século XIX, quando foi observada uma coagulação espontânea comum aos pacientes com doenças neoplásicas (TROUSSEAU, 1865). A partir de então, sua associação tem sido investigada para aprofundar o conhecimento acerca desta complicação (KHORANA, 2003).

A história natural do TEV em pacientes oncológicos parece ocorrer de forma diferente quando comparada aos pacientes sem neoplasia, pois se observa que os pacientes com câncer apresentam maior chance de desenvolver o evento, assim como maior risco de recorrência, sangramentos e maior resistência ao tratamento anticoagulante (KHORANA, 2012).

Existe um grande número de pacientes que apresenta o TEV como síndrome paraneoplásica, na qual apresenta um evento tromboembólico idiopático e, após um determinado tempo, ocorre a descoberta da doença neoplásica (SANDEN *et al*, 2017). Pacientes que apresentam TEV idiopática têm um risco quatro vezes maior de apresentar um câncer subjacente quando comparados aos pacientes com fatores de risco para TEV (por exemplo, fratura ou cirurgia recente). Até 10% dos pacientes com TEV idiopática serão diagnosticados com câncer no primeiro ano após o evento, sendo os primeiros 6 meses o maior período de detecção (CARRIER *et al*, 2008).

Além do evento tromboembólico se apresentar como primeira manifestação da doença neoplásica, a ocorrência do mesmo representa um padrão de maior agressividade tumoral, sendo considerada como fator de mau prognóstico (RENNI *et al*, 2013).

2.4.1. Epidemiologia

O câncer é considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV, sendo 20% de todos os eventos tromboembólicos diagnosticados em pacientes oncológicos (LEE, 2005).

Assim como existe diferença na incidência de eventos tromboembólicos entre os pacientes com e sem câncer, a incidência de TEV não é igual para todos os pacientes com câncer, nem no mesmo paciente ao longo do tempo, sofrendo variações em função da localização tumoral, tratamento pelo qual o paciente é submetido e estadiamento da doença

(KHORANA *et al*, 2007). Dos pacientes que desenvolvem TEV, 60% têm câncer em sítio único ou doença metastática limitada (PANDRONI, 2005).

O risco de desenvolver TEV também pode aumentar quando ocorrem hospitalizações ou quando os pacientes possuem comorbidades, tais como: obesidade, doenças pulmonares e falência renal, promovendo maior risco a determinados grupos (KHORANA *et al*, 2007). Da mesma forma, o risco de eventos tromboembólicos se apresenta aumentado em pacientes com câncer pâncreas, estômago, cérebro, pulmão, ovário e malignidades hematológicas, assim como nos casos de doença avançada e em pacientes submetidos à quimioterapia, terapia hormonal e cirurgia (KOMROKJI *et al*, 2006; FALANGA *et al*, 2009).

O tromboembolismo venoso é considerado a maior causa de óbitos nos pacientes oncológicos. Observa-se uma piora na sobrevida global quando comparados aos pacientes com câncer e sem TEV. (PANDRONI *et al*, 2002; CHEW *et al*, 2006). Além disso, estima-se que os pacientes que desenvolvem esta complicação apresentem 94% de probabilidade de vir a falecer nos próximos seis meses após o episódio (KHORANA *et al*, 2007).

2.4.2. Fisiopatologia

Segundo a teoria de Virchow, o TEV ocorre por meio de uma agregação plaquetária, em locais de lesão endotelial e estase venosa. No entanto, atualmente, esse postulado vem sendo somado ao conceito de amplificação por moléculas, que tem caracterizado os avanços no conhecimento do tromboembolismo venoso (HANNA *et al*, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2015).

As células tumorais têm a capacidade de ativar o sistema hemostático do hospedeiro de diversas maneiras, e esse fenômeno é conduzido pelos mesmos oncogenes responsáveis pela transformação neoplásica. Sendo assim, os tecidos cancerígenos tornam-se capazes de expressar diferentes proteínas e substâncias procoagulantes (Factor tecidual [TF], Fator VII, Fator de Necrose Tumoral [TNF], IL-1 β ou fatores angiogênicos como Fator de Crescimento Endotelial Vascular [VEGF] e micropartículas [MP]), que atuam diretamente no endotélio vascular, ocasionando danos nos mecanismos de defesa, gerando um aumento das interações adesivas entre as células tumorais, células do endotélio vascular, plaquetas e monócitos/macrófagos, promovendo a ocorrência de eventos tromboembólicos (DVORAK, *et al*, 2006; FALANGA *et al*, 2013; MAGNUS *et al*, 2014).

Nos países desenvolvidos, ocorre maior incidência das neoplasias de ovário e endométrio, assim como grande incidência de TEV para essas topografias (GRAUL *et al*, 2017). Já nos países em desenvolvimento, tendo em vista a maior incidência da neoplasia de câncer de colo de útero, observa-se maior frequência de complicação tromboembólica (TSAI *et al*, 2012).

O tromboembolismo venoso além de ter sido identificada como um indicador de mal prognóstico em mulheres com neoplasias ginecológicas, principalmente com tumores de ovário, endométrio e colo de útero, demonstra a manifestação de um processo fisiopatológico que contribui para a agressividade tumoral. Porém, a área de tromboembolismo venoso nos cânceres ginecológicos ainda precisa ser mais estudada (MORGAN, 2002; WANG 2006;).

2.4.4. Fatores de risco

O Tromboembolismo venoso é multifatorial e, quando associado ao câncer, pode apresentar os inúmeros fatores de risco, conforme apresentado na figura 2.2.

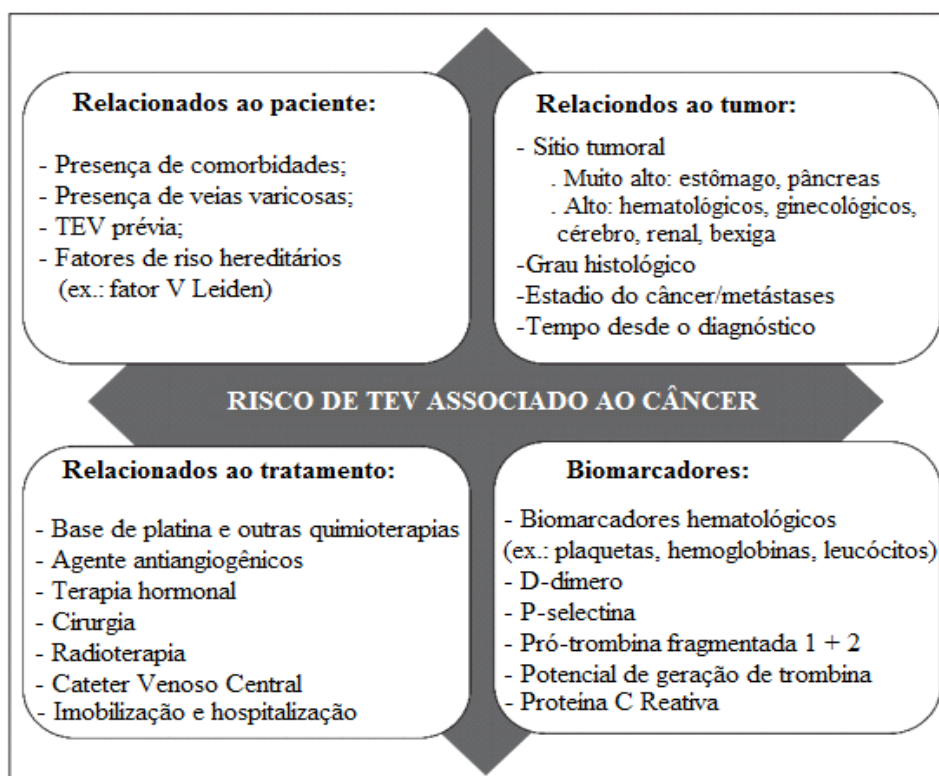


Figura 2.2 - Fatores de risco para o desenvolvimento de TEV agrupado por riscos. (Fonte: Adaptado de AY *et al*, 2017)

Além dos fatores de risco presentes na população oncológica geral, as pacientes com câncer ginecológico apresentam a localização tumoral que desfavorece o retorno venoso, aumentando a estase venosa e favorecendo a adesão celular (RAHN *et al*, 2011).

2.4.5. Diagnóstico

- Trombose venosa profunda:

Para o diagnóstico de TVP, deve ser realizada avaliação da sintomatologia, exame clínico do paciente e o exame Ecodoppler a cores e a ecografia com compressão que são, atualmente, reconhecidos como padrão-ouro no esclarecimento de um diagnóstico a baixo custo. Algumas publicações referem-se ao uso da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, mas ainda sem validação na prática clínica. O uso da contagem aumentada de D-dímero, mesmo não sendo um marcador específico para TVP, também é utilizado, juntamente com os demais exames, para confirmação diagnóstica desse evento clínico (SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA, 2015).

- Embolia pulmonar:

Para o diagnóstico de EP, os fatores de risco para TEV devem ser considerados e somados aos exames de imagem, por exemplo, angiotomografia, ressonância magnética, radiografia e cintilografia pulmonar. Outros exames podem ser realizados para auxiliar na confirmação diagnóstica, como a gasometria arterial, a medição de biomarcadores sanguíneos e o ecocardiograma (SBC, 2004).

2.4.6. Profilaxia

A decisão de profilaxia é pautada pela avaliação do risco individual do paciente, de acordo com neoplasia e o tratamento pelo qual será submetido (KHORANA, 2017). As principais recomendações para tromboprofilaxia, segundo a atualização das diretrizes de prática clínica da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (LYMAN *et al*, 2015), são:

- A maioria dos pacientes hospitalizados com câncer ativo necessita de tromboprofilaxia durante a hospitalização, com exceção de pequenos procedimentos ou curta infusão de quimioterapia;

- Pacientes submetidos às cirurgias de grande porte devem receber profilaxia começando antes da cirurgia e continuando por pelo menos 7 a 10 dias;
- A extensão da profilaxia pós-operatória até 4 semanas deve ser considerada para os pacientes de alto risco submetidos à cirurgia abdominal ou pélvica;
- Pacientes oncológicos devem ser periodicamente avaliados quanto aos riscos de TEV;

A trombopprofilaxia com a heparina de baixo peso molecular em pacientes oncológicos ambulatoriais está associada à redução do risco de desenvolvimento de TEV. Entretanto, o benefício absoluto se apresentou modesto, visto ser necessário um grande número de pacientes em regime de profilaxia para impedir um único evento de TEV (AGNELLI *et al*, 2009). Logo, a profilaxia para pacientes em regime ambulatorial deve ser considerada apenas para os casos estratificados como de alto risco.

Para a estratificação do risco individual e identificação dos pacientes em alto risco de desenvolver TEV e que se beneficiariam com a profilaxia, instrumentos têm sido utilizados, como, por exemplo, o *Khorana score* (Figura 2.3), que se baseia em variáveis clínicas e laboratoriais de fácil acesso (KHORANA, 2008).

Escore de Khorana – Modelo preditivo de Tromboembolismo Venoso	
Características dos pacientes	Escore de risco*
Sítio do câncer	
Risco muito alto (estômago, pâncreas)	2
Risco alto (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo)	1
Contagem de plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 10\text{g/dl}$ ou utilização de eritropoietina	1
Contagem de leucócitos pré-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1
Índice de Massa Corpórea $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Figura 2.3– Modelo preditivo de risco de tromboembolismo venoso.

*Escore de risco: Muito alto ≥ 3 ; risco intermediário = 1-2; baixo risco = 0 (Adaptado de Khorana, 2008)

2.4.7. Tratamento

O tratamento do tromboembolismo venoso deve ocorrer imediatamente após seu diagnóstico. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é recomendada para os 5 a 10 dias iniciais de tratamento de trombose venosa profunda estabelecida e embolia pulmonar, bem como para profilaxia secundária de longo prazo (DEITCHER *et al*, 2006; LYMAN *et al*, 2015).

A duração do tratamento anticoagulante para pacientes oncológicos deve ocorrer de seis meses a um ano, a depender da avaliação clínica do paciente, no que diz respeito aos fatores de riscos e marcadores trombogênicos eventualmente presentes. O tratamento com HBPM poderá vir a ser substituído por um dos novos anticoagulantes orais (SPC, 2015).

Visto que os pacientes oncológicos apresentam maior risco de recorrência de TEV e de sangramento (KHORANA, AA, 2012), a anticoagulação para este grupo de pacientes configura um grande desafio na prática clínica e tem sido amplamente abordada em estudos recentes (VEDOVATI, 2015; RASKOB *et al*, 2017).

Novos anticoagulantes orais (NOACs) têm apresentado resultados promissores no tratamento de tromboembolismo venoso, sendo considerados tão seguros e eficazes quanto os tratamentos anticoagulantes tradicionais. Esses fármacos atuam na inibição de componentes da cascata de coagulação, como o fator Xa e a trombina (BÜLLER *et al*, 2012; AGNELLI *et al*, 2013). O uso dos NOACs em pacientes oncológicos é potencialmente atraente, pois, além de possuírem farmacocinética favorável, não requerem injeções subcutâneas ou monitoramento anticoagulante e apresentam poucas interações medicamentosas importantes (FRANCHINI *et al*, 2015)

3. JUSTIFICATIVA

As neoplasias ginecológicas são bastante incidentes em todo o mundo. No Brasil, elas representam um número expressivo entre as neoplasias femininas, visto que três delas, neoplasias de colo de útero, endométrio e ovário, continuarão entre os dez tipos de câncer mais frequentes neste grupo no biênio de 2018-2019.

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação que frequentemente acomete os pacientes com câncer, ocasionando aumento significativo na morbimortalidade neste grupo. Atualmente, são poucos os estudos que abordem, exclusivamente, as neoplasias ginecológicas e suas topografias.

Por estarmos em um hospital oncológico de referência no Brasil, é fundamental que sejam avaliados a incidência dos eventos tromboembólicos e o impacto dos mesmos na sobrevivência de mulheres com neoplasias ginecológicas, assim como verificar as variações e peculiaridades pertencentes a cada topografia. Este estudo contribuirá para maior conhecimento na área e poderá auxiliar os profissionais tanto na prática clínica quanto no desenvolvimento de protocolos de prevenção para este grupo de pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral:

Analisar a incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, os fatores associados e o seu impacto no prognóstico de mulheres diagnosticadas com neoplasia ginecológica, tratadas no Hospital do Câncer II, do Instituto Nacional de Câncer (HCII / INCA).

4.2. Objetivos específicos:

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas da população do estudo de acordo com a topografia e a ocorrência de evento tromboembólico;
- Descrever a natureza do evento tromboembólico e tempo para o desenvolvimento do mesmo a partir do diagnóstico de câncer;
- Avaliar a incidência de tromboembolismo venoso e os fatores associados na população total do estudo e nas diferentes topografias ginecológicas;
- Avaliar o impacto no prognóstico das pacientes com neoplasias ginecológicas que desenvolveram evento tromboembólico.

5. METODOLOGIA

5.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva.

5.2. Local do estudo

Este estudo foi realizado no Hospital do Câncer II, do Instituto Nacional de Câncer (HC II / INCA), unidade destinada ao atendimento de pacientes com neoplasias ginecológicas e do tecido ósteo-conectivo, localizado no Rio de Janeiro - Brasil.

5.3. População do estudo

Foram incluídas pacientes que realizaram exame para a detecção de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar no período de janeiro de 2008 a julho de 2015, de acordo com o protocolo institucional do HC II/INCA (ecodoppler dos membros/abdômen ou angiotomografia de tórax) e que tinham diagnóstico de neoplasia de colo de útero, endométrio, ovário, vagina e vulva, com tipos histológicos que mais acometem essa população (adenocarcinoma, carcinoma, cistoadenocarcinoma e os cânceres não especificados). Foram excluídos do estudo os exames que apresentavam trombose prévia ao diagnóstico de câncer ginecológico, classificada como trombose crônica com presença de áreas de recanalização, e/ou exames que foram realizados para outros objetivos e inviabilizavam a avaliação de TEV. Também foram excluídas as mulheres menores de 18 anos e aquelas com diagnóstico de neoplasia maligna trofoblástica gestacional e de trompa de falópio.

5.4. Coleta de dados

As mulheres elegíveis tiveram seus dados obtidos a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HC II / INCA (ANEXO I). O RHC é uma fonte sistemática de informações, criados com objetivo de coletar dados referentes ao diagnóstico, tratamento e evolução dos casos de neoplasia maligna (BRASIL, 2010). Para minimização de perdas de informação, quando necessário, os prontuários físico e eletrônico foram consultados.

5.5. Variáveis de análise

➤ Para a realização deste estudo, as seguintes variáveis foram coletadas:

Para a avaliação da incidência de TEV, classificação do evento e o tempo para seu desenvolvimento:

- Evento tromboembólico: Foi verificada a presença de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar nos exames de Ecodoppler e angiotomografia de tórax, respectivamente;

- Classificação do TEV: Foi registrado o tipo do evento a partir do resultado positivo nos exames de Ecodoppler e angiotomografia de tórax;

- Data do diagnóstico do TEV: Foram consideradas as datas dos eventos tromboembólicos aquelas em que o exame diagnóstico obteve resultado positivo para TVP/EP;

Para avaliação da sobrevida global:

- Status vital: Foi verificada a ocorrência de óbito durante o seguimento do estudo;

- Data da última consulta hospitalar: Para as pacientes que não foram a óbito, foi considerada para censura a última avaliação institucional.

Variáveis descritivas e independentes:

-Sociodemográficas:

• Data de nascimento/idade: Coletada a partir dos registros de matrícula do paciente na instituição;

• Estado conjugal: Foi verificado se a paciente possuía algum companheiro no momento de matrícula institucional, categorizada em “com/sem companheiro”;

- Raça/Cor/Etnia: Informação baseada conforme atributos adotados pelo IBGE. Para este estudo foi realizada a seguinte categorização: branca/ não branca (preta, amarela, parda e indígena);

- Procedência: Refere-se ao local de moradia, categorizado em Rio de Janeiro ou outras localidades;

- Escolaridade: Foi registrado o grau de escolaridade referido no momento de abertura do prontuário institucional. As informações foram categorizadas em “menos de 8 anos de estudo” e “8 anos de estudo ou mais”;

- Ocupação: Foi verificado se a paciente exercia alguma atividade laboral no momento da matrícula ou se era aposentada/atividade no lar;

- Consumo de álcool: Refere-se ao consumo de bebida alcoólica. As categorias disponíveis são: “não/nunca” e “sim/ex etilista”;

- Consumo de tabaco: Refere-se ao hábito tabágico. As categorias disponíveis são: “não/nunca” e “sim/ex fumante”;

- História familiar de câncer: Informação categorizada em “sim/não” referente à existência de algum caso de doença neoplásica na família.

- Características clínicas e relacionadas ao tratamento:

- Característica tumoral: Foram analisadas informações a respeito do tipo e grau histológico;

- Estadiamento clínico: Considerado o estadiamento clínico ao diagnóstico de câncer;

- Realização de tratamento e a modalidade: Foi verificada se houve a realização de tratamento oncológico. Nos casos positivos para a realização de algum tratamento, o detalhamento do mesmo.

5.6. Análise estatística

Foi realizada análise descritiva da população de estudo por meio da média (desvio padrão) para as variáveis contínuas e distribuição de frequência para as variáveis categóricas.

Esta análise foi realizada para a população total e, separadamente, para cada topografia. Foi verificada a incidência de evento tromboembólico na população e, em seguida, realizada nova análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínicas a partir da presença ou ausência de TEV. Para avaliação dos fatores associados ao evento, foram utilizadas as regressões logísticas univariada e múltipla. Para avaliação da sobrevida global, foram coletados o status vital e a data da última consulta hospitalar. A análise da sobrevida global foi realizada pelo método de Kaplan-Meier e, para identificar associação entre a presença de TEV e sobrevida global, foi realizado o modelo de regressão múltipla de Cox. Para ambas as avaliações, as variáveis independentes com $p < 0,20$ foram inseridas no modelo de regressão logística múltipla. Foram mantidas no modelo de regressão múltipla aquelas com $p < 0,05$. Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science for Windows*, Inc., USA) versão 20.0.

5.7. Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 03 de abril de 2015 sob o nº CAAE: 41285015.5.0000.5274 (ANEXO II).

6. RESULTADOS

Foram realizados 5747 exames (5632 ecodoppler e 115 angiotomografias de tórax) no período de janeiro de 2008 a julho de 2015. Foram excluídos 2641 exames por não preencherem critérios de inclusão. Dos 3106 exames incluídos, 1049 apresentavam duplicidade de exame por paciente. Após separação de exames por número de matrícula, 2057 pacientes foram incluídas na pesquisa e tiveram os dados sociodemográficos e clínicos obtidos por meio do Registro Hospitalar de Câncer (RHC). Após a verificação das características tumorais (topografia, tipo histológico e estadiamento), 172 pacientes não preencheram os critérios de inclusão e foram retiradas da pesquisa. Foram, portanto, incluídas 1885 mulheres elegíveis que realizaram exame para detecção de TEV no período do estudo (Figura 6.1).

Em relação às características sociodemográficas da população geral do estudo, a média de idade foi de 55 anos ($\pm 13,8$), a maioria das mulheres se autodeclarou da raça/cor da pele branca (54,7%), sem companheiro (57,9%) e era procedente do estado do Rio de Janeiro (99,6%). Quanto ao grau de instrução e ocupação das pacientes, respectivamente, 1007 (53,4%) apresentavam menos de oito anos de estudo e 1187 (63%) não trabalhavam ao diagnóstico de câncer (Tabela 6.1).

Ao comparar as características demográficas de acordo com a topografia do câncer, as pacientes com neoplasia de colo uterino apresentaram menor média de idade ($p < 0,001$) e maior consumo de álcool ($p = 0,006$) e tabaco ($p < 0,001$). As mulheres com neoplasia de vulva e vagina apresentaram menor escolaridade ($p < 0,001$) e maior frequência de atividades do lar ou aposentadas ($p = 0,003$) (Tabela 6.1).

No que diz respeito às características clínicas e tumorais, a neoplasia de colo do útero foi a mais frequente, com 1072 casos, seguida da neoplasia de endométrio (398 casos) e de ovário (328 casos). Ao avaliar os tipos histológicos por topografia, o carcinoma foi o tipo mais frequente nas pacientes com neoplasia de colo de útero (75,8%), ovário (32,9%) e de vulva e vagina (83,9%). O adenocarcinoma foi predominante no grupo de neoplasia de endométrio (96,0%) (Tabela 6.2).

Sobre os estadios clínicos, as pacientes com câncer de endométrio tiveram maior frequência de estadio I (33,2%) e aquelas com câncer de ovário (25,0%) e vulva/vagina (28,7%) maior frequência de estadio IV ($p < 0,001$). Foram identificados 74,1% de óbitos, sendo mais frequente para as neoplasias de ovário e colo de útero com, respectivamente, 82,3% e 75,7% (Tabela 6.2).

A maior parte das mulheres foi submetida a alguma modalidade de tratamento oncológico (84,7%) e, a não realização de tratamento, foi mais frequente para aquelas com câncer de ovário. Dentre as mulheres que receberam o tratamento oncológico, 643 (34,1%) foram submetidas à cirurgia, 1083 (57,5%) receberam tratamento quimioterápico e 1023 (54,3%) receberam tratamento radioterápico (Tabela 6.3).

Entre as modalidades terapêuticas por topografia, o tratamento radioterápico associado à quimioterapia foi a modalidade mais frequente entre as pacientes com neoplasia de colo de útero (54,6%), a radioterapia com cirurgia foi mais frequente para a neoplasia de endométrio (25,4%), na neoplasia de ovário, a cirurgia associada à quimioterapia foi a modalidade mais frequente (45,1%) e nas neoplasias de vulva e vagina, a cirurgia exclusiva foi a mais utilizada (33,3%) (Tabela 6.3).

No que se refere à incidência de TEV no total de pacientes, foi observado que 769 (40,8%) mulheres apresentaram, pelo menos, um evento tromboembólico, das quais, 762 (40,4%) foram positivas para trombose venosa profunda e 22 (1,2%) foram positivas para embolia pulmonar (Tabela 6.3). Do total de mulheres que apresentaram TEV, 747 (97,1%) apresentaram TVP isoladamente, 7 (0,9%) apresentaram EP e 15 (2,0%) apresentaram os dois eventos simultaneamente (dados não apresentados). No que diz respeito à frequência de TEV por topografia tumoral, a incidência de eventos tromboembólicos mostrou-se alta para todas as neoplasias: colo de útero (41,5%), vulva e vagina (41,4%), endométrio (39,9%) e ovário (39,3%) (Tabela 6.4). Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de TEV de acordo com a topografia do câncer (Figura 6.2).

No que diz respeito à relação do tempo entre o diagnóstico de câncer e o desenvolvimento do evento tromboembólico, foi observado que 36,0% foi diagnosticada com TEV até 6 meses após o diagnóstico de câncer, 17,4% entre 6 meses e 1 ano, 18,3% entre 1 e 2 anos e 25,4% após 2 anos. Entretanto, 2,9% das pacientes apresentaram o evento no momento do diagnóstico da neoplasia (Figura 6.3).

Foi observada maior frequência de TEV entre aquelas que têm como ocupação principal as atividades do lar ($p=0,028$) (Tabela 6.5), com estágio mais avançado ($p<0,001$) e que evoluíram a óbito ($p<0,001$) (Tabela 6.6).

Em relação ao tratamento oncológico, foi observada maior ocorrência de tromboembolismo venoso entre aquelas que não receberam nenhum tratamento oncológico ($p<0,001$) (Tabela 6.7).

Foi realizada análise univariada dos fatores associados à incidência de TEV e as variáveis independentes que apresentaram $p < 0,20$ foram inseridas no modelo múltiplo (Tabelas 6.9 e 6.10). A análise de regressão múltipla foi realizada para a população total e estratificada por topografia, como pode ser observado na tabela 5.11. Para a população total, foi observada maior ocorrência de TEV de acordo com o estágio clínico mais avançado ($p < 0,001$) e entre aquelas que não foram submetidas a tratamento oncológico ($p = 0,041$).

Ao analisar as pacientes com câncer de colo de útero, foi observado aumento do risco conforme estágio clínico mais avançado e naquelas com adenocarcinoma. Para câncer de endométrio, a única variável associada ao aumento do risco de TEV, foi o estágio clínico mais avançado. Para câncer de ovário, aquelas submetidas à quimioterapia apresentaram redução do risco de 40% na ocorrência de TEV ($p = 0,038$). Para as pacientes pertencentes ao grupo com câncer de vulva e vagina, não foram identificados fatores associados à incidência de evento tromboembólico.

O tempo mediano de sobrevida global das mulheres que desenvolveram TEV foi de 20,6 meses, enquanto o grupo de pacientes que não apresentou TEV foi de 38,7 meses ($p < 0,001$). Para todas as topografias, foi observada pior sobrevida entre aquelas que apresentaram TEV (Tabela 6.12, figuras 6.4 – 6.8).

Para a população total, na análise de regressão de Cox ajustada por estadiamento, modalidades de tratamento e consumo de álcool, as mulheres que evoluíram com evento tromboembólico, apresentaram um risco 1,49 vezes maior de óbito (IC 95% 1,34 – 1,67), quando comparado às aquelas sem TEV. Ao estratificar por topografia, foi observado aumento do risco de óbito entre aquelas com TEV para todas as topografias analisadas, tanto na análise bruta, como nos modelos ajustados (Tabela 6.13).

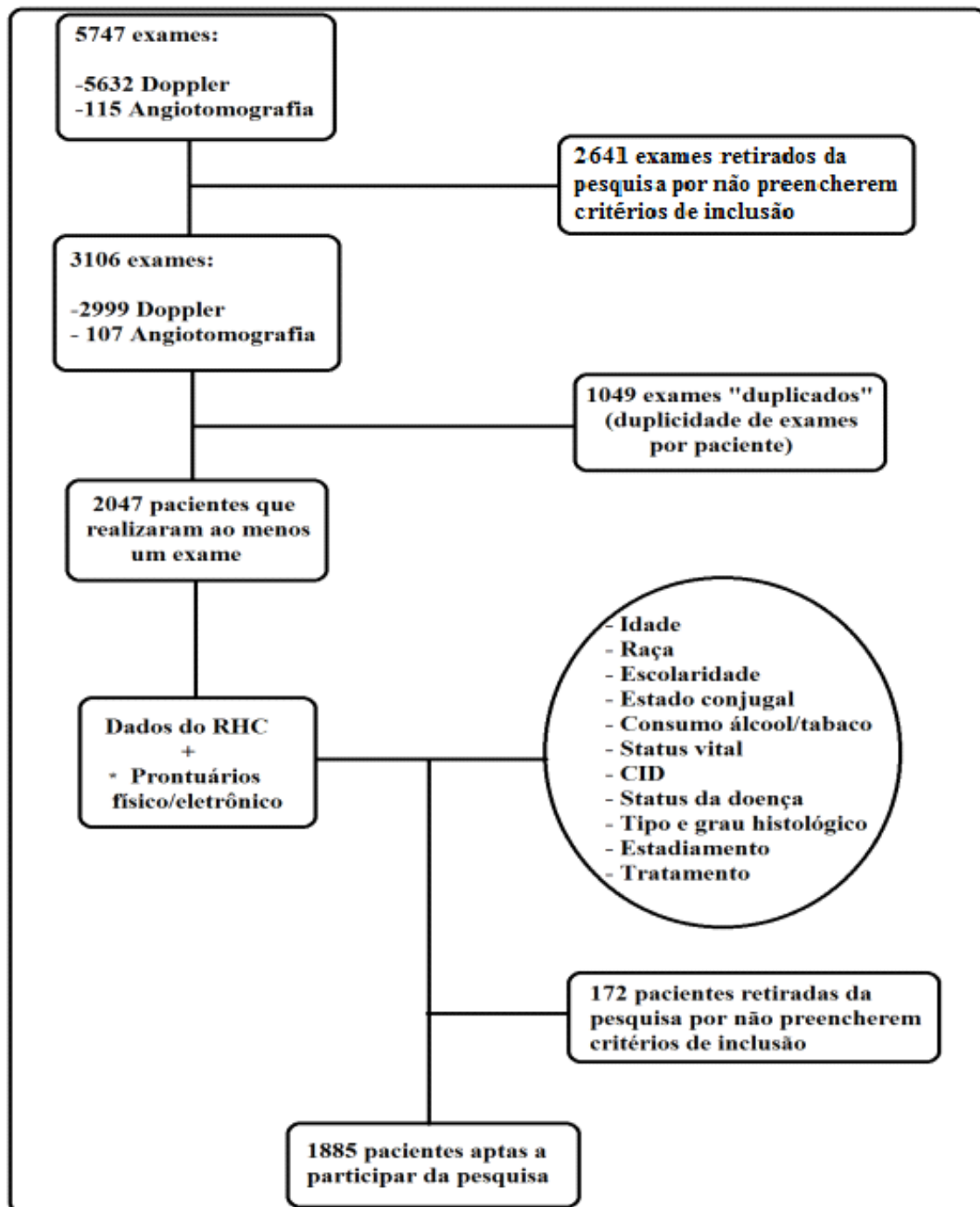


Figura 6.1 - Fluxograma dos exames e pacientes incluídas no estudo.

(*) Nos casos com ausência de informação nos registros eletrônicos, o prontuário físico foi consultado.

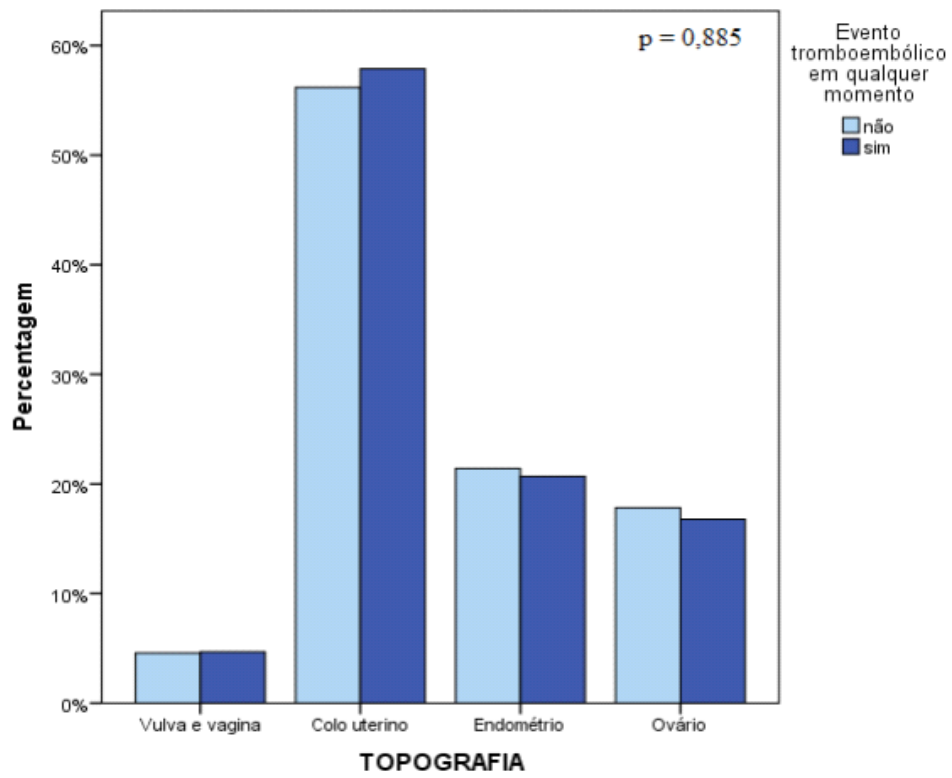


Figura 6.2 - Distribuição de TEV por topografia tumoral.

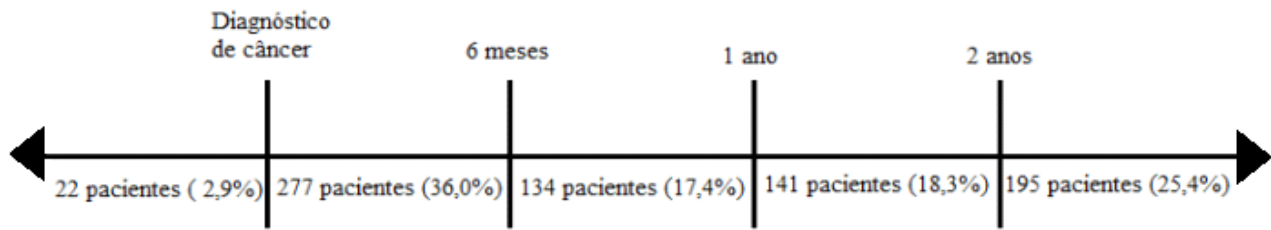
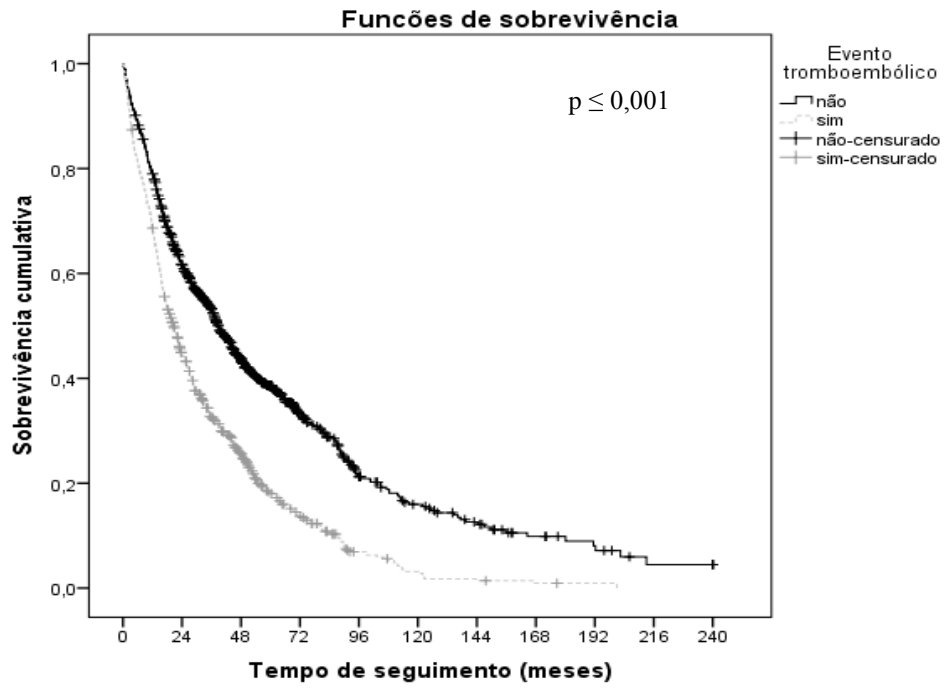


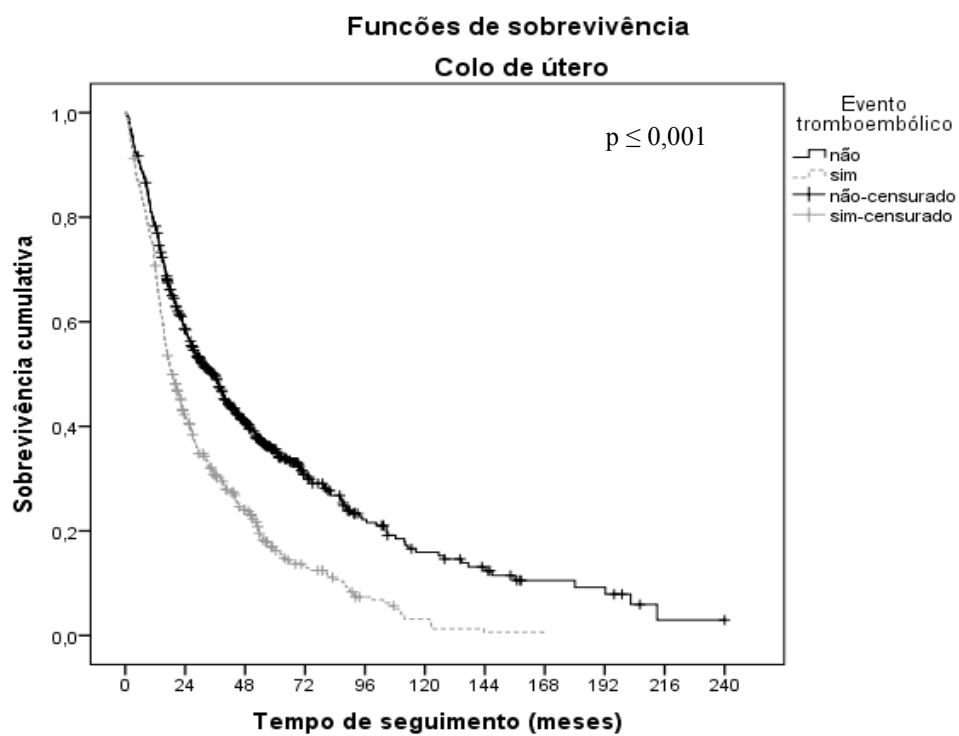
Figura 6.3 - Relação temporal entre o diagnóstico de câncer e o desenvolvimento de TEV (N=769).



Nº sob risco:

Não	1115	652	351	146	65	42	27	14	9	3	3
Sim	768	327	157	63	21	9	4	2	1	0	0

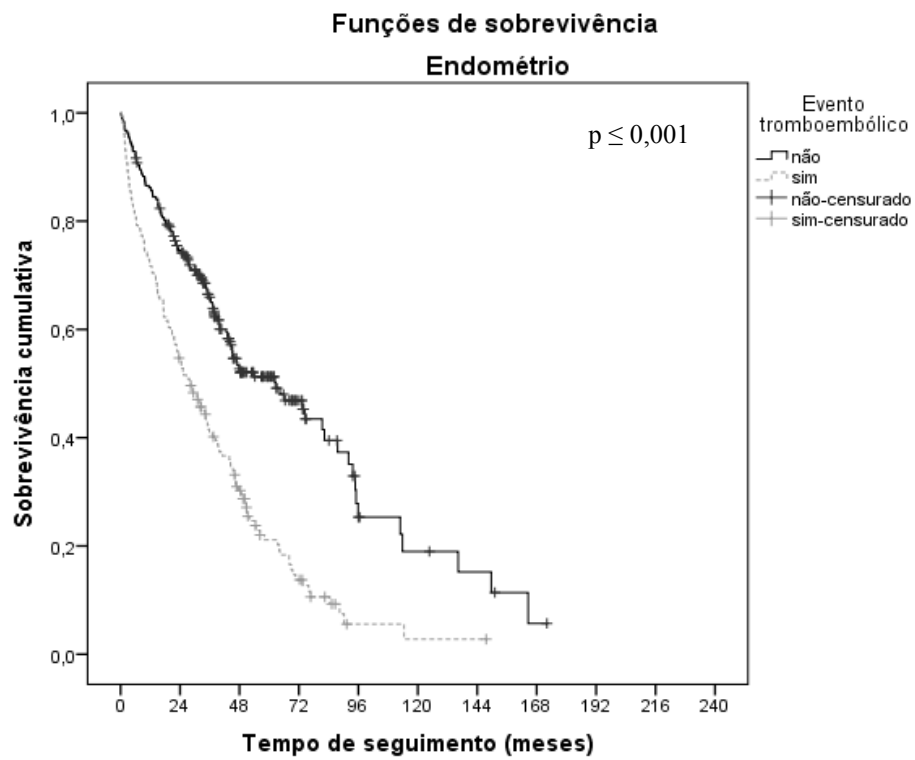
Figura 6.4 - Curva de sobrevida global da população total (N=1885).



Nº sob risco:

Não	626	347	186	75	38	24	17	8	7	1	1
Sim	444	176	84	33	13	5	1	0	0	0	0

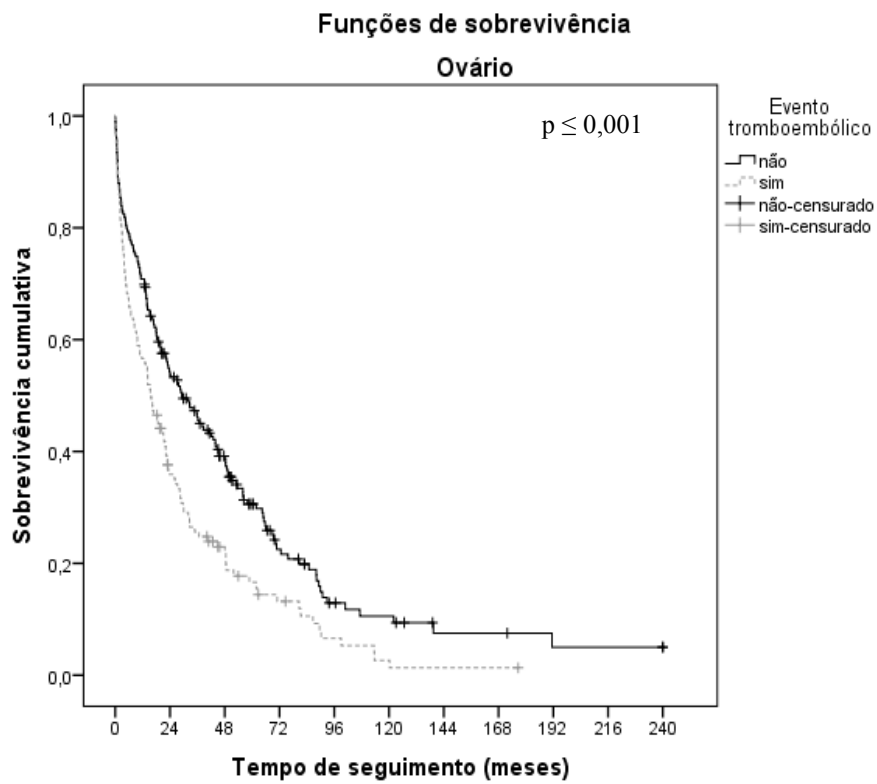
Figura 6.5 - Curva de sobrevida global das pacientes com câncer de colo de útero (N= 1072).



Nº sob risco:

Não	238	170	81	31	9	6	4	1	0	0	0
Sim	158	86	41	15	2	1	1	0	0	0	0

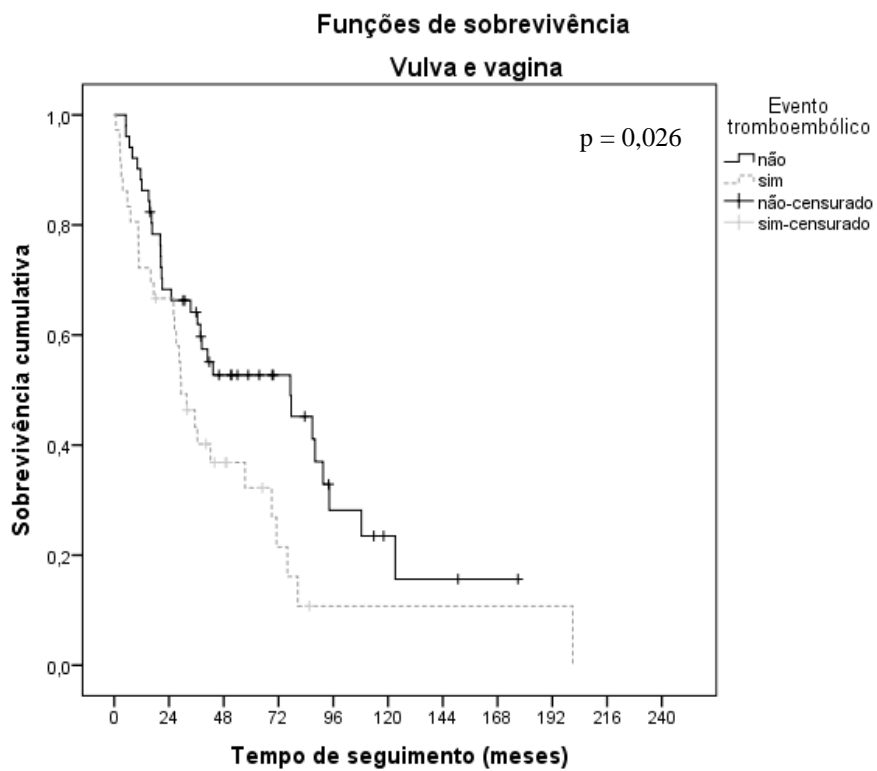
Figura 6.6 - Curva de sobrevida global das pacientes com câncer de endométrio (N=398).



Nº sob risco:

Não	198	101	63	26	12	9	4	4	2	2	2
Sim	128	42	22	11	5	2	1	1	0	0	0

Figura 6.7- Curva de sobrevida global das pacientes com câncer de ovário (N=328).



Nº sob risco:

Não	50	34	21	14	6	3	2	1	0	0	0
Sim	35	23	10	4	1	0	0	0	0	0	0

Figura 6.8- Curva de sobrevida global das pacientes com câncer de vulva e vagina (N= 87).

Tabela 6.1 - Características sociodemográficas da população total (N=1885) e distribuição por topografias

Variável	Total (1885) N (%)	Colo de útero (1072) N (%)	Endométrio (398) N (%)	Ovário (328) N (%)	Vulva/Vagina (87) N (%)	p valor
Idade						
Média (DP)	55,0 (±13,8)	49,8 (±13,0)	63,8 (±10,3)	57,97 (±12,1)	63,3 (±14,5)	<0,001 ^a
Estado conjugal						
Com companheiro	747 (36,6)	422 (39,4)	163 (41,0)	130 (39,6)	32 (36,8)	0,884 ^b
Sem companheiro	1092 (57,9)	613 (57,2)	231 (58,0)	207 (63,1)	55 (63,2)	
Sem informação	46 (2,4)	37 (3,5)	4 (1,0)	1 (0,3)	-	
Raça/Cor da pele						
Branca	1032 (54,7)	557 (52,0)	225 (56,5)	199 (60,7)	51 (58,6)	0,024^b
Não branca*	846 (44,9)	512 (47,8)	171 (43,0)	127 (38,7)	36 (41,4)	
Sem informação	7 (0,4)	3 (0,3)	2 (0,5)	2 (0,6)	-	
Procedência						
Rio de Janeiro	1877 (99,6)	1066 (99,4)	396 (99,5)	328 (100)	87 (100)	0,514 ^b
Outros Estados	8 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,5)	-	-	
Escolaridade (Anos de estudo)						
0 a 7 anos de estudo	1007 (53,4)	602 (56,2)	202 (50,8)	141 (43,0)	62 (71,3)	<0,001 ^b
≥ 8 anos de estudo	872 (46,3)	468 (43,7)	195 (49,0)	184 (56,1)	25 (28,7)	
Sem informação	6 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,3)	3 (0,9)	-	
Ocupação						
Trabalhando	683 (36,2)	413 (38,5)	133 (33,4)	120 (36,6)	17 (19,5)	0,003^b
Do lar/aposentada	1187 (63,0)	650 (60,6)	262 (65,8)	207 (63,1)	68 (78,2)	
Sem informação	15 (0,8)	9 (0,8)	3 (0,8)	1 (0,3)	2 (2,3)	
Consumo de bebida alcoólica						
Sim/ex etilista	171 (9,1)	118 (11,0)	30 (7,5)	19 (5,8)	4 (4,6)	0,006^b
Não	1595 (84,6)	884 (82,5)	349 (87,7)	282 (86,0)	80 (92,0)	
Sem informação	119 (6,3)	70 (6,5)	19 (4,8)	27 (8,2)	3 (3,4)	
Consumo de tabaco						
Sim/ex tabagista	678 (36,0)	444 (41,4)	90 (22,6)	110 (33,5)	34 (39,1)	<0,001 ^b
Não	1095 (58,1)	563 (52,5)	288 (72,4)	194 (59,1)	50 (57,5)	
Sem informação	112 (5,9)	65 (6,1)	20 (5,0)	24 (7,3)	3 (3,4)	
História familiar de câncer						
Sim	905 (48,0)	502 (46,8)	207 (52,0)	151 (46,0)	45 (51,7)	0,303 ^b
Não	830 (44,0)	489 (45,6)	162 (40,7)	143 (43,6)	36 (41,4)	
Sem informação	150 (8,0)	81 (7,6)	29 (7,3)	34 (10,4)	6 (6,9)	

*Não branca = Negra, parda, amarela e indígena; ** Análise realizada com valores conhecidos.

Em negrito estão as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p< 0,05).

a- Realizado teste ANOVA; b- Realizado teste Qui-quadrado.

Tabela 6.2 - Variáveis clínicas da população total (N=1885) e distribuição por topografias

Variável	Total (1885) N (%)	Colo de útero (1072) N (%)	Endométrio (398) N (%)	Ovário (328) N (%)	Vulva/Vagina (87) N (%)	p valor^a
Tipo histológico						
Carcinoma	1002 (53,2)	813 (75,8)	8 (2,0)	108 (32,9)	73 (83,9)	<0,001
Adenocarcinoma	726 (38,5)	254 (23,7)	382 (96,0)	76 (23,2)	14 (16,1)	
Cistoadenocarcinoma	105 (5,6)	-	-	105 (32,0)	-	
Câncer não especificado	52 (2,8)	5 (0,5)	8 (2,0)	39 (11,9)	-	
Estadio clínico						
I	379 (20,1)	180 (16,8)	132 (33,2)	47 (14,3)	20 (23,0)	<0,001
II	454 (24,1)	328 (30,6)	80 (20,1)	30 (9,1)	16 (18,4)	
III	704 (37,3)	412 (38,4)	121 (30,4)	150 (45,7)	21 (24,1)	
IV	305 (16,2)	145 (13,5)	53 (13,3)	82 (25,0)	25 (28,7)	
Sem informação	43 (2,3)	7 (0,7)	12 (3,0)	19 (5,8)	5 (5,7)	
Óbito						
Sim	1397 (74,1)	812 (75,7)	256 (64,3)	270 (82,3)	59 (67,8)	<0,001
Não	488 (25,9)	260 (24,3)	142 (35,7)	58 (17,7)	28 (32,2)	

Em negrito estão as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p< 0,05).

a- Realizado teste Qui-quadrado.

Tabela 6.3 - Variáveis relacionadas ao tratamento da população total (N=1885) e distribuição por topografias

Variável	Total (1885) N (%)	Colo de útero (1072) N (%)	Endométrio (398) N (%)	Ovário (328) N (%)	Vulva/Vagina (87) N (%)	p valor ^a
Tratamento						
Sim	1598 (84,7)	923 (86,1)	347 (87,2)	249 (75,9)	78 (89,7)	<0,001
Não	288 (15,3)	149 (13,9)	51 (12,8)	79 (24,1)	9 (10,3)	
Cirurgia						
Sim	643 (34,1)	138 (12,9)	291 (73,1)	171 (52,1)	43 (49,4)	<0,001
Não	954 (50,6)	785 (73,2)	56 (14,1)	78 (23,8)	35 (40,2)	
Não tratou	288 (15,3)	149 (13,9)	51 (12,8)	79 (24,1)	9 (10,3)	
Quimioterapia						
Sim	1083 (57,5)	676 (63,1)	142 (35,7)	230 (70,1)	35 (40,2)	<0,001
Não	514 (27,3)	247 (23,0)	205 (51,5)	19 (5,8)	43 (49,4)	
Não tratou	288 (15,3)	149 (13,9)	51 (12,8)	79 (24,1)	9 (10,3)	
Radioterapia						
Sim	1023 (54,3)	814 (75,9)	158 (39,7)	4 (1,2)	47 (54,0)	<0,001
Não	574 (30,5)	109 (10,2)	189 (47,5)	245 (74,7)	31 (35,6)	
Não tratou	288 (15,3)	149 (13,9)	51 (12,8)	79 (24,1)	9 (10,3)	
Tratamentos frequentes						
Cirurgia	195 (10,3)	68 (6,3)	80 (20,1)	18 (5,5)	29 (33,3)	<0,001
Radioterapia (Rxt)	193 (10,2)	163 (15,2)	22 (5,5)	-	8 (9,2)	
Quimioterapia (Qt)	134 (7,1)	37 (3,5)	20 (5,0)	77 (23,5)	-	
Cirurgia+ Rxt	124 (6,6)	16 (1,5)	101 (25,4)	1 (0,3)	6 (6,9)	
Cirurgia+ Qt	237 (12,6)	4 (0,4)	83 (20,9)	148 (45,1)	2 (2,3)	
Rxt + Qt	624 (33,1)	585 (54,6)	11 (2,8)	1 (0,3)	27 (31,0)	
Cirurgia+ Rxt + Qt	81 (4,3)	50 (4,7)	23 (5,8)	2 (0,6)	6 (6,9)	
Outras modalidades	9 (0,5)	-	7 (1,8)	2 (0,6)	-	
Não tratou	288 (15,3)	149 (13,9)	51 (12,8)	79 (24,1)	9 (10,3)	

Em negrito estão as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p< 0,05).

a- Realizado teste Qui-quadrado.

Tabela 6.4 - Incidência de tromboembolismo venoso na população do estudo (N= 1885)

Variável	Total (1885) N (%)	Colo de Útero (1072) N (%)	Endométrio (398) N (%)	Ovário (328) N (%)	Vulva e Vagina (87) N (%)	p valor
TEV						
Sim	769 (40,8)	445 (41,5)	159 (39,9)	129 (39,3)	36 (41,4)	0,885
Não	1116 (59,2)	627 (58,5)	239 (60,1)	199 (60,7)	51 (58,6)	
TVP						
Sim	762 (40,4)	444 (41,4)	157 (39,4)	125 (38,1)	36 (41,4)	0,715
Não	1123 (59,6)	628 (58,6)	241 (60,6)	203 (61,9)	51 (58,6)	
EP						
Sim	22 (1,2)	6 (0,6)	5 (1,3)	10 (3,0)	1 (1,1)	*
Não	1863 (98,8)	1066 (99,4)	393 (98,7)	318 (97,0)	86 (98,9)	

* Nenhuma estatística foi calculada porque a variável é uma constante

TEV- Tromboembolismo venoso; TVP – Trombose Venosa Profunda; EP-Embolia pulmonar.

Tabela 6.5 - Análise descritiva das variáveis sociodemográficas da população do estudo na presença e ausência de evento tromboembólico

Variável	Total (1885) N (%)	Presença de TEV (769) N (%)	Ausência de TEV (1116) N (%)	p valor**
Idade				
< 60 anos	1167 (61,9)	481 (62,5)	686 (61,5)	0,635
≥ 60 anos	718 (38,1)	288 (37,5)	430 (38,5)	
Estado conjugal				
Com companheiro	747 (39,6)	288 (37,5)	459 (41,1)	0,146
Sem companheiro	1092 (57,9)	458 (59,6)	634 (56,8)	
Sem informação	46 (2,4)	23 (3,0)	23 (2,1)	
Raça/Cor da pele				
Branca	1032 (54,7)	408 (53,1)	624 (55,9)	0,186
Não branca*	846 (44,9)	360 (46,8)	486 (43,5)	
Sem informação	7 (0,4)	1 (0,1)	6 (0,5)	
Procedência				
Rio de Janeiro	1877 (99,6)	764 (99,3)	1113 (99,7)	0,211
Outros Estados	8 (0,4)	5 (0,7)	3 (0,3)	
Escolaridade (Anos de estudo)				
0 a 7 anos de estudo	1007 (53,4)	425 (55,3)	582 (52,2)	0,207
≥ 8 anos de estudo	872 (46,3)	343 (44,6)	529 (47,4)	
Sem informação	6 (0,3)	1 (0,1)	5 (0,4)	
Ocupação				
Trabalhando	683 (36,2)	258 (33,6)	425 (36,2)	0,028
Do lar/aposentada	1187 (63,0)	510 (66,3)	677 (60,7)	
Sem informação	15 (0,8)	1 (0,1)	14 (1,3)	
Consumo de bebida alcoólica				
Sim/ex etilista	171 (9,1)	67 (8,7)	104 (9,3)	0,612
Não	1595 (84,6)	657 (85,4)	938 (84,1)	
Sem informação	119 (6,3)	45 (5,9)	74 (6,6)	
Consumo de tabaco				
Sim/ex tabagista	678 (36,0)	271 (35,2)	407 (36,5)	0,560
Não	1095 (58,1)	453 (58,9)	642 (57,5)	
Sem informação	112 (5,9)	45 (5,9)	67 (6,0)	
História familiar de câncer				
Sim	905 (48,0)	358 (46,6)	547 (49,0)	0,292
Não	830 (44,0)	349 (45,4)	481 (43,1)	
Sem informação	150 (8,0)	62 (8,1)	88 (7,9)	

*Não branca = Negra, parda, amarela e indígena; ** Análise realizada com valores conhecidos.

Em negrito estão as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 6.6 - Análise descritiva das variáveis clínicas da população do estudo na presença e ausência de evento tromboembólico

Variável	Total (1885) N (%)	Presença de TEV (769) N (%)	Ausência de TEV (1116) N (%)	p valor*
Tipo Histológico				
Adenocarcinoma	726 (38,5)	314 (40,4)	412 (36,9)	0,361
Carcinoma	1002 (53,2)	393 (51,1)	609 (54,6)	
Cistoadenocarcinoma	105 (5,6)	40 (5,2)	65 (5,8)	
Câncer não especificado	52 (2,8)	22 (2,9)	30 (2,7)	
Estadiamento				
I	379 (20,1)	112 (14,6)	267(23,9)	< 0,001
II	454 (24,1)	196 (25,5)	258 (23,1)	
III	704 (37,3)	297 (38,6)	407 (36,5)	
IV	305 (16,2)	144 (18,7)	161 (14,4)	
Sem informação	43 (2,3)	20 (2,6)	23 (2,1)	
Óbito				
Sim	1397 (74,1)	662 (86,1)	735 (65,9)	< 0,001
Não	488 (25,9)	107 (13,9)	381 (34,1)	

* Análise realizada com valores conhecidos;

Em negrito estão as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 6.7 - Análise descritiva das variáveis relacionadas ao tratamento da população do estudo na presença e ausência de evento tromboembólico

Variável	Total (1885) N (%)	Presença de TEV (769) N (%)	Ausência de TEV (1116) N (%)	p valor**
Realizou Tratamento				
Sim	1597 (84,7)	621 (80,8)	976 (87,5)	< 0,001
Não	288 (15,3)	148 (19,2)	140 (12,5)	
Cirurgia				
Sim	643 (34,1)	219 (28,5)	424 (38,0)	< 0,001
Não	954 (59,7)	402 (64,7)	552 (56,6)	
Não tratou	288 (15,3)	148 (19,2)	140 (12,5)	
Quimioterapia				
Sim	1083 (57,5)	433 (56,3)	650 (58,2)	< 0,001
Não	514 (27,3)	188 (24,4)	326 (29,2)	
Não tratou	288 (15,3)	148 (19,2)	140 (12,5)	
Radioterapia				
Sim	1023 (54,3)	411 (53,4)	612 (54,8)	< 0,001
Não	574 (30,5)	210 (27,3)	504 (45,2)	
Não tratou	288 (15,3)	148 (19,2)	140 (12,5)	
Modalidades de tratamento				
Cirurgia	195 (10,3)	63 (8,2)	132 (11,8)	< 0,001
Radioterapia (RXT)	193 (10,2)	84 (10,9)	109 (9,8)	
Quimioterapia (QT)	134 (7,1)	61 (7,9)	73 (6,5)	
Cirurgia + RXT	124 (6,6)	40 (5,2)	84 (7,5)	
Cirurgia + QT	237 (12,6)	83 (10,8)	154 (13,8)	
Cirurgia + RXT + QT	81 (4,3)	31 (4,0)	50 (4,5)	
RXT + QT	624 (33,1)	256 (33,3)	368 (33,0)	
Outras modalidades	9 (0,5)	3 (0,4)	6 (0,5)	
Não tratou	288 (15,3)	148 (19,2)	140 (12,5)	
Modalidades frequentes				
Tratamentos isolados	522 (27,7)	208 (27,0)	314 (28,1)	< 0,001
Tratamentos combinados	1075 (57,0)	413 (53,7)	662 (59,3)	
Não tratou	288 (15,3)	148 (19,2)	140 (12,5)	

Em negrito estão as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 6.8 - Variáveis sociodemográficas associadas ao desenvolvimento de TEV

Variáveis	Total (1885)		Colo de útero (1072)		Endométrio (398)		Ovário (328)		Vulva/Vagina (87)	
	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor
Idade										
< 60 anos	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
≥ 60 anos	0,95 (0,79-1,15)	0,635	0,91 (0,68-1,21)	0,509	1,19 (0,77-1,83)	0,440	0,95 (0,61-1,48)	0,822	0,88 (0,36-2,16)	0,788
Situação de trabalho										
Trabalha fora	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Não trabalha	1,24 (1,02-1,50)	0,028	1,32 (1,02-1,70)	0,031	0,96 (0,63-1,47)	0,862	1,20 (0,76-1,91)	0,433	2,89 (0,85-9,76)	0,088
Estado conjugal										
Com companheiro	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Sem companheiro	1,15 (0,95-1,39)	0,146	1,17 (0,91-1,51)	0,222	1,11 (0,74-1,67)	0,622	1,11 (0,70-1,75)	0,656	1,29 (0,53-3,15)	0,576
Raça/ Cor da pele										
Branca	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Não branca	1,13 (0,94-1,36)	0,186	1,23 (0,96-1,57)	0,097	0,97 (0,65-1,46)	0,892	1,04 (0,66-1,64)	0,863	1,02 (0,43-2,43)	0,964
Grau de instrução										
≥ 8 anos de estudo	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
< 8 anos de estudo	1,13 (0,94-1,35)	0,207	1,15 (0,90-1,48)	0,250	0,88 (0,59-1,32)	0,552	1,37 (0,88-2,14)	0,168	1,08 (0,42-2,79)	0,868
Consumo de álcool										
Não	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Sim	0,92 (0,67-1,27)	0,612	0,91 (0,61-1,34)	0,625	0,73 (0,33-1,60)	0,432	1,15 (0,45-2,96)	0,765	1,42 (0,19-10,63)	0,730
Consumo de tabaco										
Não	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Sim	0,94 (0,78-1,15)	0,560	0,87 (0,68-1,12)	0,292	0,93 (0,57-1,51)	0,769	1,10 (0,68-1,78)	0,683	1,18 (0,49-2,86)	0,707

OR- Odds Ratio; IC 95%- Intervalo de confiança 95%; Em negrito estão as variáveis com $p < 0,20$ e serão inseridas no modelo múltiplo.

Tabela 6.9 - Variáveis clínicas e relacionadas ao tratamento associadas ao desenvolvimento de TEV

Variáveis	Total		Colo de útero		Endométrio		Ovário		Vulva/Vagina	
	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor	OR bruta (IC 95%)	p valor
Estadiamento										
I	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
II	1,81 (1,36 - 2,42)	<0,001	1,67 (1,14 - 2,46)	0,009	2,61 (1,45 - 4,69)	0,001	0,97 (0,38-2,55)	0,949	2,39 (0,62-9,20)	0,206
III	1,74 (1,33 - 2,27)	<0,001	1,69 (1,17 - 2,46)	0,005	2,25 (1,32 - 3,82)	0,003	1,26 (0,63-2,50)	0,515	1,39 (0,39-4,92)	0,607
IV	2,13 (1,56 - 2,92)	<0,001	2,18 (1,38 - 3,43)	0,001	2,78 (1,43 - 5,40)	0,003	1,59 (0,76-3,35)	0,220	1,29 (0,37-4,19)	0,731
Tipo histológico										
Cistoadeno- carcinoma	1,00		*		*		1,00		*	
Carcinoma	1,05 (0,69-1,59)	0,822	1,00		1,00		0,78 (0,44-1,37)	0,385	1,00	
Adenocarcinoma	1,24 (0,81-1,89)	0,319	1,34 (1,01-1,78)	0,041	1,09 (0,26-4,63)	0,908	1,54 (0,85-2,80)	0,156	1,07 (0,34-3,42)	0,902
Modalidade de tratamento										
Tratamento isolado	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Tratamento combinado	0,94 (0,76-1,17)	0,583	0,90 (0,68-1,20)	0,488	1,04 (0,65-1,64)	0,879	0,80 (0,47-1,36)	0,408	1,29 (0,52-3,18)	0,587
Não tratou	1,60 (1,19-2,13)	0,002	1,28 (0,86-1,92)	0,226	2,99 (1,52-5,88)	0,002	1,61 (0,88-2,94)	0,123	1,31 (0,30-5,73)	0,716
Cirurgia										
Não	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Sim	0,65 (0,53-0,79)	<0,001	0,45 (0,30-0,68)	<0,001	0,58 (0,37-0,91)	0,019	0,65 (0,42-1,02)	0,062	1,04 (0,44-2,44)	0,928
Quimioterapia										
Não	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Sim	0,92 (0,77-1,11)	0,403	0,96 (0,74-1,23)	0,737	0,97 (0,64-1,47)	0,876	0,60 (0,37-0,97)	0,038	1,64 (0,69-3,92)	0,265
Radioterapia										
Não	1,00		1,00		1,00		1,00		1,00	
Sim	0,94 (0,79-1,14)	0,551	0,96 (0,72-1,28)	0,783	0,70 (0,46-1,06)	0,090	**	0,999	1,11 (0,47-2,62)	0,810

OR- Odds Ratio; IC - Intervalo de confiança; * Tipo histológico não existente na topografia; ** Não foi possível realização do cálculo.

Em negrito estão as variáveis com $p < 0,20$ e serão inseridas no modelo múltiplo.

Tabela 6.10 - Fatores associados ao desenvolvimento de TEV em pacientes com câncer ginecológico

Topografia*	Variáveis	OR	IC % 95	p valor
Total	Estadiamento			
	I	1,00		
	II	1,86	1,20 – 2,23	<0,001
	III	1,74	1,19 – 2,09	<0,001
	IV	1,84	1,20 – 2,39	<0,001
	Modalidade de tratamento			
	Tratamento isolado	1,00	-	-
Tratamento combinado	0,86	0,69 – 1,08	0,202	
Não tratou	1,39	1,01 – 1,90	0,041	
Colo de útero	Estadiamento			
	I	1,00	-	-
	II	1,71	1,16 – 2,51	0,007
	III	1,81	1,24 – 2,64	0,002
	IV	2,26	1,43 – 3,58	0,000
	Tipo histológico			
	Carcinoma	1,00	-	-
Adenocarcinoma	1,39	1,04 – 1,85	0,028	
Endométrio	Estadiamento			
	I	1,00	-	-
	II	2,61	1,45 – 4,69	0,001
	III	2,25	1,32 – 3,82	0,003
	IV	2,28	1,43 – 5,40	0,003
Ovário	Quimioterapia			
	Não	1,00	-	-
	Sim	0,60	0,37 – 0,97	0,038

OR- Odds Ratio; IC 95%- Intervalo de confiança 95%; * Não foram identificados fatores associados para a topografia de vulva/vagina.

Tabela 6.11 - Análise de Kaplan Meier das medianas das curvas de sobrevida de acordo com a ocorrência de TEV

Topografia	N	Mediana (meses)	IC 95%	Log - rank
População total	1885			
Presença de TEV		20,63	18,43 – 22,84	< 0,001
Ausência de TEV		38,70	34,95 – 42,46	
Colo de útero	1072			
Presença de TEV		18,39	16,25 – 21,73	< 0,001
Ausência de TEV		35,22	29,85 – 40,59	
Endométrio	398			
Presença de TEV		28,32	20,59 – 36,06	< 0,001
Ausência de TEV		62,48	44,38 – 80,60	
Ovário	328			
Presença de TEV		15,77	11,11 – 20,43	< 0,001
Ausência de TEV		29,27	19,48 – 39,07	
Vulva e Vagina	82			
Presença de TEV		29,30	19,55 – 39,06	0,026
Ausência de TEV		77,17	28,07 – 126,28	

IC 95% - Intervalo de confiança 95%

Tabela 6.12 - Análise univariada de sobrevida

Variáveis	Total (N= 1885)	Colo de útero (N= 1072)	Endométrio (N= 398)	Ovário (N= 328)	Vulva/Vagina (N= 87)
	p valor	p valor	p valor	p valor	p valor
Idade	0,401	0,754	< 0,001	0,049	0,089
Estadiamento	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001
Tipo histológico	0,414	0,576	< 0,001	< 0,001	0,885
Realização de tratamento	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001
Modalidade de tratamento	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001
Ocupação	0,389	0,326	0,270	0,621	0,432
Estado conjugal	0,003	0,016	0,153	0,368	0,354
Cor da pele	0,002	0,029	0,362	0,026	0,554
Grau de instrução	0,842	0,637	0,427	0,640	0,119
Consumo de álcool	< 0,001	< 0,001	0,735	0,008	0,390
Consumo de tabaco	0,730	0,397	0,946	0,068	0,100

Em negrito estão as variáveis com $p < 0,20$ e serão inseridas no modelo múltiplo.

Tabela 6.13 - Análise bruta e ajustada do risco de morte em pacientes com e sem TEV de acordo com a topografia

Topografias	Análise Bruta		Análise Ajustada – Modelo 1		Análise Ajustada – Modelo 2**	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Total	1,74 (1,56 – 1,93)	< 0,001	1,49 (1,34 – 1,67)* ¹	< 0,001	1,61 (1,44 – 1,79)	< 0,001
Colo de útero	1,68 (1,46 – 1,93)	< 0,001	1,58 (1,36 – 1,82)* ¹	< 0,001	1,58 (1,37 – 1,82)	< 0,001
Endométrio	2,18 (1,70 – 2,79)	< 0,001	1,69 (1,29 – 2,20)* ²	< 0,001	1,95 (1,51 – 2,51)	< 0,001
Ovário	1,55 (1,21 – 1,97)	< 0,001	1,38 (1,04 – 1,83)* ³	0,003	1,51 (1,17 – 1,95)	< 0,001
Vulva e vagina	1,81 (1,07- 3,07)	0,028	1,81 (1,04 – 3,15)* ⁴	0,037	1,83 (1,04 – 3,21)	0,037

*¹ ajustado por estadiamento, modalidades de tratamento frequentes e consumo de álcool;

*² ajustado por idade, estadiamento, tipo histológico e modalidades de tratamento frequentes;

*³ ajustado por estadiamento, tipo histológico, consumo de álcool e raça;

*⁴ Ajustado por estadiamento;

** Ajustado por estadiamento e idade

7. DISCUSSÃO

O tromboembolismo venoso é um evento que frequentemente se desenvolve nos pacientes com neoplasias malignas. Neste estudo verificou-se alta incidência de TEV nas pacientes com câncer ginecológico, estando associado ao estadió clínico mais avançado e a não realização de tratamento oncológico. Sua ocorrência acarretou um aumento no risco de morrer, para todas as topografias.

Foi observado no presente estudo que a média de idade foi de 55,0 (\pm 13,8) anos para a população total, variando de 49,8 (\pm 13,0) a 57,97 (\pm 12,1) anos, de acordo com a topografia do câncer, corroborando os resultados encontrados em estudos prévios (ORANRATANAPHAN *et al*, 2015; GRAUL *et al*, 2017).

Em relação às características sociodemográficas, não foram identificados estudos que verificassem as mesmas variáveis que a pesquisa atual, com exceção da raça/cor de pele, que pode ser observada em alguns estudos (PEEDICAIYL *et al*, 2011; GRAUL *et al*, 2017). Nesta variável, houve um predomínio da raça/cor da pele branca em relação a não branca na literatura, independente da topografia, assim como no estudo atual. Entretanto, diferentemente dos artigos encontrados, no presente estudo foi possível observar maior distribuição de mulheres entre as categorias “Branca” e “Não branca”. Baseado na miscigenação racial que existe no país, este dado ainda pode conter viés de informação, visto que o mesmo é baseado na autodeclaração das pacientes.

No que se refere às características clínicas, foi observado no estudo de Graul *et al* (2017), que a neoplasia mais comum foi a de endométrio, seguida pela neoplasia de ovário, de colo de útero e, por último, a de vulva. O mesmo não foi observado na amostra do estudo atual, visto que a neoplasia predominante foi a de colo de útero, seguida por endométrio, ovário e vulva e vagina. A alta incidência do câncer de colo de útero pode ser explicada pela cobertura irregular e desorganização nos programas de rastreamento e pela dificuldade no acesso aos serviços de saúde para tratamento de lesões precursoras nos países em desenvolvimento (VASCARELLA *et al*, 2017). O número aumentado de pacientes em estádios avançados (III – IV) nesta população também pode ser atribuído a essa realidade nacional enquanto país com distribuição desigual de renda, diferente da literatura internacional que habitualmente observa pacientes em estádios iniciais (I - II) (STROUD *et al*, 2014; YE *et al*, 2015).

Nas características relacionadas ao tratamento na população total, a baixa frequência de cirurgias no presente estudo (643 pacientes, 34,1%) pode ser atribuída ao estadio avançado ao diagnóstico, limitando o tratamento oncológico à quimioterapia e radioterapia ou à combinação de ambos (TRIMBLE *et al*, 2008), contrariamente ao que é visto no estudo de Stroud *et al*. (2014), no qual a cirurgia foi o tratamento mais frequente.

A não realização de tratamento oncológico ocorreu, no presente estudo, em 288 mulheres (15,3%), podendo também ser justificada pelo estadio avançado ao diagnóstico, uma vez que as pacientes chegam debilitadas à unidade de saúde, com *Performance Status* avançado e sem condições clínicas de serem submetidas ao tratamento especializado.

Com relação aos eventos tromboembólicos na população total, 769 pacientes (40,8%) desenvolveram algum tipo de evento. Desses, 747 (97,1) apresentaram somente TVP, 7 (0,9%) apresentaram somente EP e 15 (2,0%) apresentaram os dois eventos simultaneamente. A baixa incidência de EP (0,9%) observada em nossa população pode ter ocorrido por falha diagnóstica, bem como a falta de exames complementares que confirmem essa complicação. Oranratanaphan *et al* (2015) observaram alta incidência de eventos simultâneos (TEV+EP) e, no trabalho desenvolvido por (YE *et al*, 2015), foi evidenciada maior frequência de TVP, semelhante ao estudo atual.

Na avaliação de TEV por topografia, foi verificada maior incidência de pacientes com câncer de colo de útero (41,5%), seguido por vulva e vagina (41,4%), endométrio (39,9%) e ovário (39,3%), divergindo da literatura, visto que as neoplasias de ovário e endométrio apresentam-se como as neoplasias de maior risco para desenvolvimento de TEV (KHORANA *et al*, 2009; LYMAN, 2011; WALKER *et al*, 2013). Uma hipótese para essa divergência é a variação na prevalência das neoplasias nos diferentes países, havendo, por exemplo, menor frequência da neoplasia de colo de útero em países desenvolvidos e, conseqüentemente, menos pacientes suscetíveis às complicações da doença.

O tempo entre o diagnóstico de câncer e o desenvolvimento de TEV se apresentou, neste estudo, em conformidade com o que é descrito na literatura, no qual o risco de evento tromboembólico é aumentado no primeiro ano de diagnóstico de câncer (CHEW *et al*, 2006), sendo mais evidente nos seis primeiros meses (BLOM *et al*, 2005).

Dentre as mulheres com TEV, 481 (62,5%) tinham idade inferior ou igual a 60 anos. Este dado não se encontra em conformidade com a literatura, pois, frequentemente, observa-se nos estudos que a maioria das pacientes que desenvolve TEV apresenta idade superior a 60 anos (KODAMA *et al*, 2013; YE *et al*, 2015). Essa divergência pode ter sido

encontrada em função da alta incidência da neoplasia de colo de útero e por esta acometer, frequentemente, mulheres no grupo etário mais jovem (THULER *et al*, 2012).

Segundo Ye *et al* (2015), a maioria das mulheres que apresentou TEV foi diagnosticada com estadios clínicos iniciais (I – II), diferentemente do que foi visto no presente estudo, em que os estadios avançados (III – IV) foram mais frequentes. A alta frequência de casos diagnosticados em estadios avançados é habitualmente encontrada nos países em desenvolvimento, refletindo a dificuldade de acesso aos serviços de saúde (HERGET *et al*, 2017).

Assim como ocorreu para análise estratificada por topografia, não foram encontrados estudos na literatura que abordassem variáveis sociodemográficas e clínicas analisadas de maneira similar ao estudo atual, inviabilizando comparações das variáveis a partir da presença ou ausência de TEV.

No presente estudo, foi realizada uma avaliação dos fatores associados à incidência de TEV. Considerando população total, o estadio clínico foi associado ao desenvolvimento de TEV, na qual o estadio II apresentou maior chance quando comparada ao estadio I, mesmo na presença de estadios mais avançados. Este dado pode estar sendo influenciado pela topografia de endométrio, visto que a mesma obteve resultado similar quando analisada isoladamente, diferentemente das demais neoplasias. Este resultado apresentou-se diferente do que é comumente observado na literatura, em que estadios mais avançados apresentam-se com maior chance de desenvolver TEV (RAUL-HAIN *et al*, 2015).

Ainda em relação à população total, a não realização de tratamento oncológico foi associada à maior incidência de TEV. Contudo, a não realização de tratamento oncológico provavelmente ocorreu em função do quadro clínico da paciente, em consequência do estadio avançado. Logo, a hipótese é de que a associação esteja diretamente ligada à agressividade tumoral, que favorece o desenvolvimento de TEV (WUN *et al*, 2009), e não à ausência de tratamento propriamente dita.

Visto que a análise da população total sofre grande interferência da variabilidade entre as neoplasias ginecológicas, foi realizada análise dos fatores associados à incidência de TEV estratificadas por topografia. Na neoplasia de colo uterino, foram encontradas as variáveis estadiamento e tipo histológico como fatores associados ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos. As pacientes com estadios mais avançados apresentaram maior chance de desenvolver TEV, corroborando os dados da literatura, que

mostra que a incidência do evento está relacionada ao estadiamento clínico e à agressividade tumoral (WUN *et al*, 2009).

Em relação ao tipo histológico na topografia de colo de útero, o presente estudo verificou que as pacientes com adenocarcinoma apresentaram maior chance de desenvolver evento tromboembólico. Porém contrariamente ao que foi observado no estudo de Satoh *et al* (2013), que avaliou 272 pacientes com neoplasia de colo de útero, não encontrou maior risco para as pacientes com adenocarcinoma.

Na neoplasia de endométrio, apenas a variável estadiamento foi verificada como fator associado ao surgimento de evento tromboembólico, sendo que as pacientes com estadio II apresentaram maior risco de desenvolver TEV (OR=2,61; p = 0,001) do que as pacientes com estadios mais avançados (III e IV) (OR=2,28; p = 0,003). Segundo a literatura, contrariamente ao que foi visto no presente estudo, estadios avançados (III e IV) estão mais relacionados com o surgimento de evento tromboembólico quando comparado aos estadios iniciais (I e II) (SALLAH *et al*, 2002; CHEW *et al*, 2006; PIAZZA, 2013). Acredita-se que essa divergência tenha ocorrido em função dos casos não diagnosticados de TEV nos estadios III e IV, em que as mulheres chegam ao hospital com inúmeras queixas e diversos sintomas associados à doença neoplásica avançada, não sendo identificada a necessidade de investigação de evento tromboembólico neste momento.

Em relação à neoplasia de ovário, a quimioterapia foi a única variável associada ao desenvolvimento de TEV. Na literatura, é estabelecido que o tratamento oncológico influencia no surgimento de doença tromboembólica, pois favorece seu estado protrombótico (STRIKER, 2014) e que a quimioterapia e presença de cateter venoso central são fatores de risco para o desenvolvimento de doença tromboembólica (SENG *et al*, 2012). Entretanto, no presente estudo, a realização da quimioterapia demonstrou-se como um fator protetor. Acredita-se que este resultado pode ter sido encontrado pelo fato de a quimioterapia promover uma melhora da doença neoplásica e impedir sua progressão e, neste sentido, pode reduzir o risco de TEV.

Nas neoplasias de vagina e vulva, não foram identificados fatores associados à incidência de TEV no presente estudo. Este resultado pode ter sido obtido em função do pequeno tamanho amostral neste grupo. Apesar da junção das duas neoplasias, tendo em vista a semelhança entre as características clínicas e de tratamento e a baixa incidência das mesmas, essa conduta não foi suficiente para promover aumento do poder dos testes estatísticos.

No que se refere à sobrevida das pacientes com neoplasia ginecológica e tromboembolismo venoso, um estudo mostrou que o tempo de sobrevida global de todas as pacientes que desenvolveram TEV foi de 12 meses (ORANRATANAPHAN *et al*, 2015), enquanto a população total do presente estudo apresentou mediana de 20,63 meses na presença de TEV. Esta variação entre os resultados pode ser ocorrido em função da alta incidência de embolia pulmonar encontrada no estudo realizado por Oranratanaphan *et al* (2015), reduzindo o tempo da sobrevida global das pacientes.

Em relação à análise por topografias, foi identificado apenas um estudo que analisou, comparativamente, as neoplasias de ovário, endométrio e colo de útero, observando que a topografia de colo de útero apresentou pior sobrevida quando comparada às outras duas topografias (MORGAN *et al*, 2002; RENNI, 2011). No estudo atual, ao comparar essas três topografias, o câncer de endométrio apresentou significativa redução na mediana de sobrevida após o desenvolvimento de TEV, seguida por colo de útero e ovário.

Na análise ajustada de sobrevida global por topografias, foi observado que as pacientes com neoplasia de colo uterino que desenvolveram TEV apresentaram um risco de morte 1,58 vezes maior quando comparadas às pacientes que não o desenvolveram (Modelo 1: IC 95%= 1,36-1,82). Em um estudo realizado na Califórnia, em 2016 com pacientes com neoplasia de colo de útero e evento tromboembólico, também foi observado um risco de morte aumentado para as pacientes com TEV quando comparado às pacientes sem TEV (HR= 1,95; IC 95%= 1,43-2,67; $p < 0,001$) (MATSUO *et al*, 2016). Já para pacientes com tumores de endométrio, a análise múltipla demonstrou um risco aumentado de morte para as pacientes que desenvolveram TEV (HR= 1,686, IC 95%= 1,292-2,199) e o mesmo foi encontrado por Rauh-Hain *et al* (2015), que avaliou somente pacientes com neoplasia de endométrio.

Para as pacientes com câncer de ovário, também foi encontrado no presente estudo, um risco aumentado de morte para as pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos (Modelo 1: HR= 1,381, IC 95%= 1,040-1,833). Resultados similares são encontrados na literatura (GUNDERSON *et al*, 2014 e YE *et al*, 2015), nos quais foram observados menor mediana de sobrevida e risco de morte aumentado para pacientes com câncer de ovário e TEV. Acredita-se que, no presente estudo, mais pacientes possam ter ido a óbito por embolia pulmonar. Entretanto, este diagnóstico não foi confirmado por exame complementar adequado, tendo em vista as condições clínicas das mesmas e, conseqüente dificuldade para realização desses exames.

No que se refere à sobrevida das pacientes com neoplasia de vulva e vagina, também se fez referência ao risco aumentado de morte para as que apresentaram evento tromboembólico. Não foram encontrados estudos que abordassem o tema e, em função disso, não foi possível realizar análises comparativas para esta topografia. Possivelmente ocorre uma subestimação do desenvolvimento de TEV e do impacto na sobrevida em função da baixa incidência dessas neoplasias.

Apesar de terem sido realizadas coletas em prontuários físicos e eletrônicos para minimização de perdas de informação, este estudo apresenta como limitações o caráter retrospectivo e o uso de base de dados secundária, que promove escassez de informações. Outra limitação se deve ao fato de que os exames incluídos neste estudo foram realizados na prática clínica para investigação de TEV em pacientes sintomáticas, logo, não expressa o real impacto desta doença, visto que existem muitos eventos tromboembólicos assintomáticos.

O ponto forte desta pesquisa encontra-se no fato de ser o primeiro estudo brasileiro que contempla, exclusivamente e comparativamente, as neoplasias ginecológicas, em um hospital de referência para o tratamento de câncer no Brasil. Este estudo apresentou também a importância da avaliação isolada por topografia, em função das diferenças existentes entre elas e uma avaliação global das neoplasias ginecológicas não refletir a peculiaridade de cada sítio e sua associação à incidência de evento tromboembólico.

O presente estudo promoveu maior conhecimento a respeito da incidência de TEV e o impacto no prognóstico das pacientes com neoplasias ginecológicas. Entretanto, mais estudos são necessários para que seja possível promover medidas de estratificação de risco e condutas profiláticas eficazes para as pacientes com neoplasias ginecológicas.

8. CONCLUSÃO

Nas mulheres com neoplasia ginecológica foi observada alta incidência de TEV para todas as topografias e a maioria dos eventos ocorreu no primeiro ano após diagnóstico de câncer.

Em relação aos fatores associados ao TEV, foi possível observar que o estadió clínico foi um fator de risco independente na população total, e nas pacientes com neoplasias de colo de útero e endométrio. Os grupos população total e colo de útero obtiveram uma segunda variável como fator associado: modalidade de tratamento e tipo histológico. A topografia de ovário apresentou somente a quimioterapia como fator associado ao desenvolvimento de TEV e para o grupo de vagina/vulva nenhuma variável foi estatisticamente associada a ocorrência de TEV.

Foi observada significativa redução na mediana de sobrevida e risco aumentado de morte para as pacientes que desenvolveram evento tromboembólico em todas as topografias.

9. REFERÊNCIAS

AGNELLI, G.; *et al.* **Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study.** *Lancet Oncol.* v. 10, n. 10, p. 943–949, 2009.

AGNELLI, G.; *et al.* **Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism.** *N Engl J Med.* v. 368, p. 699-708, 2013.

AKHTAR-DANESH, N.; ELIT, L.; LYTWYN, A. **Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: A population-based study.** *Gynecologic Oncol.* v. 134, p. 314-8, 2014.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2011.** Atlanta: American Cancer Society; 2011. Disponível em: www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics

AY, C.; *et al.* **Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: Results from Vienna Cancer and Thrombosis Study.** *J Clin Oncol.* v. 29, n. 2099-103, 2011.

AY, C.; PABINGER I; COHEN AT. **Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management.** *Thrombosis and Haemostasis.* v. 117, p. 219-230, 2017.

BARBER, E.L.; CLARKE-PEARSON, D.L. **The limited utility available venous thromboembolism risk assessment tools in gynecological oncology patients.** *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* v. 215, n. 445, p. 1-9, 2016.

BARSOUM, M,K.; *et al.* **Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based casecontrol study.** *Thromb Res.* v. 126, p. 373–378, 2010.

BEREK, J.S.; BAST, R.C.J. **Ovarian cancer**. Cancer Medicine. Hamilton, Canada: BC Dekker. p. 1543-1568, 2006.

BLOM, J.W.; *et al.* **Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis**. J Am Med Assoc. v. 293, n. 6, p.715-22, 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Registros Hospitalares de Câncer: planejamento e gestão**. Rio de Janeiro (RJ); 2010. Disponível:

www.inca.gov.br/inca/Arquivos/INCA2009015_livro_registros_MIOLO.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer: Uma proposta de integração ensino-serviço**. 3ª edição. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2015. Disponível:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acoes_enfermagem_controle_cancer.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **ABC do câncer: Abordagens básicas para controle do câncer**. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2017. Disponível: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_abc_2ed.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2018. Disponível: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>

BRUNNER, A.H.; *et al.* **The prognostic role of human papillomavirus in patients with vaginal cancer**. Int J Gynecol Cancer. v. 21, p: 923–9, 2011.

BUCHANAN, T.R.; GRAYBILL, W.S.; PIERCE, J.Y. **Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines**. Human Vaccines & Immunotherapeutics. v. 12, n. 6, p. 1352-56, 2016.

BÜLLER, H.R.; *et al.* **Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism**. N Engl J Med. v. 366, p. 1287-97, 2012.

CARRIER, M.; *et al.* **Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism?** *Ann Intern Med.* v. 149, n.5, p.323–33, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Vaginal and Vulvar Cancers Statistics, 2014.** Disponível em: www.cdc.gov/cancer/vagvulv/statistics.

CHEW, H.K.; *et al.* **Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers.** *Archives of Internal Medicine.* v. 166, p. 458-64, 2006.

CONNOLLY, G. C.; FRANCIS, C. W. **Cancer-associated thrombosis.** *American Society of Hematology.* v. 2013, n. 1, p. 684-91, 2013.

COUCH, F.J.; *et al.* **Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk.** *PLoS Genet.* v. 9, n. 3, 2013.

DEITCHER, S.R.; *et al.* **Secondary Prevention of Venous Thromboembolic Events in Patients With Active Cancer: Enoxaparin Alone Versus Initial Enoxaparin Followed by Warfarin for a 180-Day Period.** *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* vl. 12, n. 4, p. 389-96, 2006.

DUARTE-FRANCO, E.; FRANCO, E.L. **Cancer of the uterine cervix.** *BMC Women's Health.* v. 4, n. 1, 2004.

DUEÑAS-GONZÁLEZA, A.; CAMPBELL, S. **Global strategies for the treatment of early-stage and advanced cervical cancer.** *Wolters Kluwer Health.* v. 28, n. 1, 2016.

DVORAK, H.F.; RICKLES, F.R. Malignancy and hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. **Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.** 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; p. 851-73, 2006.

EINSTEIN, M. H.; PRITSS, E.A.; HARTENBACH, E.M. **Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review.** *Gynecol Oncol.* v. 105, p. 813-9, 2007.

FALANGA, A.; MARCHETTI, M. **Venous thromboembolism in the hematologic malignancies.** *J Clin Oncol.* v. 27, p. 4848–57, 2009.

FALANGA, A.; MARCHETTI, M. **Anticancer treatment and thrombosis.** *Thromb Res.* v. 129, p. 353–9, 2012.

FALANGA, A.; MARCHETTI, M.; VIGNOLLI, A. **Coagulation and cancer: biological and clinical aspects.** *J Thromb Haemost.* v. 11, p. 223-33, 2013.

FERLAY, J.; *et al.* GLOBOCAN 2012. **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base.** v. 1, n. 11, 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.

FUENTES, H. E.; TAFUR, A. J.; CAPRINI, J. A. **Cancer-associated thrombosis. Disease-a-month.** v. 62, p. 121-58, 2016.

FRANCHINI, M.; BONFANTI, C.; LIPPI, G. **Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants.** *Thrombosis Research.* v. 135, n. 5, p. 777–81, 2015.

GALLARDO-RINCÓN, D.; *et al.* **Epidemiological overview, advances in diagnosis, prevention, treatment and management of epithelial ovarian cancer in Mexico.** *Salud pública de México.* v. 58, n. 2, p. 302-8, 2016.

GOLDHABER, S.Z. **Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem.** *Best Pract Res Clin Haematol.* v. 25, p. 235-42, 2012.

GRAUL, A.; *et al.* **Incidence of venous thromboembolism by type of gynecologic malignancy and surgical modality in national surgical quality improvement program.** International Journal of Gynecologic Cancer. v. 27, n. 3, p. 581-7, 2017.

GUNDERSON, C.C.; *et al.* **A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia,** Am. J. Obstet. Gynecol. v. 208, n. 5, p. 410, 2013.

HACKER, N.F. **Vaginal Cancer.** Gynecologic Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. p. 608–24, 2015.

HANNA, D.L.; WHITE, R.H.; WUN, T. **Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism.** Oncology Hematology. v. 88, p. 19-29, 2013.

HEIDRICH, H.; KONAU, E.; HESSE, P. **Asymptomatic venous thrombosis in cancer patients –a problem often overlooked. Results of a retrospective and prospective study.** Vasa. v. 38, p. 160-6, 2009.

HOWLADER, N., NOONE, A.M., KRAPCHO, M., *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012.** National Cancer Institute, 2015. Disponível: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/epdf>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Rio de Janeiro: INCA; 2011. Disponível: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf

JEMAL, R.; *et al.* **Cancer statistics, 2008.** CA: A Cancer Journal for Clinicians. v. 58, n. 2, p. 71–96, 2008.

KHORANA, A.A. **Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym.** J Thromb Haemost. v. 1, p. 2463–5, 2003.

KHORANA, A.A.; *et al.* **Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients.** J Clin Oncol. v. 24, p. 484-90, 2006.

KHORANA, A.A.; RAO, M.V. **Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism.** Thromb Res. v. 120, n. 2, p. 41-50, 2007.

KHORANA, A.A.; *et al.* **Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis.** Blood; v. 111, p. 4902-7, 2008.

KHORANA, A. A; CONOLLY, G. C. **Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer.** J Clin Oncol. v. 27, p. 4839-47, 2009.

KHORANA, A.A. **Venous Thromboembolism and Prognosis in Cancer.** Thromb Res. v. 125, n. 6, p. 490–3, 2010.

KHORANA, A.A. **Cancer and coagulation.** Am J Hematol. v. 87, n. 1, p. 82-7, 2012.

KHORANA, A.A.; *et al.* **Rivaroxabana for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cancer: rationale and design of CASSINI trial.** Thrombosis and Haemostasis. v. 117, n. 11, 2017.

KOBEL, M.; *et al.* **Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies.** PLoS Med. v. 5, p. 232, 2008.

KODAMA, J.; *et al.* **Elevated preoperative plasma D-dimer levels and the incidence of venous thromboembolism in Japanese females with gynecological cancer.** Oncology Letters. v. 5, n.1, p. 299-304, 2013.

KOMROKJI, R.S.; *et al.* **Venous thromboembolism in patients with diffuse large B;cell lymphoma.** Leuk Lymphoma. v. 47, p. 1029–33, 2006.

LEE, A.Y. **Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis.** Br J Haematol. v. 128, p. 291-302, 2005.

LYMAN, G.H. **Venous thromboembolism in the patient with cancer.** Cancer. v. 1, 2011.

LYMAN, G.H.; *et al.* **Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014.** Journal of Clinical Oncology. v. 33, n. 6, p. 654-6, 2015.

MAGNUS, N.; *et al.* **Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer.** Thromb Res. v. 133, n. 2, p. 1–9, 2014.

MATSUO, K.; *et al.* **Significance of venous thromboembolism in women with cervical cancer.** Gynecol Oncol. v. 142, n. 3, p. 405-12, 2016.

MASSAD, L. **Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia.** J Lower Genital Tract Dis. v. 12, p. 16- 9, 2008.

MEIR, H.V.; *et al.* **The Need for Improvement of the Treatment of Advanced and Metastatic Cervical Cancer, the Rationale for Combined Chemo-Immunotherapy.** Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. v. 14, n. 2, 2014.

MILLER, K.D.; *et al.* **Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians.** v. 66, n. 4, p. 271–89, 2016.

MORGAN, M.A.; *et al.* **The Clinical Course of Deep Vein Thrombosis in Patients with Gynecologic Cancer.** Gynecologic Oncology. v. 84, p.67–71, 2002.

NAGELL JR, J. R. V., DEPRIEST, P. D.; UELAND, F.R.; *et al.* **Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened.** Cancer. v. 109, n. 9, p. 1887–96, 2007.

NCI. **Cervical Cancer Prevention (PDQ®)**. National Cancer Institute. 2017. Disponível: www.cancer.gov/types/cervicalcancer.

NCI. **Endometrial cancer prevention (PDQ®)**. National Cancer Institute. 2017. Disponível: www.cancer.gov/types/uterine.

NCI. **Vulvar cancer prevention (PDQ®)**. National Cancer Institute. 2017. Disponível: www.cancer.gov/types/vulvar.

NCI. **Vaginal cancer prevention (PDQ®)**. National Cancer Institute. 2017. Disponível: www.cancer.gov/types/vaginal.

ORANRATANAPHAN, S.; TERMRUNGRUANGLERT, W.; KHEMAPECH, N. **Incidence and clinical characteristic of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients attending King Chulalongkorn Memorial Hospital over a 10 years period**. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. v. 16, p. 6705-09, 2015.

PARADA, R; *et al.* **A política nacional de atenção oncológica e o papel da atenção básica na prevenção e controle do câncer**. Rev. APS. v. 11, n. 2, p. 199-206, 2008.

PANDRONI, P.; *et al.* **Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis**. Blood. v. 100, p. 3484-8, 2002.

PANDRONI, P.; FALANGA, A.; PICCIOLI, A. **Cancer and venous thromboembolism**. Lancet Oncol. 2005; 6:401-10.

PEEDICAYIL, A.; *et al.* **Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer**. v. 121, p. 64-69, 2011.

PIAZZA, G. **Venous thromboembolism and cancer**. Circulation. v. 128, p. 2614-18, 2013.

RAHN, D.D.; *et al.* **Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic surgery: a systematic review.** *Obstetrics & Gynecology.* v. 118, n. 5, 2011.

RASKOB, G. E.; *et al.* **Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism.** *N Engl J Med.* p. 1-10, 2017.

RAUH-HAIN, J.; *et al.* **Incidence and effects on mortality of venous thromboembolism in elderly women with endometrial cancer.** *Obstetrics & Gynecology.* v. 125, n. 6, p. 1362-70, 2015.

RENNI, M.J.P.; *et al.* **Thromboembolic event as a prognostic factor for the survival of patients with stage IIIB cervical cancer.** *International Journal of Gynecological Cancer.* v. 21, n. 4, p. 706-10, 2011.

ROACH, R.E.; *et al.* **Increased risk of CVD after VT is determined by common etiologic factors.** *Blood.* v. 121, p. 4948-54, 2013.

SALLAH, S.; WAN, J.W.; NGUYEN, N. P. **Venous thromboembolism in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics.** *Thromb Haemost.* v. 87, n.4, p. 575-9, 2002.

SANDÉN, P.; SVENSSON, P.J.; SJÄLANDER, A. **Venous thromboembolism and cancer risk.** *J Thromb Thrombolysis.* v. 43, n. 68-73, 2017.

SATO, T.; *et al.* **Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment.** *Thrombosis Research.* v. 131, p. 127-32, 2013.

SENG, S.; *et al.* **Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and a meta-analysis.** *J Clin Oncol.* v. 30, p. 4416-26, 2012.

SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. **Cancer statistics, 2013**. CA Cancer J Clin. v.63, n. 1, p. 11–30, 2013.

SILVA, R.C.F. **Guide to Cancer Early Diagnosis**. Revista Brasileira de Cancerologia. v. 63, n. 1, p. 41-42, 2017.

SMITH RA, *et al.* **American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001 testing for early lung cancer detection**. CA Cancer J Clin. v. 51, p. 38-75, 2002.

SMITH, R. A.; *et al.* **Cancer Screening in the United States, 2017: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening**. CA J Clin. v. 67, n. 2, p. 100–21, 2017.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA. Capitulo de cirurgia vascular. **Tromboembolismo Venoso Diagnóstico e Tratamento**. Editores C. Pereira Alves, C. Costa Almeida. A. Pratas Balhau. 2015. Disponível: https://www.spcir.com/wp-content/uploads/2016/06/Tromboembolismo_Venoso_Diagnostico_e_Tratamento_2015.pdf

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretriz de Embolia Pulmonar**. 2004. Disponível: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/EmboliaPulmonar.pdf>

SOROSKY, J.I. **Endometrial Cancer**. Obstetrics & Gynecology. v. 120, n. 2, p. 383-97, 2012.

SPENCER, F.A.; *et al.* **Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study**. Arch Intern Med. v. 168, p. 425–30, 2008.

STREIFF, M. B. **Diagnosis and Initial Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer**. Journal of Clinical Oncology. v. 27, n. 29, p. 4889-94, 2009.

STROUD, W.; *et al.* **Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology.** *Gynecologic Oncology.* v. 134, p. 160-3, 2014.

STRIKER, H. **Venous thromboembolism and cancer: pathophysiology and incidence.** *Vasa.* v. 43, p. 239-43, 2014.

TABAK, D.; TORRES, L.G.; NAHOUM, B. **Câncer e Trombose.** *Câncer.* v. 11, p. 123-34, 2011.

THULER, L.C.S.; *et al.* **Perfil das Pacientes com Câncer do Colo do Útero no Brasil, 2000-2009: Estudo de Base Secundária.** *Revista Brasileira de Cancerologia.* v. 58, n. 3, p. 351-7, 2012.

TRIMBLE, E. L.; *et al.* **Patterns of care for women with cervical cancer in the United States.** *Cancer.* v. 113, n. 4, 2008.

TROUSSEAU, A. **Phlegmasia alba dolens.** *Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* v. 3, p. 654-712, 1865.

TSAI, S.J.; *et al.* **The incidence of venous thromboembolism in cervical cancer: a nationwide population-based study.** *Research Notes.* v. 5, p. 1-5, 2012.

VAN ESCH, E.M.; *et al.* **Treatment failure in patients with HPV 16-induced vulvar intraepithelial neoplasia: understanding different clinical responses to immunotherapy,** *Expert Rev. Vaccines.* v. 7, p. 821-40, 2012.

VASCARELLA, S., *et al.* **Cervical cancer in Africa, Latin American and the Caribbean, and Asia: regional inequalities and changing trends.** *International Journal of Cancer.* v. 141, n. 10, p. 1997-2001, 2017.

VAUGHAN, S.; *et al.* **Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes.** *Cancer*. v. 11, p. 719-25, 2011.

VEDOVATI, M.C.; *et al.* **Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Chest*. v. 147, n. 2, p. 475-83, 2015.

WALKER, A.J.; *et al.* **Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – A cohort study using linked United Kingdom databases.** *European Journal of Cancer*. v. 49, p. 1404-13, 2013.

WALKER, J.L.; *et al.* **Society of gynecologic oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer.** *Cancer*. v. 121, n. 13, p. 2108–20, 2015.

WANG, X.; FU, S.; FREEDMAN, R.S.; KAVANAGH, J.J. **Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer.** *International Journal of Gynecologic Cancer*. v. 16, n 1, p. 458-71, 2006.

WUN, T.; WHITE, R. H. **Epidemiology of cancer- related venous thromboembolism.** *Best Pract Res Clin Haematol*. v. 22, p. 9-23, 2009.

YOUNG, A.; *et al.* **Thrombosis and Cancer.** *Clinical Oncology*. v. 9, p. 337-449, 2012.

YE, S.; *et al.* **Pattern of venous thromboembolism occurrence in gynecologic malignancy: incidence, timing and distribution a 10-year retrospective single-institutional study.** *Medicine*. v. 94, n. 50, p. 1-6, 2015.

ZOLLER, B.; *et al.* **Familial risk of venous thromboembolism in first-, second- and third degree relatives: a nationwide family study in Sweden.** *Thromb Haemost*. v. 109, p. 458–63, 2013.

10. ANEXOS

ANEXO I - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO

Data de triagem (DATATRIAG) _____/_____/_____

Data nascimento (DATANASCI) _____/_____/_____

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (2) preta (3) amarela
(4) parda (5) indígena (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) nenhuma (3) fundamental completo (5) superior incompleto
(2) fundamental incompleto (4) nível médio (6) superior completo
(9) sem informação

Ocupação (OCUP) (1) aposentado/do lar (2) trabalho fora do lar _____ (no momento do diagnóstico do câncer)

Procedência (PROCED) (1) Rio de Janeiro (2) outro (3) sem informação

Estado conjugal (ESTCONJUG) (1) solteira (3) viúva (5) união consensual
(2) casada (4) separada judicialmente (9) sem informação

Consumo de tabaco (TABACO) (1) nunca (3) sim (8) não se aplica
(2) ex consumidor (4) não avaliado (9) sem informação

Consumo de álcool (ALCOOL) (1) nunca (3) sim (8) não se aplica
(2) ex consumidor (4) não avaliado (9) sem informação

História Familiar de Câncer (1) sim (2) não (9) sem informação

CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER AO DIAGNÓSTICO

Data: _____/_____/_____

Localização tumor primário (CID) _____

Tipo histológico (TIPOHISTOL) _____

Grau histológico (HPTGRAU) _____

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

Local da metástase (METALOC) _____

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

TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Cirurgia (CIR) (1) Não (2) Sim

Quimioterapia (QT) (1) Não (2) Sim

Radioterapia (RXT) (1) Não (2) si

Hormonioterapia (HMT) (1) Não (2) Sim

EVENTO TROMBOEMBÓLICO

1º EXAME: DATA _____/_____/_____

TVP: (1) não (2) sim Local: _____

TEP: (1) não (2) sim

2º EXAME: DATA _____/_____/_____

TVP: (1) não (2) sim Local: _____

TEP: (1) não (2) sim

3º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
4º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
5º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
6º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
7º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
8º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
9º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	
10º EXAME: DATA _____/_____/_____			
TVP: (1) não (2) sim Local: _____	TEP: (1) não	(2) sim	

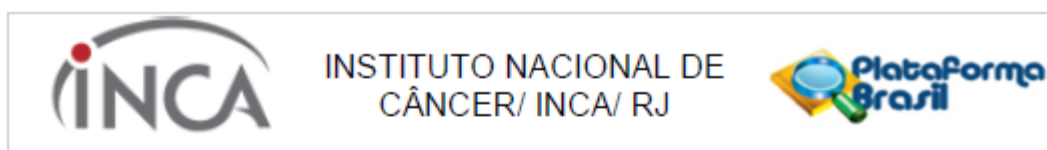
EVOLUÇÃO CLÍNICA

Óbito (ÓBITO) (1) não (2) sim

Data do óbito (OBITODATA) _____/_____/_____

Observações:

ANEXO II – Parecer de aprovação Comitê de Ética do INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tromboembolismo venoso e seus sintomas: prevalência e prognóstico em pacientes oncológicos

Pesquisador: Marcos Jose Pereira Renni

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41285015.5.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer II

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 973.302

Data da Relatoria: 03/04/2015

Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 954.164, datado de 13 de Fevereiro de 2015.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 954.164, datado de 13 de Fevereiro de 2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 954.164, datado de 13 de Fevereiro de 2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 954.164, datado de 13 de Fevereiro de 2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 954.164, datado de 13 de Fevereiro de 2015.

Recomendações:

Não se aplica.

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



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 973.302

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 954.164, datado de 13 de Fevereiro de 2015:

Pendência 1)

Quanto ao documento "3 Instrumento_coleta_de_dados_AP_trombose.doc" postado em 02/02/2015 é importante ressaltar que sob nenhuma circunstância poderá constar informações confidenciais (nome, iniciais, CPF, registro médico, endereço, etc.) que permitam a identificação dos participantes de pesquisa. O pesquisador principal deverá garantir a anonimização dos dados, garantindo assim o sigilo, através do uso de formulários específicos de acesso exclusivo do Pesquisador Principal. Solicita-se adequação

RESPOSTA:

Foram retiradas as informações confidenciais do paciente do instrumento de coleta de dados, de modo que garanta anonimato.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 2)

A Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos (documento "folha de rosto.doc"), deverá ser submetida em formato apropriado para análise (preferencialmente no formato .pdf)

RESPPOSTA:

O arquivo foi salvo em novo formato (PDF) e substituído na plataforma brasil (anexado na Tela 5)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 3)

O Formulário para Submissão de Estudos no INCA (documento "FORMULÁRIO PARA SUBMISSÃO DE ESTUDOS NO INCA].doc") deverá ser submetido em formato apropriado para análise (preferencialmente no formato .pdf)

RESPOSTA:

O arquivo foi salvo em novo formato (PDF) e substituído na plataforma brasil (anexado na tela 5)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Pendência 4)

Considerando as características do projeto de pesquisa (dados primários obtidos de registros

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



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 973.302

médicos institucionais) sugere-se que seja solicitada isenção do termo de consentimento livre e esclarecido, tendo como base a normativa do CEP-INCA para estudos observacionais.

RESPOSTA:

Foi solicitado isenção de TCLE. A justificativa de ausência de TCLE se encontra anexada na plataforma brasil (tela 5) e realizada a seguinte alteração no projeto de pesquisa (aspectos éticos; pag 7-8):

Texto antigo:

4.9. Aspectos Éticos: Este projeto de pesquisa deverá ser submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer- INCa/ HC I, conforme a resolução CNS nº 466/12, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Os pacientes elegíveis para a pesquisa e que não foram a óbito serão devidamente informados sobre os objetivos do estudo e seu caráter voluntário, tendo a garantia de seu anonimato, sigilo de suas informações pessoais e deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) demonstrando estar de acordo e desejar participar do trabalho (ANEXO 2).

Este estudo visa preservar ao máximo seus participantes e, acredita-se não oferecer riscos a pacientes, uma vez que se resume a uma análise descritiva por meio de coleta de dados de prontuários e será realizada por profissional habilitado. O estudo não oferecerá benefícios diretos aos participantes da pesquisa. O benefício principal deste estudo é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com este projeto de pesquisa, a prevenção e o tratamento para esse tipo de complicação beneficiem outros pacientes.

Alterado para:

4.9. Aspectos Éticos: Este é um estudo retrospectivo, prescinde de qualquer proposta de intervenção direta nos pacientes, seja na abordagem cirúrgica ou na terapia adjuvante, e fundamentará a busca de informações por meio de revisão de prontuários e da literatura. Não há proposta inicial de entrevista aos pacientes. Contudo, uma vez identificada esta necessidade, um termo de ajuste e o TCLE serão encaminhados ao CEP. Pretende-se que as informações atualizadas da situação em que se encontram os pacientes, sejam advindas tão somente do Registro Hospitalar de Câncer e dos prontuários eletrônicos e físicos do Hospital do Câncer II. O pesquisador, a sua chefia imediata e a Direção da unidade hospitalar assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Situação do Parecer:

Aprovado

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

Página 03 de 04



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 973.302

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

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

RIO DE JANEIRO, 04 de Março de 2015

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

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

Página 04 de 04