

INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRINCÍPIOS DA CIRURGIA

MATHEUS SILVA TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CORRELAÇÃO DO
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) E DO *PLATELET-LYMPHOCYTE
RATIO (PLR)* COM COMPLICAÇÕES E SOBREVIDA EM UM ANO DE PÓS-
OPERATÓRIO NA CIRURGIA PARA METÁSTASE ÓSSEA DO ESQUELETO
APENDICULAR**

CURITIBA

2023

MATHEUS SILVA TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CORRELAÇÃO DO
NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) E DO *PLATELET-LYMPHOCYTE
RATIO (PLR)* COM COMPLICAÇÕES E SOBREVIDA EM UM ANO DE PÓS-
OPERATÓRIO NA CIRURGIA PARA METÁSTASE ÓSSEA DO ESQUELETO
APENDICULAR.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná - FEMPAR, como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Martins Collaço
Coorientadora: Profa. Dra. Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas
Coordenador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

T266 Teixeira, Matheus Silva.

Avaliação do perfil epidemiológico e correlação do *Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)* e do *Platelet-lymphocyte ratio (PLR)* com complicações e sobrevida em um ano de pós-operatório na cirurgia para metástase óssea do esqueleto apendicular / Matheus Silva Teixeira. — Curitiba, 2024.

Orientador : Prof. Dr. Luiz Martins Collaço.

Coorientadora : Dra. Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas.

Dissertação (mestrado) – Instituto Presbiteriano Mackenzie,

Faculdade

Evangélica Mackenzie do Paraná, Programa de Pós-Graduação em
Princípios
da Cirurgia, 2024.

1. Extremidade inferior. 2. Cirurgia. 3. Metástase neoplásica.
4. Epidemiologia. 5. Sobrevida. 6. Comorbidade. 7. Complicações pós-
operatórias. 8. Neutrófilos. 9. Linfócitos. 10. Plaquetas. I. Título.

CDD

616.99471

DEDICATÓRIA

Agradeço à Deus, para quem rezei diversas vezes pedindo ajuda e iluminação para a realização desse trabalho.

Dedico este trabalho a minha família. Aos meus pais, Ederbaldo e Eunides, por sempre acreditarem em mim e pelos sacrifícios que fizeram para investir em minha formação. Eles plantaram a semente do conhecimento e nutriram meus princípios ao longo dos anos. Aos meus tios, Lenine e Auta Rosa, que me acolheram e apoiaram os primeiros passos dessa jornada.

À minha melhor amiga, companheira e esposa, Ana Valéria, que é a luz que ilumina o meu caminho e agora compartilha comigo a responsabilidade de cuidar, proteger e educar os nossos filhos, Ana Alice e Felipe.

“Quando as raízes são profundas, não há razão para temer o vento” – Provérbio Chinês

“Não é o que você faz para os seus filhos, mas o que você os ensinou a fazer por si mesmos, que irá torná-los seres humanos bem sucedidos” – Ann Landers.

Se cheguei até aqui, foi porque vocês estão comigo.

Muito Obrigado!

AGRADECIMENTOS

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho:

Agradeço aos meus orientadores, Prof. Dr. Luiz Martins Collaço e Dra. Carmem A. P. M. Ribas e por acreditarem nessa pesquisa e pelo incentivo em seguir adiante. Pelas suas horas dispendidas, pela paciência e pela orientação dada em cada etapa do projeto.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, Coordenador do programa por toda sua competência.

Especial agradecimento à equipe de ortopedia oncológica do Hospital Erasto Gaertner. Dra. Fernanda Garcia pelo auxílio nas burocracias e na documentação deste trabalho. Dr. Pedro Regianni Anzuategui, pela ajuda e orientações sobre trabalhos científicos. Dr. Glauco José Pauka Mello, a pessoa me ajuda desde quando me mudei para Curitiba e que tenho a honra de aprender a arte da cirurgia ortopédica. Saiba que esse trabalho é fruto de sua dedicação, nos seus mais de 30 anos no serviço no Hospital, e que sem o qual não estaríamos aqui hoje.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento estudantil que me foi concedido, por meio da Pós-Graduação *Stricto sensu*, colaborando com minha formação profissional.

RESUMO

Introdução: A metástase óssea é a neoplasia maligna mais comum do esqueleto, e a tomada de decisão cirúrgica depende de múltiplos fatores, incluindo as complicações pós-operatórias e a expectativa de vida do paciente. A identificação de novos fatores prognósticos pode orientar os profissionais de saúde na tomada de decisão cirúrgica. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com metástase óssea em ossos longos, a incidência de complicações e taxas de sobrevida pós-operatória. Correlacionar o NLR e PLR com taxas de complicações e sobrevida em 1, 3, 6 meses e 1 ano de pós-operatório. **Método:** Estudo observacional retrospectivo, com a revisão de 160 prontuários eletrônicos de pacientes submetidos a cirurgia por metástase óssea no esqueleto apendicular durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2019. Foi traçado o perfil epidemiológico com as seguintes variáveis: idade, gênero, sítio primário, localização da metástase óssea, cirurgia realizada, presença de outras metástases, comorbidade e radioterapia prévia. Foram determinados os valores de NLR e PLR e correlacionados com a sobrevida e com as complicações pós-operatórias. **Resultados:** A idade média foi 61,5 anos e 64,5% dos pacientes eram do sexo feminino. O sítio primário mais comum foi a mama (62,6%, n=57) e o osso mais acometido foi o fêmur proximal. A taxa de sobrevida média foi de 13,2 meses (0-99,6) e a sobrevida em um ano foi de 34,7% (n=49). A cirurgia de ressecção do tumor com substituição por endoprótese foi o procedimento mais comum. A taxa de complicação pós-cirúrgicas foi de 10% e o tempo médio para a ocorrência de complicações pós-operatórias foi de 27,9 dias (0-140). Foi encontrada a associação da variável neutrófilos com a complicação pós-operatória ($p=0,04$). A cada 100 unidades a mais de neutrófilos houve um aumento de 1% nas chances de complicações pós-cirúrgicas. Os valores médios do NLR e PLR foram, respectivamente, 5,3 (0,2-30,7) e 199,7 (32,1-676,7). O NLR e PLR não foram um fator de risco para complicação pós-operatória. A partir do 3º mês de pós-operatório, a sobrevida dos pacientes com $NLR \geq 2$ ($p<0,001$) diminuiu de 92,3% para 62,5%, de 69,2% para 41,4% com 6 meses e de 61,5% para 31,3% com 12 meses cirurgia. Os pacientes com $PLR \geq 209$ ($p<0,001$) apresentaram uma diminuição na taxa de sobrevida, variando de 69% para 59,3% no 3º mês e de 40,2% para 25,9% com um ano de pós-operatório. **Conclusão:** Houve uma predominância de pacientes do sexo feminino com tumor de mama. A cirurgia mais frequente foi a ressecção tumoral seguida de reconstrução com endoprótese e a taxa de complicação cirúrgica foi de 10%. A sobrevida em um ano foi de 34,7%. Tanto o NLR quanto o PLR estão associados com uma menor sobrevida em pacientes com MO submetidos ao tratamento cirúrgico, especialmente após 3 meses de pós-operatório.

Palavras chaves: Extremidade inferior; Cirurgia; Metástase Neoplásica; Epidemiologia; Sobrevida; Comorbidade; Complicações pós-operatórias; Neutrófilos; Linfócitos; Plaquetas.

ABSTRACT

Introduction: Bone metastasis is the most common malignant tumor of the skeleton, ranking third in metastases from adenocarcinomas. Surgical decision-making depends on multiples factors, including post-operative complications and the patient's life expectancy. Identifying new prognostic factors can guide healthcare professionals in surgical decision-making. **Objective:** Analyzing the epidemiological profile of patients with bone metastasis in long bones, the incidence of complications, and post-operative survival rates. Correlating NLR and PLR with complication rates and survival at 1,3,6 months, and 1year post-operation. **Method:** Retrospective observational study, involving the review of 160 electronic medical records of patients undergoing surgery for bone metastasis in the appendicular skeleton, from January 2010 to December 2019. The epidemiologic profile was outlined with the following variables: age, gender, primary tumor, location of bone metastasis, type of surgery performed, presence of other metastases, comorbidities, and prior radiotherapy. NLR and PLR values were determined and correlated with post-operative complications and survival outcome. **Results:** The average age was 61.5 years, with 64.5% of patients being female. The most prevalent tumor was the breast carcinoma with 62.6% (n=57), and the most affected bone was the proximal femur. The average survival rate was 13.2 months (range: 0-99.6), with a one-year survival rate of 34.7% (n=49). Tumor resection surgery with endoprosthesis replacement was the most common surgical procedure. The rate of post-operative complications was 10%, with a mean time to occurrence of 27.9 days (range: 0-140). There was an association found between the neutrophil variable and post-operative complication (p=0.04). For every 100-unit increase in neutrophils, there was a 1% increase in the chances of post-surgical complications. The mean values of NLR and PLR were 5.3 (range: 0.2-30.7) and 199.7 (range: 32.1-676.7), respectively. NLR and PLR were not a risk factor for post-operative complications. From the 3rd month post-operation, the survival of patients with NLR ≥ 2 (p<0.001) decreased from 92.3% to 62.5%, from 69.2% to 41.4% at 6 months, and from 61.5% to 31.3% at 12 months post-surgery. Patients with PLR ≥ 209 (p<0.001) showed a decrease in survival rate, ranging from 69% to 59.3% at the 3rd month and from 40.2% to 25.9% at one-year post-operation. **Conclusion:** There was a predominance of female patients with breast tumors. The most frequent surgery was tumor resection followed by reconstruction with endoprosthesis, and the surgical complication rate was 10%. The one-year survival rate was 34,7%. Both NLR and PLR are associated with lower survival in patients with bone metastasis undergoing surgical treatment, especially after 3 months postoperatively.

Key words: Lower Extremity; Surgery; Neoplasm Metastasis; Epidemiology; Survival; Comorbidity; Post-operative Complications; Neutrophils; Lymphocytes; Blood Platelet.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Curva de Kaplan-Meier com o tempo de sobrevida dos pacientes. (IC 95%).....	24
FIGURA 2 - Curva de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 2 para o NLR.	25
FIGURA 3 - Curva de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 209 para o PLR.	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Variáveis epidemiológicas quantitativas.	19
TABELA 2 - Variáveis epidemiológicas categóricas.	20
TABELA 3 - Gênero e diagnóstico primário.	21
TABELA 4 - Tempo até a ocorrência de complicação pós-operatória.	22
TABELA 5 - Incidência de complicações pós-operatórias.	22
TABELA 6 - Fatores demográficos e clínicos versus complicações pós-operatórias.	23
TABELA 7 - Taxa de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 2 para o NLR.	25
TABELA 8 - Percentuais de sobrevida estimados por Kaplan-Meier para NLR < 2 e NLR ≥ 2.	26
TABELA 9 - Taxa de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 209 para o PLR.	26
TABELA 10 - Percentuais de sobrevida estimados por Kaplan-Meier para PLR < 209 e PLR ≥ 209.	27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
3 MATERIAL E MÉTODO	16
3.1 LINHA DE PESQUISA.....	16
3.2 DESENHO DO ESTUDO	16
3.3 POPULAÇÃO ALVO	17
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	17
3.5 COLETA DE DADOS	17
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
4 RESULTADOS	19
4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	19
4.2 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	21
4.3 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES E A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	22
4.4 ÓBITO	24
4.4.1 Análise Descritiva do Tempo de Sobrevida.....	24
4.4.2 Definição de Pontos de Corte para NLR e PLR Associados ao Tempo de Sobrevida	24
5 DISCUSSÃO	28
6 PERSPECTIVAS FUTURAS	34
7 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXO	40

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública, com aproximadamente 626 mil novos casos registrados no Brasil em 2020.¹ A doença óssea metastática é a neoplasia maligna mais comum do esqueleto, ocupando o terceiro lugar na disseminação dos adenocarcinomas, precedido apenas pelo pulmão e fígado² As metástases ósseas são mais frequentes no esqueleto axial (80%), pelve e fêmur, e acometem principalmente mulheres acima da quarta década de vida.³ Os tumores de mama e próstata são responsáveis por, aproximadamente, 70% das metástases ósseas (MO).⁴

Os avanços nas terapias adjuvantes e neoadjuvantes, sobretudo da quimioterapia e hormonioterapia, tem melhorado a sobrevida dos pacientes com câncer e aumentado a prevalência de metástases ósseas (MO). A presença de MO é a principal causa de morbidade em pacientes com doença avançada⁵ e, portanto, o controle destas é essencial para a melhora na qualidade de vida, na dor e na manutenção da independência do paciente.² O tratamento das metástases ósseas é vasto e multidisciplinar, incluindo medidas clínicas e/ou cirúrgicas.

A cirurgia para metástase óssea busca a estabilização de fraturas iminentes ou patológicas, resultando em ganho de qualidade de vida, redução da dor, melhora da função do membro, deambulação precoce e para evitar as complicações do decúbito prolongado.² A decisão cirúrgica é desafiadora e deve levar em consideração a localização e a extensão da metástase, a resposta a terapias adjuvantes, o quadro clínico e a expectativa de vida do paciente.⁷

Para uma avaliação abrangente dos possíveis benefícios da cirurgia, é fundamental compreender a expectativa de vida do paciente e ponderar os benefícios em relação à morbidade associada ao procedimento cirúrgico. Diversas ferramentas prognósticas foram propostas para auxiliar na previsão da expectativa de vida do paciente. Embora essas ferramentas sejam úteis, há margem para aprimorar sua precisão à medida que novos fatores se tornam disponíveis.⁸

As complicações da cirurgia para a doença metastática são decorrentes de diversos fatores de risco associados ao câncer: idade avançada, comorbidades clínicas, imunodeficiência, desnutrição, internação prolongada e

irradiação local.⁹ Gallaway¹⁰ observaram que 13,1% de 1154 pacientes tiveram uma ou mais complicações dentro de 30 dias da cirurgia para tratamento de MO nas extremidades.¹⁰ Em um estudo nacional envolvendo 64 pacientes, 26,6% dos pacientes apresentaram complicações precoces, com mortalidade de 35,2%.²

A resposta inflamatória desempenha um papel decisivo em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor, incluindo a iniciação, promoção, conversão maligna, invasão e metástase. Estudos recentes mostram que a metástase requer uma estreita colaboração entre as células cancerosas, células imunes, inflamatórias e elementos do estroma.¹¹ De um modo geral, a inflamação estimula a produção e a liberação de neutrófilos e, ao mesmo tempo, diminui a produção de linfócitos. A linfopenia reflete que a imunidade mediada por células está prejudicada, enquanto a neutrofilia representa uma resposta a inflamação sistêmica.

O NLR, definido como a contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos, e o PLR, definido como a contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos, vem ganhando valor prognóstico em diversos tipos de câncer.¹² Muitos estudos demonstraram que um aumento no NLR está associado a uma menor sobrevida em pacientes com neoplasia gástrica, colorretal, pulmonar, mama, endométrio e mieloma múltiplo. No entanto, ainda é necessário entender os mecanismos da interação entre o câncer e os componentes inflamatórios circulantes.⁸

Assim, o presente estudo tem o objetivo de conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com metástase óssea em ossos longos, saber a incidência de complicações, a taxa de sobrevida pós-operatória e estabelecer uma correlação entre o NLR e o PLR com as taxas de complicações e de sobrevida em um ano de pós-operatório, em uma instituição hospitalar de referência no tratamento oncológico no Paraná.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença óssea metastática é uma complicação comum e desafiadora enfrentada por pacientes com câncer, representando mais de 99% dos tumores malignos que afetam os ossos e atingindo cerca de 280.000 pacientes anualmente.^{3,13} Entre os locais mais frequentemente afetados por metástases, os ossos ocupam o terceiro lugar, atrás apenas das metástases pulmonares e hepáticas.⁵

A faixa etária e gênero mais acometidos são mulheres acima dos 40 anos.³ As MO geralmente ocorrem por via hematogênica, tendo como preferência atingir a coluna vertebral em até 87% dos casos, seguidos pela pelve (63%), fêmur e úmero proximal (53%).^{3,5,14}

A incidência da MO varia entre os diferentes tipos de câncer. Carcinomas de mama, próstata e pulmão são os mais prevalentes, representando cerca de 80% dos pacientes com doença óssea metastática. A incidência relativa varia entre 65% e 75% para câncer de mama e próstata, de 30% a 40% para câncer de pulmão, 40% para câncer de bexiga, de 20% a 25% para câncer de células renais e de 14% a 45% para melanomas.⁴

Hernandez¹⁵ verificaram que a incidência de MO tende a aumentar conforme o tempo de diagnóstico do tumor primário. Cerca de 2,9% em 30 dias, 4,8% no primeiro ano, 5,6% no segundo ano, 6,9% em 5 anos e 8,4% em 10 anos após o diagnóstico. Os autores também concluíram que quanto mais avançado o estágio da doença, maior a incidência de metástases ósseas.

O padrão radiológico da MO é inerente ao tumor primário. Lesões osteolíticas, caracterizadas pela destruição do osso normal, são frequentes em pacientes com mieloma múltiplo, câncer de tireoide, carcinoma de células renais, câncer de pulmão não-pequenas células, melanoma, entre outros. Por outro lado, as lesões osteoblásticas envolvem a deposição de novo tecido ósseo e são mais comuns no câncer de próstata, linfoma de *Hodgkin* e nos tumores pulmonares de pequenas células. Existem também casos mistos, nos quais as lesões exibem características osteolíticas e osteoblásticas, e são encontrados principalmente em pacientes com câncer de mama ou do trato gastrointestinal.⁴

A expectativa de vida na doença metastática óssea varia conforme o câncer primário, e diferentes tipos de MO apresentam taxas de sobrevida

específicas. Por exemplo, a sobrevida pode ser de 6 meses no melanoma, de 6 a 7 meses no câncer de pulmão, de 6 a 9 meses no câncer de bexiga, de 12 meses no carcinoma de células renais, de 12 a 53 meses no câncer de próstata, de 19 a 25 meses no câncer de mama e de 48 meses no câncer de tireoide.¹⁴ Os pacientes com câncer de mama apresentam 85% de sobrevida em cinco anos.¹⁶

A evolução das metástases de tumores sólidos para os ossos é um processo complexo, que envolve a formação de nichos pré-metastáticos, a disseminação das células tumorais através da circulação, a atração quimiotática e o direcionamento das células tumorais para o local metastático, além de interações recíprocas com células estromais locais e células imunes dentro do microambiente ósseo. O ambiente único de células ósseas especializadas (osteoclastos, osteoblastos e osteócitos), matriz óssea mineralizada e outros tipos de células dentro do osso, oferece um solo fértil, favorecendo o crescimento das células tumorais.¹⁴

A distribuição da MO preferencialmente no esqueleto axial e na região metafisária dos ossos longos, sugere que o intenso fluxo sanguíneo de baixa pressão na medula vermelha e a presença de células hematopoiéticas e de fatores de crescimento podem favorecer a fixação de células tumorais metastáticas na superfície óssea endosteal.¹⁷ Além disso, a destruição da matriz óssea pelas células cancerosas resulta na liberação local de cálcio. Esse cálcio extracelular, por sua vez, promove o crescimento tumoral no osso através da expressão de receptores sensoriais de cálcio extracelular pelas células neoplásicas. Adicionalmente, o osso atua como um grande depósito de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador- β (TGF β), que também pode promover o crescimento tumoral.¹⁴

O sistema imunológico e o microambiente ósseo mantêm uma relação intrínseca e dinâmica, com efeitos inibitórios ou estimulantes entre as células do sistema imunológico e as células ósseas. Por exemplo, os osteoclastos, reconhecidos pela função de reabsorção óssea, podem se diferenciar em macrófagos e linfócitos. Essa plasticidade celular destaca uma interconexão fundamental entre o sistema imunológico e o tecido ósseo, onde células aparentemente distintas compartilham origens e funções sobrepostas.

A interação entre osteoblastos, osteoclastos e células tumorais

desempenham um papel crucial na remodelação óssea e na progressão do câncer. Os osteoblastos depositam fatores de crescimento na matriz óssea, que são subsequentemente liberados e ativados pela destruição óssea osteoclástica. Além disso, o tumor secreta fatores que amplificam a atividade dos osteoclastos, resultando em uma osteólise aumentada, gerando uma liberação adicional de fatores de crescimento, estabelecendo um ciclo vicioso que estimula o crescimento tumoral.

Nos anos 90, surgiram as primeiras conexões entre inflamação e câncer. Em alguns tipos de tumores, as condições inflamatórias existem antes da malignização. Enquanto em outros tipos, o desenvolvimento tumoral induz a resposta inflamatória, que por sua vez, acarreta mais crescimento e proliferação tumoral. A resposta inflamatória desempenha um papel decisivo em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor, incluindo a iniciação, promoção, conversão maligna, invasão e metástase. Estudos recentes mostram que a metástase requer uma estreita colaboração entre as células cancerosas, células imunes, inflamatórias e elementos do estroma.¹¹

De um modo geral, a inflamação estimula a produção e a liberação de neutrófilos e, ao mesmo tempo, diminui a produção de linfócitos. A linfopenia reflete que a imunidade mediada por células está prejudicada, enquanto a neutrofilia representa uma resposta a inflamação sistêmica. O papel dos neutrófilos permanece um assunto controverso. Por um lado, os neutrófilos desempenham um papel crucial na resposta imune, ao reconhecer e matar microrganismos invasores através de mecanismos citotóxicos. Por outro lado, acredita-se que eles inibem a resposta imune ao suprimir células imunológicas citolíticas, como os linfócitos, células T ativadas e células *Natural Killers*; e promovem o crescimento tumoral ao liberar fatores promotores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular, Interleucina-8, metaloproteinases e elastases.³ Paralelamente, a importância dos linfócitos tem sido destacada em vários estudos, nos quais o aumento da infiltração de tumores por linfócitos está associado a uma melhor resposta ao tratamento citotóxico e ao melhor prognóstico dos pacientes com câncer.

O microambiente tumoral contém células imunes inatas, como os macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, células dendríticas e NK, e células do sistema imune adaptativo,

composta pelos linfócitos T e B. Os macrófagos associados ao tumor (TAMs) e os linfócitos T são as células imunes mais frequentes no microambiente tumoral. Enquanto as TAMs costumam promover o crescimento tumoral e a angiogênese, fatores essenciais para invasão e metástase tumoral, as células T podem tanto suprimir quanto promover o crescimento tumoral.¹

Outra característica do microambiente tumoral é a presença de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Nesse contexto, as plaquetas parecem contribuir com o processo de malignização com a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas e promovendo a angiogênese tumoral.^{12,18} É importante ressaltar que embora os tumores possam liberar citocinas e quimiocinas na corrente sanguínea, o ambiente específico do tumor é isolado em compartimentos e não é plenamente refletido na circulação sanguínea geral.²

O NLR, definido como a contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos, e o PLR, definido como a contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos, vem ganhando valor prognóstico em pacientes com câncer.¹² Um aumento no NLR ou no PLR podem indicar um incremento de neutrófilos ou plaquetas, uma diminuição de linfócitos ou ambos. Embora os mecanismos complexos entre o câncer e os componentes inflamatórios circulantes ainda precisem ser desvendados, muitos estudos mostraram que um aumento no NLR está relacionado a uma menor sobrevida em vários tipos de câncer, incluindo câncer gástrico, colorretal, pulmonar, mama, endometrial e mieloma múltiplo.² Uma meta-análise de 40.559 pacientes com tumores sólidos malignos descobriu que um NLR elevado, acima de 4, estava associado a uma pior sobrevida global.¹⁸

Do ponto de vista clínico, a metástase é o aspecto mais crítico da tumorigênese, pois mais de 90% da mortalidade por câncer é causada por metástases.¹¹ A presença de MO é a principal causa de morbidade em pacientes com doença avançada⁵ e, portanto, o controle destas é essencial para a melhora na qualidade de vida, na dor e na manutenção da independência do paciente.² O tratamento das metástases ósseas é vasto e multidisciplinar, englobando medidas clínicas e/ou cirúrgicas.

A cirurgia para a metástase óssea está associada à morbidade e, portanto, a decisão cirúrgica deve levar em consideração a localização, a extensão da metástase, a resposta a terapias adjuvantes, o quadro clínico e a

expectativa de vida do paciente.⁷ As complicações da cirurgia para a doença metastática são decorrentes de diversos fatores de risco associados ao câncer: idade avançada, comorbidades clínicas, imunodeficiência, desnutrição, internação prolongada e irradiação local.⁹ Cerca de 60% dos pacientes submetidos a cirurgia para MO apresentam outras comorbidades clínicas, especialmente distúrbios cardiovasculares, respiratórios e metabólicos.⁹ Bindels²⁰ encontraram que os seguintes fatores estavam associados a complicações pós-operatórias precoces: tumores de crescimento rápido,¹⁹ presença de múltiplas metástases ósseas, fratura patológica, cirurgia nos membros inferiores, hipoalbuminemia, hiponatremia e leucocitose.²⁰

Em pacientes com expectativa de vida curta, é necessário equilibrar os benefícios com a morbidade causada pela cirurgia. Pacientes com expectativa de vida inferior a três meses podem ser tratados de forma não cirúrgica e, alternativamente, técnicas cirúrgicas menos invasivas podem ser consideradas. Pacientes com uma expectativa de vida mais longa podem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos, objetivando melhorar a função do membro acometido.^{7,21}

Devido ao prognóstico e à vulnerabilidade clínica da maioria dos pacientes com doença óssea metastática, é fundamental minimizar as complicações pós-operatórias e o longo período de reabilitação durante o processo de decisão cirúrgica. Atualmente, as principais ferramentas que oferecem suporte ao cirurgião nessa tomada de decisão incluem escalas de *status* de performance oncológica, classificações anatômicas, escores e algoritmos para previsão da sobrevida e o escore que define o risco de fratura patológica (MIRELS).²² Nesse contexto, a medição da NLR e da PLR no sangue periférico pode ser um biomarcador prático e acessível para prever tanto a sobrevida quanto as complicações pós-operatórias em pacientes com metástase óssea.²

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 LINHA DE PESQUISA

Este estudo foi realizado no programa de pós-graduação em Princípios de Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), dentro da Linha de Pesquisa em Avanços Tecnológicos e Terapêuticos nas Doenças Cirúrgicas, em parceria com o Hospital Erasto Gaertner (HEG).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Liga Paranaense de Combate ao Câncer, sob parecer CAAE 47270621.4.0000.0098 (Anexo1), estando de acordo com os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (CNS/MS).

Seguiram-se as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos, Resolução 196/96 (1995) Resolução 251 (1997) Resolução 466, (12 de dezembro de 2012) do Conselho Nacional de Saúde, considerando os documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como o Código de Nuremberg de 1947 e a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948; considerando também os documentos internacionais, reflexo das grandes descobertas científicas e tecnológicas dos séculos XX e XXI, em especial a Declaração de Helsinque, adotada em 1964 e suas versões de 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000 e a definição da Associação Médica Mundial de um Protocolo claramente formulado e submetido a um comitê para análise.

Para editoração foram utilizadas as Normas para Apresentação de Documentos Científicos Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná e aplicaram-se as Normas para publicação da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

3.2 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi do tipo observacional retrospectivo, longitudinal, analítico e descritivo. As avaliações dos casos foram realizadas através de revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes submetidos a

cirurgia por metástase óssea, durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2019. Foi delineado o perfil epidemiológico, baseado na literatura, com as seguintes variáveis: idade do paciente na data da cirurgia realizada, gênero, sítio primário do tumor, localização da metástase óssea, cirurgia realizada, presença de outras metástases, comorbidade (diabetes) e radioterapia prévia no sítio cirúrgico. Foram determinados os índices de NLR e PLR e correlacionados com a sobrevida e com a presença de complicações pós-operatórias.

3.3 POPULAÇÃO ALVO

O público da pesquisa foram pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para metástase óssea no Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner, entre 1º janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão:

- Pacientes que foram submetidos à cirurgia para tratamento de doença metastática óssea do esqueleto apendicular no Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner entre 1º janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019.
- Confirmação do diagnóstico de neoplasia maligna óssea metastática através de exame de histologia ou imunoistoquímica.

Critérios de exclusão:

1. Dados de prontuário incompletos.
2. Procedimento percutâneo.
3. Revisão de cirurgia realizada em outra instituição.
4. Ausência de hemograma pré-operatório

3.5 COLETA DE DADOS

Os pacientes foram selecionados através da revisão do livro de registros de cirurgia, disponível no Serviço de Oncologia Ortopédica do HEG. Os dados dos pacientes foram obtidos, respeitando-se a Lei Geral de Proteção de Dados

Pessoais (LGPD), Lei nº13709/2018, através do prontuário eletrônico TASY. Os valores do NLR, definido como a contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos, e do PLR, definido como a contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos, foram coletados do hemograma pré-operatório do paciente, todos realizados no laboratório de referência do HEG, até 72h antes do procedimento cirúrgico. Naqueles pacientes que passaram por mais de uma cirurgia ortopédica por metástase óssea, serão considerados apenas os dados da primeira cirurgia realizada. Os outros procedimentos foram excluídos do estudo.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA. Para a descrição de variáveis quantitativas foram apresentados média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e intervalo interquartil (IIQ). Variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e percentual. Para a análise de fatores associados à ocorrência de complicação pós-operatória foram ajustados modelos de Regressão Logística. O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável e a medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os pontos de corte para NLR e PLR foram determinados usando o programa computacional *Cutoff Finder*,²³ encontrando os valores de corte que levariam aos resultados dos testes de Log-rank mais significativos. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Foram avaliados 160 prontuários entre os anos de 2010 e 2019. Destes, 16 foram excluídos do estudo devido à falta de dados no prontuário ou perda de seguimento, 02 pacientes com ausência de confirmação de metástase no exame anatomopatológico e 01 paciente com cirurgia realizada em outro serviço. Nesse período foram realizados 154 procedimentos cirúrgicos. Doze pacientes apresentaram múltiplas metástases e foram submetidos a mais de uma cirurgia. Para fins de análise de sobrevida, para esses pacientes foram consideradas apenas a primeira cirurgia, totalizando assim, 141 procedimentos cirúrgicos no período.

A média de idade dos pacientes foi de 61,5 anos (25-89) e a sobrevida média foi de 13,2 meses. Os parâmetros laboratoriais médios da amostra ficaram dentro da normalidade, conforme os valores de referência para o hemograma normal.²⁴ O NLR foi de 5,3 (0,2-30,7) e o PLR de 199,7 (32,1-676,7). (Tabela 1)

TABELA 1 - Variáveis epidemiológicas quantitativas.

Variável	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Intervalo interquartil
Idade (anos)	141	61,5	12	62	25	89	54 - 69
Sobrevida (meses)	141	13,2	18,8	5	0	99,6	1,9 - 16,9
Neutrófilos	141	6451	3094	5762	137	19272	4276 - 8398
Linfócitos	141	1542	779	1315	301	4518	999 - 1958
Leucócitos	141	8657	3486	8100	980	21900	6340 - 10800
Plaquetas	141	252579	104642	241000	63000	596000	174000 - 308000
NLR (neutrófilos/linfócitos)	141	5,3	4,5	4,2	0,2	30,7	2,7 - 6,3
PLR (plaquetas/linfócitos)	141	199,7	118,8	171,6	32,1	676,7	114,9 - 248

Fonte: O Autor (2023).

Em relação ao gênero, 64,5% dos pacientes eram do sexo feminino. O fêmur foi o osso mais acometido (n=112), seguido pelo úmero (n=21). Em relação a cirurgia, 67% dos pacientes foram submetidos ressecção do tumor e substituição por endoprótese de quadril e 7,1% por endoprótese de ombro. A maioria dos pacientes, 80,1%, tinha múltiplas metástases ósseas e 51,1% tinham a presença de outras metástases viscerais. Cinco pacientes foram submetidos a radioterapia prévia e 22% eram diabéticos. (Tabela 2)

TABELA 2 - Variáveis epidemiológicas categóricas.

Variável	Classificação	N	%
Gênero	Feminino	91	64,50%
	Masculino	50	35,50%
Anatomia	Fêmur diafisário	3	2,10%
	Fêmur distal	10	7,10%
	Fêmur proximal	99	70,20%
	Rádio	2	1,40%
	Tíbia diafisária	1	0,70%
	Tíbia proximal	5	3,50%
	Úmero diafisário	8	5,70%
	Úmero distal	2	1,40%
	Úmero proximal	11	7,80%
Cirurgia	Endoprótese de quadril	95	67,40%
	Endoprótese de joelho	15	10,60%
	Endoprótese de ombro	10	7,10%
	Fixação de fratura	6	4,30%
	Ressecção artroplástica	4	2,80%
	Endoprótese diafisária-fêmur	3	2,10%
	Endoprótese de cotovelo	2	1,40%
	Amputacao	1	0,70%
	Desarticulação	1	0,70%
	Endo fêmur total	1	0,70%
	Endoprótese diafisária - úmero	1	0,70%
	Ressecção do rádio proximal	1	0,70%
	Ressecção intralesional	1	0,70%
Presença de outras metástases viscerais	Não	72	51,10%
	Sim	69	48,90%
Presença de outras metástases ósseas	Não	28	19,90%
	Sim	113	80,10%
Diabetes	Não	110	78,00%
	Sim	31	22,00%
Radioterapia prévia	Não	136	96,50%
	Sim	5	3,50%

Fonte: O Autor (2023).

A distribuição e a categorização do tumor primário estão apresentadas na Tabela 3. No gênero feminino, o sítio primário mais comum foi mama com 62,6% (n=57), seguido por pulmão com 9,8% (n=9). No masculino, o tumor primário mais comum foi próstata com 38% (n=19), seguido por pulmão com 18% (n=9).

TABELA 3 - Gênero e diagnóstico primário.

Diagnóstico primário	Gênero				Geral	
	Feminino		Masculino			
	n	%	n	%	n	%
Mama	57	62,60%			57	40,40%
Próstata			19	38,00%	19	13,50%
Pulmão e anexos	9	9,8	9	18,00%	18	12,70%
Rim	5	5,50%	9	18,00%	14	9,90%
Primário desconhecido	7	7,70%	1	2,00%	8	5,70%
Cólon	1	1,10%	2	4,00%	3	2,10%
Endométrio	3	3,30%			3	2,10%
Gástrico	2	2,20%	1	2,00%	3	2,10%
Bexiga	2	2,20%			2	1,40%
Esôfago			2	4,00%	2	1,40%
Pele			2	4,00%	2	1,40%
Faringe			1	2,00%	1	0,70%
Gastrointestinal	1	1,10%			1	0,70%
Hemangiopericitoma intracraniano	1	1,10%			1	0,70%
Hepático			1	2,00%	1	0,70%
Laringe			1	2,00%	1	0,70%
Melanoma	1	1,10%			1	0,70%
Orofaringe			1	2,00%	1	0,70%
Pâncreas	1	1,10%			1	0,70%
Tireoide			1	2,00%	1	0,70%
Útero e anexos	1	1,10%			1	0,70%
Total	91	100%	50	100%	141	100%

Fonte: O Autor (2023).

4.2 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Conforme descrito na Tabela 4, o tempo médio para a ocorrência de complicações pós-operatórias foi de 27,9 dias (0-140). A taxa de complicações pós cirúrgicas foi de 31,2% (n=44). De acordo com a Tabela 5, as complicações pós-operatórias mais comuns foram a pneumonia (n= 10) e a infecção de ferida operatória (n=5). Quatro pacientes apresentaram infecção profunda, sendo dois associados a luxação da prótese. Todos foram submetidos a limpeza e desbridamento cirúrgico e dois pacientes foram submetidos a uma nova cirurgia para troca do implante.

TABELA 4 - Tempo até a ocorrência de complicação pós-operatória

Variável	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Intervalo interquartil
Tempo até a complicação pós-operatória (dias)	44	27,9	31,7	15	0	140	3 - 42

Fonte: O Autor (2023).

TABELA 5 - Incidência de complicações pós-operatórias

Variável	Classificação	n	%
Complicações pós-operatórias	Não	97	68,8%
	Sim	44	31,2%
Quais complicações pós-operatórias (n=44)	Pneumonia	10	22,7%
	Infecção de ferida operatória	5	11,3%
	Hemorragia de TGI	4	9,1%
	Infecção de prótese	4	9,1%
	Luxação de prótese	4	9,1%
	Oclusão arterial aguda de mi	2	4,5%
	Sangramento de ferida operatória	2	4,5%
	TEP	2	4,5%
	Choque hemodinâmico	2	4,5%
	Recidiva local	2	4,5%
	Hipercalcemia	2	4,5%
	Deiscência com exposição de material	1	2,3%
	ITU	1	2,3%
	SIRS	1	2,3%
TVP	1	2,3%	

Fonte: O Autor (2023).

4.3 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES E A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre a variável e a probabilidade de ocorrência de complicação pós-operatória, versus a hipótese alternativa de que há associação.

Na Tabela 6 são apresentadas estatísticas descritivas de acordo com a ocorrência complicação pós-operatória, os valores de p dos testes estatísticos e os valores estimados de *odds ratio* (OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Para variáveis categóricas os percentuais foram calculados em relação aos totais nas linhas ("Total"), ou seja, a soma dos percentuais em cada linha é igual a 100%.

TABELA 6 - Fatores demográficos e clínicos versus complicações pós-operatórias.

Variável	Classificação	Total	Complicação pós-operatória		p*	OR (IC95%)
			Não	Sim		
Idade (anos)	[média ± DP]	141	60,7 ± 12,5	63,3 ± 10,9	0,238	1,02 (0,99 - 1,05)
Gênero	Masculino	50	39 (78,0%)	11 (22,0%)	0,083	2,02 (0,91 - 4,46)
	Feminino	91	58 (63,7%)	33 (36,3%)		
Presença de outras metástases viscerais	Não	72	46 (63,9%)	26 (36,1%)	0,201	1,60 (0,78 - 3,29)
	Sim	69	51 (73,9%)	18 (26,1%)		
Presença de outras metástases ósseas	Não	28	19 (67,9%)	9 (32,1%)	0,905	1,06 (0,44 - 2,57)
	Sim	113	78 (69%)	35 (31,0%)		
Diabetes	Não	110	76 (69,1%)	34 (30,9%)	0,886	0,94 (0,40 - 2,21)
	Sim	31	21 (67,7%)	10 (32,3%)		
Radioterapia prévia	Não	136	94 (69,1%)	42 (30,9%)	0,668	0,67 (0,11 - 4,16)
	Sim	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)		
Neutrófilos (a cada 100)	Mediana (IIQ)	141	5550 (3760 - 7900)	6941 (4933 - 8689)	0,040	1,01 (1,001 - 1,02)
Linfócitos (a cada 100)	Mediana (IIQ)	141	1280 (974 - 1940)	1361 (1058 - 2005)	0,925	1,00 (0,96 - 1,05)
Leucócitos (a cada 100)	[média ± dp]	141	8280 ± 3246	9487 ± 3876	0,062	1,01 (1,00 - 1,02)
Plaquetas (a cada 10.000)	Mediana (IIQ)	141	237000 (181000 - 304000)	243500 (154000 - 310000)	0,797	1,00 (0,96 - 1,03)
HB	[média ± dp]	141	11,9 ± 2,0	11,3 ± 1,8	0,145	0,87 (0,72 - 1,05)
NLR (neutrófilos/linfócitos)	Mediana (IIQ)	141	4,1 (2,5 - 5,8)	4,5 (3,2 - 6,9)	0,534	1,03 (0,95 - 1,11)
PLR (plaquetas/linfócitos)	Mediana (IIQ)	141	167 (116 - 269)	177 (105 - 242)	0,534	0,999 (0,996 - 1,002)

Fonte: O Autor (2023).

Legenda: DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

Nota: Resultados descritos por média ± desvio padrão ou por mediana (intervalo interquartil) (variáveis quantitativas); frequência (percentual) (variáveis categóricas).

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$.

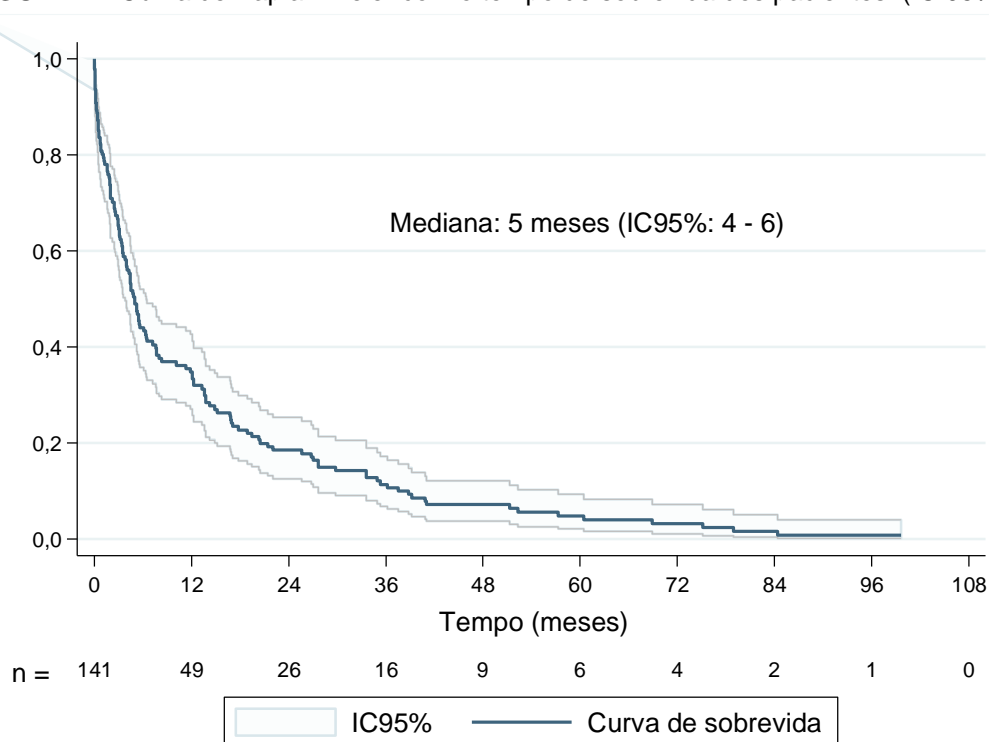
O gênero e a idade não foram considerados como fator de risco para complicações pós-operatórias. Não foi encontrada correlação entre os valores de hemoglobina (HB), diabetes e radioterapia prévia com as complicações. A presença de outras metástases, visceral ou óssea, não tiveram correlação com a ocorrência de complicações. Para neutrófilos isoladamente, foi encontrada a associação significativa desta variável com a probabilidade de ter complicação pós-operatória ($p=0,040$). A cada 100 unidades a mais de neutrófilos há um aumento de 1% na chance de ter complicação pós-operatória. O NLR e PLR não foram um fator de risco para complicação pós-operatória.

4.4 ÓBITO

4.4.1 Análise Descritiva do Tempo de Sobrevida

Na Figura1 é apresentada a curva de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida dos pacientes, a mediana do tempo de sobrevida e intervalo de confiança de 95% para a mediana (IC95%). A mediana de sobrevida foi de cinco meses e a sobrevida em um ano foi de 34,7% (n=49).

FIGURA 1 - Curva de Kaplan-Meier com o tempo de sobrevida dos pacientes. (IC 95%)



4.4.2 Definição de Pontos de Corte para NLR e PLR Associados ao Tempo de Sobrevida

Os pontos de corte para NLR e PLR foram determinados usando o programa computacional *Cutoff Finder*, encontrando os valores de corte que levariam aos resultados dos testes de Log-rank mais significativos. Para NLR o ponto de corte indicado foi igual a 2 e para PLR foi igual a 209.

Na Tabela 7 e na Figura 2 são apresentadas as taxas de sobrevida e as curvas de Kaplan-Meier considerando-se o ponto de corte igual a 2 para NLR.

Para NLR testou-se a hipótese nula de que as curvas de sobrevida são iguais para casos com $NLR < 2$ e casos com $NLR \geq 2$, versus a hipótese alternativa de que as curvas são diferentes. Comparativamente, a partir do 3º mês de pós-operatório, a sobrevida dos pacientes com $NLR \geq 2$ ($p < 0.001$) diminui de 92,3% para 62,5% e com 12 meses cai de 61,5% para 31,3%. (Tabela 8).

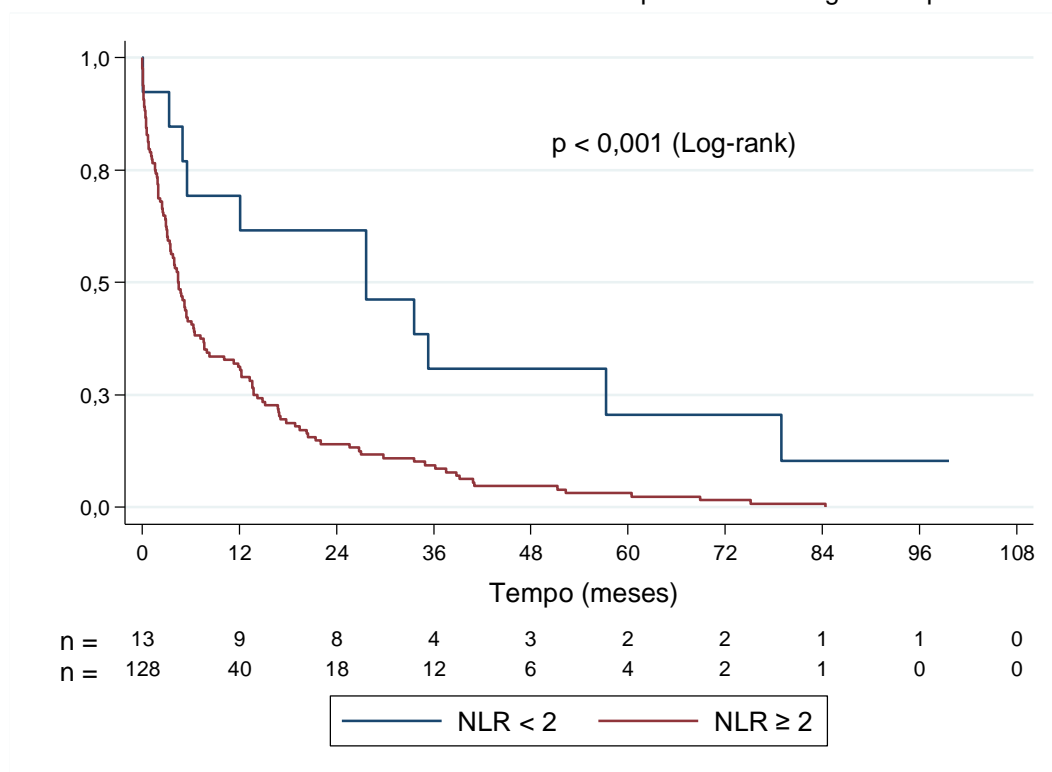
TABELA 7 - Taxa de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 2 para o NLR.

Variável	Classificação	Total	Óbito				p*
			Não		Sim		
			n	%	n	%	
NLR	< 2	13	2	15,4%	11	84,6%	<0,001
	≥ 2	128	0	0%	128	100%	

Fonte: O Autor (2023).

Nota: *Teste de Log-rank, $p < 0,05$

FIGURA 2 - Curva de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 2 para o NLR.



Fonte: O Autor (2023).

TABELA 8 - Percentuais de sobrevida estimados por Kaplan-Meier para NLR < 2 e NLR ≥ 2.

Tempo	% de sobrevida	
	NLR < 2	NLR ≥ 2
0 = cirurgia	100%	100%
1 mês	92,3%	92,2%
3 meses	92,3%	62,5%
6 meses	69,2%	41,4%
12 meses	61,5%	31,3%

Fonte: O Autor (2023).

Para PLR testou-se a hipótese nula de que as curvas de sobrevida são iguais para casos com NLR < 209 e casos com PLR ≥ 209, versus a hipótese alternativa de que as curvas são diferentes. Semelhante ao encontrado no NLR, os pacientes com PLR ≥ 209 ($p < 0.001$) apresentam uma sobrevida menor, com a diminuição na taxa de sobrevida, variando de 69% para 59,3% no 3º mês e de 40,2% para 25,9% com um ano de pós-operatório.

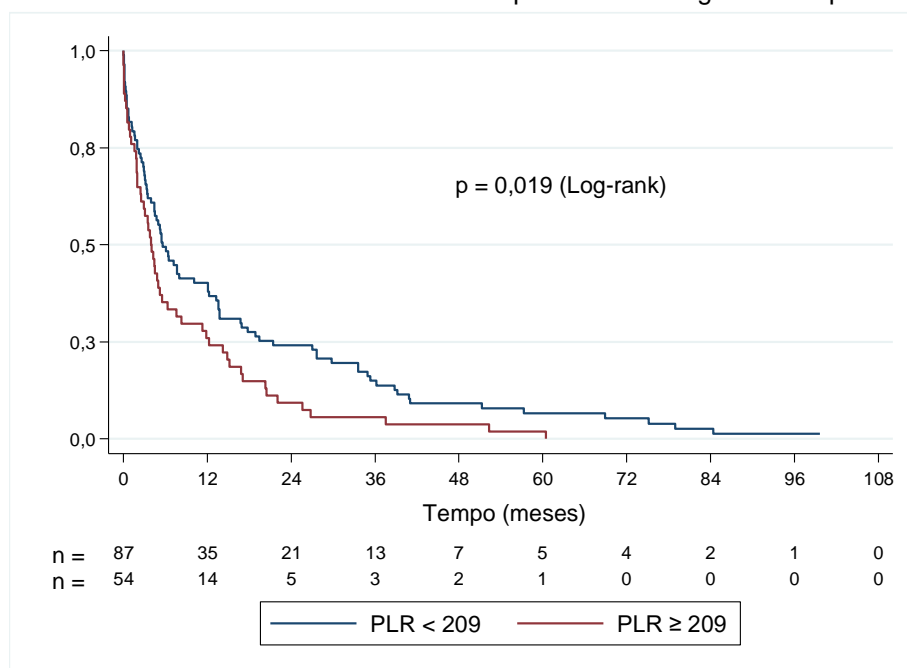
Na Tabela 19 e na Figura 3 são apresentados os resultados e as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier considerando-se o ponto de corte igual a 209 para o PLR.

TABELA 9 - Taxa de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 209 para o PLR.

Variável	Classificação	Total	Óbito				p*
			Não		Sim		
			n	%	n	%	
PLR	< 209	87	2	2,3%	85	97,7%	0,019
	≥ 209	54	0	0%	54	100%	

Fonte: O Autor (2023).

Nota: *Teste de Log-rank, $p < 0,05$

FIGURA 3 - Curva de sobrevida considerando o ponto de corte igual a 209 para o PLR.

Fonte: O Autor (2023).

TABELA 10 - Percentuais de sobrevida estimados por Kaplan-Meier para PLR < 209 e PLR ≥ 209.

Tempo	% de sobrevida	
	PLR < 209	PLR ≥ 209
0 = cirurgia	100%	100%
1 mês	81,6%	79,6%
3 meses	69,0%	59,3%
6 meses	49,4%	35,2%
12 meses	40,2%	25,9%

Fonte: O Autor (2023).

5 DISCUSSÃO

Globalmente, mais de 18 milhões de casos de câncer são registrados a cada ano²⁵ e, com a evolução da tecnologia e do tratamento oncológico, há um aumento global na sobrevida dos pacientes. Paralelamente, o aumento no número de pacientes com MO é uma tendência preocupante. Estima-se que, em 2008, nos Estados Unidos, a prevalência de MO chegou a 280.000 pacientes acometidos e as neoplasias de mama, próstata e pulmão foram responsáveis por 68% desses casos.²⁶

O presente estudo é composto por 141 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para MO. A média de idade foi de 61,5 anos (25-89), com predominância do sexo feminino, 64,5% (n=91). Um estudo nacional, mostrou o acometimento preponderante em mulheres acima da quarta década de vida.³ Em outra publicação, foram analisadas duas amostras populacionais e ambas apresentaram maior prevalência de pacientes do sexo feminino.²⁶

Hernandez¹⁵ realizaram um estudo epidemiológico que avaliou 382.733 pacientes com tumores sólidos primários. A incidência de MO foi de 6,9% (n= 26.250). A média de idade foi de 64 anos e os tumores mais prevalentes foram de mama, próstata e pulmão. Os pacientes com câncer de próstata eram os mais suscetíveis para a ocorrência de MO, seguidos pelos pacientes com câncer de pulmão e mama.²⁷ Em outro estudo, 85.296 pacientes com MO foram avaliados e a prevalência foi de 64,2% nos tumores de mama, 59,89% no câncer de próstata, 52,85% no carcinoma nasofaringe, 35,82% no câncer de pulmão e 35,10% no câncer renal.¹⁶ Semelhante a literatura, a nossa pesquisa indicou que as MO originadas dos tumores de mama, próstata e pulmão são as mais comuns e representam 66% das doenças metastáticas nos ossos.

De acordo com a literatura, mais de 80% das MOs estão localizadas no esqueleto axial. As vértebras, as costelas e os quadris são os sítios ósseos mais afetados pelos eventos relacionados ao esqueleto.²⁸ Em relação ao esqueleto apendicular, as ocorrências são mais frequentes na parte proximal dos membros. Metástases abaixo do joelho e do cotovelo são raras e estão, frequentemente, associadas a neoplasias pulmonares, renais e da tireóide.¹³ Park et al. (2007)²⁹, avaliaram 171 pacientes com MO, destes, 58 apresentaram lesões no esqueleto apendicular; 42 pacientes com lesões no fêmur, 73,8% no

fêmur proximal, 12 no úmero, 58,3% na região proximal, e quatro pacientes com lesão na tíbia proximal.²⁹ Nesta análise, a localização das MO seguiu o padrão da literatura. O osso mais acometido foi o fêmur com 112 casos, 88% (n=99) na região proximal, seguido pelo úmero com 21 casos, 52% (n= 11) na região proximal. Apenas três casos de metástases de extremidades, duas no rádio e uma na diáfise da tíbia. Esse padrão de disseminação metastática para os ossos reflete a distribuição anatômica da medula óssea vermelha, um tecido altamente vascularizado, contendo células-tronco hematopoiéticas e um microambiente ativo que facilita a implantação de células tumorais e promove o crescimento celular.²⁵

De acordo com as diretrizes da Associação Ortopédica Britânica, os pacientes com MO devem passar por um único procedimento que permita o suporte total de peso precoce e dure a expectativa de vida prevista para o paciente.^{29,30} Em pacientes com expectativa de vida curta, é fundamental equilibrar os benefícios com a morbidade causada pela cirurgia. De forma simplificada, dois marcos temporais, sobrevida de 90 dias (intermediário) e um ano (longo prazo), foram propostos para a tomada de decisão de tratamento em pacientes com metástases em ossos longos. Pacientes com expectativa de vida inferior a três meses podem ser tratados de forma não cirúrgica e, alternativamente, técnicas cirúrgicas menos invasivas podem ser consideradas, como fixação com hastes, fios percutâneos ou até mesmo fixadores externos. Pacientes com uma expectativa de vida mais longa podem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos, como a ressecção tumoral e reconstrução duradoura do membro com endopróteses, visando melhorar o controle tumoral local e a funcionalidade do membro acometido.^{7,21}

No presente estudo, 88% dos pacientes (n=124) foram submetidos a reconstrução óssea com endoprótese. Foram realizadas 95 artroplastias não convencionais de quadril, 15 de joelho e 10 de ombro. As taxas de complicações pós-operatórias foram de 31,2% (n=44). Destes, 68% (n=30) apresentaram complicações clínicas, sendo a pneumonia a complicação clínica mais frequente com 10 pacientes acometidos. Em relação as complicações cirúrgicas, a incidência foi de 10% (n=14). A complicação cirúrgica mais comum foi a infecção superficial da ferida operatória (n=5), que foi tratada clinicamente com antibioticoterapia oral. Quatro pacientes apresentaram infecção da prótese, um

deles associado a luxação e outro associado a deiscência da ferida operatória e luxação da prótese. Nestes casos de infecção profunda, foi necessária limpeza e desbridamento cirúrgico, e dois casos apresentaram falha no implante, exigindo a troca da endoprótese.

Em um trabalho nacional de Teixeira et al. (2009)², avaliaram retrospectivamente 64 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases ósseas e foram analisadas as complicações ocorridas no perioperatório e no pós-operatório precoce. Dos 64 pacientes avaliados, 17 (26,6%) apresentaram alguma complicação precoce no tratamento. As complicações cirúrgicas foram observadas em dez (15,6%) dos pacientes, as complicações clínicas em quatro (6,3%) e três casos apresentaram tanto complicações clínicas quanto cirúrgicas.² Park et al. (2007)²⁹, apresentaram 8,6% de infecções superficiais de pele, em 58 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com endopróteses e 12,6% de luxações em 31 pacientes submetidos a endoprótese de fêmur proximal (quadril). Não houve falhas de implante.²⁹

Devido ao prognóstico e à condição clínica frágil da maioria dos pacientes com doença óssea metastática, as complicações pós-operatórias e o longo período de reabilitação devem ser minimizados e considerados durante a tomada de decisão cirúrgica. Cerca de 60% dos pacientes submetidos a cirurgia para MO apresentam outras comorbidades clínicas, especialmente distúrbios cardiovasculares, respiratórios e metabólicos.⁹ Bindels²⁰ encontraram que os seguintes fatores estavam associados a complicações pós-operatórias precoces: tumores de crescimento rápido,²⁵ presença de múltiplas metástases ósseas, fratura patológica, cirurgia nos membros inferiores, hipoalbuminemia, hiponatremia e leucocitose.²⁰ Nesta pesquisa, foi avaliada a presença de diabetes e radioterapia prévia como fatores de risco para complicações cirúrgicas; no entanto, não houve associação positiva com as complicações pós-operatórias.

A anemia tem uma influência adversa na sobrevida de pacientes com câncer, independentemente do tipo de tumor primário.³¹ Apesar disso, este estudo não houve uma associação positiva entre os níveis de HB e as complicações pós-operatórias. Em relação a contagem de leucócitos, a leucocitose é associada com infecções ou processos inflamatórios. Não foi

correlacionado o número absoluto de leucócitos com as complicações. Entretanto, identificou-se uma associação positiva entre o aumento dos neutrófilos e o risco de complicação pós-operatória. A cada 100 unidades a mais de neutrófilos há um aumento de 1% na chance de ter complicação pós-operatória.

Em alguns tipos de tumores, as condições inflamatórias existem antes da malignização; enquanto em outros tipos, o desenvolvimento tumoral induz a resposta inflamatória, que por sua vez, acarreta mais crescimento e proliferação tumoral. O papel dos neutrófilos permanece um assunto controverso. Por um lado, os neutrófilos desempenham um papel crucial na resposta imune, ao reconhecer e matar microrganismos invasores através de mecanismos citotóxicos. Por outro lado, acredita-se que eles inibem a resposta imune ao suprimir células imunológicas citolíticas, como os linfócitos, e promovem o crescimento tumoral ao liberar fatores promotores de crescimento. Outra característica do microambiente tumoral é a presença de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Nesse contexto, as plaquetas parecem contribuir com o processo de malignização com a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas e promovendo a angiogênese tumoral.^{12,18}

O aumento do NLR e do PLR são descritos na literatura como indicadores de pior prognóstico em vários tipos câncer.^{12,18,32,33} O NLR e PLR podem ser medidos no sangue periférico e podem ser um biomarcador fácil e econômico para a sobrevida em pacientes com MO. Um NLR elevado pode significar um aumento de neutrófilos, associado a diminuição de linfócitos, ou ambos. Neste estudo, não foi verificada a associação positiva entre o NLR e o PLR com as taxas de complicações pós-operatórias. Contudo, em relação a sobrevida, houve uma forte correlação entre o aumento do NLR e do PLR e a diminuição na sobrevida dos pacientes, a partir do 3º mês de pós-operatório.

A taxa de sobrevida global em um ano foi de 34,7% (n=49) e a mediana da sobrevida foi de cinco meses. Nos pacientes com $NLR \geq 2$ ($p < 0.001$), a sobrevida diminuiu de 92,3% para 62,5% em três meses, de 69,2% para 41,4% em seis meses e de 61,5% para 31,3% em 12 meses de pós-operatório. Embora os mecanismos complexos entre o câncer e os fatores inflamatórios circulantes ainda precisem ser desvendados, numerosos estudos têm mostrado que o NLR elevado está associado a uma sobrevida adversa em vários tipos de câncer,

como a neoplasia gástrica, colorretal, pulmonar, mama, endométrio e mieloma múltiplo⁽¹²⁾. Uma meta-análise de 40.559 pacientes com tumores sólidos malignos descobriu que um NLR elevado, acima de 4, estava associado a uma pior sobrevida global.¹⁸

Wang et al. (2019)⁶, selecionaram aleatoriamente 497 pacientes diagnosticados com MO de diferentes tipos de carcinoma, dos quais 225 foram tratados cirurgicamente, e determinaram as implicações prognósticas do NLR em pacientes com MO. Eles dicotomizaram o NLR em grupos de $\leq 3,0$ e $> 3,0$. Os autores descobriram que um NLR alto estava associado a um prognóstico ruim, especialmente nos pacientes cirúrgicos.³⁴

O valor prognóstico do PLR tem sido objeto de estudo nos últimos anos. No entanto, os mecanismos subjacentes à associação entre um PLR elevado e um mau prognóstico em pacientes oncológicos permanecem desconhecidos. Uma meta-análise de 12.754 pacientes e 20 estudos sobre o PLR em tumores sólidos, abrangendo diversos tipos de câncer e estágios da doença, revelou que os valores de corte para o PLR variavam de 150 a 300. Foi observada uma associação significativa entre PLR elevado e uma menor sobrevida global. Além disso, essa associação foi mais pronunciada em pacientes com doença metastática do que naqueles com doença em estágio inicial.⁸

No presente estudo, os pacientes com $PLR \geq 209$ apresentaram uma sobrevida menor a partir do 3º mês de pós-operatório. A diminuição da taxa de sobrevida foi de 69% para 59,3% no 3º mês, de 49,4% para 35,2% no 6º mês e de 40,2% para 25,9% com um ano de pós-operatório. Em outro trabalho, foi identificado que o PLR é um fator prognóstico independente em pacientes com MO. O valor de corte para o PLR foi de 408, superando os valores descritos em outros estudos.³²

O uso de diferentes cortes para o NLR e para o PLR são alvos de debate. O estágio avançado da doença, que implica um maior nível de inflamação, pode resultar em um NLR ou PLR mais elevado, indicando que o ponto de corte para uma distinção no prognóstico pode ser maior. Além disso, o valor prognóstico do NLR e do PLR, assim como os respectivos valores de corte ideais, podem variar entre diferentes tipos de tumores. Isso sinaliza que análises específicas para cada tipo de tumor podem ser necessárias.

É importante reconhecer que este estudo possui diversas limitações. Foi utilizada uma abordagem estatística para definir o valor de corte ideal para o NLR e para o PLR. Este é um método fundamentado em dados, não em hipóteses. Devido à natureza retrospectiva, não foram estabelecidos critérios uniformes para a determinação do tratamento ou da cirurgia realizada. Pacientes que não receberam intervenção cirúrgica, os portadores de MO no esqueleto axial e aqueles com Mieloma Múltiplo foram excluídos do estudo. Portanto, nossas conclusões podem ser aplicáveis somente aos pacientes que apresentam MO em ossos longos e que são candidatos à cirurgia.

Fatores como idade, gênero, raça, tratamento quimioterápico, uso de antibióticos, transfusões sanguíneas, tabagismo, infecções e outras condições coexistentes podem afetar as contagens de neutrófilos, linfócitos ou plaquetas. No entanto, uma vez que os mecanismos precisos do valor prognóstico do NLR e PLR ainda não estão completamente elucidados, acreditamos que as contagens pré-tratamento refletem a resposta imunológica e inflamatória dos pacientes naquele momento específico, sem necessidade de identificar exatamente quais fatores individuais os influenciaram.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Atualmente a decisão cirúrgica em pacientes com MO fica restrita a escalas de avaliação clínica subjetivas, como o índice de Karnofsky e o escore de *performance status* (PS). O escore de Mirels avalia as características das lesões ósseas, indicando uma abordagem cirúrgica profilática com base no risco de fratura patológica.

Até o momento, não existem escores que auxiliem o cirurgião na tomada de decisão sobre qual abordagem terapêutica utilizar em pacientes metastáticos. Estudos futuros que correlacionem os biomarcadores inflamatórios, como o NLR e o PLR, com as taxas de complicações e sobrevida, associados aos escores de PS ou Karnofsky, podem ajudar a definir o tratamento mais adequado para os pacientes com metástases ósseas.

7 CONCLUSÃO

Os tumores de mama em pacientes do sexo feminino e de próstata em pacientes do sexo masculino foram os mais prevalentes. A média de idade foi de 61,5 anos, com o fêmur proximal sendo local mais comumente afetado. A cirurgia mais realizada foi a ressecção tumoral seguida de reconstrução com endoprótese e a taxa de complicação cirúrgica foi de 10%.

A sobrevida média em um ano foi de 34,7%. Tanto o NLR quanto o PLR estão associados com uma menor sobrevida em pacientes com MO submetidos ao tratamento cirúrgico, especialmente após 3 meses de pós-operatório.

REFERÊNCIAS

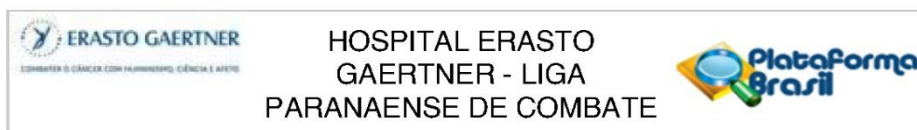
1. Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde. Números de câncer. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Teixeira LEM, Miranda RH, Ghedini DF, Aguilár RB, Novais ENN, Silva GM de A, et al. Complicações precoces no tratamento ortopédico das metástases ósseas. *Rev Bras Ortop.* 2009;44(6):519-23. Doi: 10.1590/S0102-36162009000600011
3. Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT, Lopes AC de S, Rezende JFN, Fiod NJ. Metástase óssea: Revisão da Literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2005;51(1):43-7. Doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n1.1996
4. Macedo F, Ladeira K, Pinho K, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. 2017;11(1):321. Doi: 10.4081/oncol.2017.321
5. Kimura T. Multidisciplinary Approach for Bone Metastasis: A Review. 2018;10(6):156. Doi: 10.3390/cancers10060156
6. Zhou X, Sun X, Zhao W, Fang X, Wang X. Prognostic significance of peripheral blood absolute lymphocyte count and derived neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4243-54. Doi: 10.2147/CMAR.S193397
7. Tseng TE, Lee CC, Yen HK, Groot OQ, Hou CH, Lin SY, et al. International Validation of the SORG Machine-learning Algorithm for Predicting the Survival of Patients with Extremity Metastases Undergoing Surgical Treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2022;480(2):367-78. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001969
8. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1204-12. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
9. Bibbo C, Patel DV, Benevenia J. Perioperative considerations in patients with metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am.* 2000;31(4):577-95. Doi: 10.1016/s0030-5898(05)70177-2
10. Gallaway KE, Ahn J, Callan AK. Thirty-day Outcomes After Surgery for

- Metastatic Bone Disease of the Extremities: An Analysis of the NSQIP Database. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(22):e1014-9. Doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00718
11. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99. Doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
 12. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ open.* 2015;5(4):e006404. Doi: 10.1136/bmjopen-2014-006404
 13. Moura M. Treatment of Metastasis in the Appendicular Skeleton. *Rev. bras. Ortop.* 2022;57(2):200-6. Doi: 10.1055/s-0041-1729597
 14. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Metástases ósseas. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1).
 15. Liede A, Jerzak KJ, Hernandez RK, Wade SW, Sun P, Narod SA. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada. *Treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(3):587-95. Doi: 10.1007/s10549-016-3782-3
 16. Zhang J, Cai D, Hong S. Prevalence and prognosis of bone metastases in common solid cancers at initial diagnosis: a population-based study. *BMJ open.* 2023;13(10):e060737. Doi: 0.1136/bmjopen-2022-069908
 17. Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. 2016;529(7586):298-306. Doi: 10.1038/nature17038
 18. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124. Doi: 10.1093/jnci/dju124
 19. Katagiri H, Okada R, Takagi T, Takahashi M, Murata H, Harada H, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Câncer Med.* 2014;3(5):1359-67. Doi: 10.1002/cam4.292
 20. Bindels BJJ, Thio QCBS, Raskin KA, Ferrone ML, Calderón SAL, Schwab JH, et al. Thirty-day Postoperative Complications After Surgery For Metastatic Long Bone Disease Are Associated With Higher Mortality at 1 Year. *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(2):306-18. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001036
 21. Forsberg JA, Eberhard J, Bolan PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating

- survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network. *PLoS One*. 2011;6(5):e19956. Doi: 10.1371/journal.pone.0019956
22. Mirels H. Metastatic Disease in Long Bones. A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures. *Classe Pap Ortop*. 2014;479-80. Doi: 10.1007/978-1-4471-5451-8_123
 23. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy b, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One*. 2012;7(12):e51862. Doi: 10.1371/journal.pone.0051862
 24. de Sá ACMGN, Bacal NS, Gomes CS, da Silva TMR, Gonçalves RPF, Malta DC. Blood count reference intervals for the Brazilian adult population: National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2023;26(Supl 1):4-11. Doi: 10.1590/1980-549720230004.supl.1
 25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Câncer J Clin*. 2018;68(6):394-424. Doi: 10.3322/caac.21492
 26. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clínica Epidemiol*. 2012;4:87-93. Doi: 10.2147/CLEP.S28339
 27. Hernández RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *Câncer BMC*. 2018;18:1-11. Doi: 10.1186/s12885-017-3922-0
 28. Turpin A, Duterque-Coquillaud M, Vieillard MH. Bone Metastasis: Current State of Play. *Transl Oncol*. 2020;13(2):308-20. Doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012
 29. Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, Aston WJS, Pollock RC, Skinner Já, et al. The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases. *Sarcoma*. 2007;2007:62151. Doi: 10.1155/2007/62151
 30. Este P, Ortopédico B, Sociedade O. Metastatic Bone Disease: A Guide to Good Practice.. *Med Oncol*. 2014;1-25.
 31. Watine J, Bouarioua N. Anemia as an independent prognostic factor for

- survival in patients with câncer. *Câncer*. 2002;94(10):2793-6. Doi: 10.1002/cncr.10523
32. Thio QCBS, Goudriaan WA, Janssen SJ, Pereira NRP, Sciubba DM, Rosovsky RP, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with bone metastases. *Br J Câncer*. 2018;119(6):737-43. Doi: 10.1038/s41416-018-0231-6
33. Yin X, Xiao Y, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2830. Doi: 10.1097/MD.0000000000002544
34. Whang S, Zhang Z, Fang F, Gao X, Sun W, Liu H. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncol Lett*. 2011;2(4):735-40. Doi: 10.3892/ol.2011.304

ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CIRURGIA PARA METÁSTASE ÓSSEA DO ESQUELETO APENDICULAR: AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, COMPLICAÇÕES E SOBREVIDA PÓS OPERATÓRIA. UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA.

Pesquisador: Matheus Silva Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47270621.4.0000.0098

Instituição Proponente: LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.801.088

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

O câncer é considerado um problema de saúde pública. No Brasil, foram registrados aproximadamente 626 mil novos casos de câncer em 2020. A doença óssea metastática é a neoplasia maligna mais frequente do esqueleto, sendo o osso o terceiro sítio mais comum de disseminação dos adenocarcinomas, precedido apenas pelo pulmão e fígado. Localizam-se mais comumente no esqueleto axial (80%), pelve e fêmur. Cerca de 0,3% das metástases ósseas localizam-se distalmente ao cotovelo e joelho, e acometem principalmente mulheres acima da quarta década de vida. A predisposição do tecido ósseo às metástases é explicada pelo elevado fluxo sanguíneo sob baixa pressão nas áreas de medula vermelha associada ao fato de que a matriz óssea é rica em células hematopoiéticas e fatores de crescimento, tornando-a um terreno propício para implante de células tumorais. Os tumores de mama e próstata são responsáveis por, aproximadamente, 70% das metástases ósseas. A incidência relativa de metástases ósseas por tipo de tumor, em pacientes com doença metastática avançada, é: 65-75% no câncer de mama, 65-75% na próstata, 60% na tireóide, 30-40% no pulmão, 40% na bexiga, 20-25% no carcinoma de células

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas - Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.801.088

renais e 14-45% no melanoma. Os avanços nas terapias adjuvantes e neoadjuvantes, sobretudo da quimioterapia e hormonioterapia, tem melhorado a sobrevida dos pacientes com câncer e aumentado a prevalência de metástases ósseas (MO). A presença de MO é a principal causa de morbidade em pacientes com doença avançada e, portanto, o controle destas é essencial para a melhora na qualidade de vida, na dor e na manutenção da independência do paciente. O tratamento das metástases ósseas é vasto e multidisciplinar, incluindo medidas conservadoras e/ou invasivas. A cirurgia para metástase óssea busca a estabilização de fraturas iminentes ou patológicas, resultando em ganho de qualidade de vida, redução da dor, melhora da função do membro, deambulação precoce e para evitar as complicações do decúbito prolongado. Para que o paciente se beneficie com o procedimento é preciso analisar cuidadosamente o risco cirúrgico e a sua expectativa de vida. As principais ferramentas que auxiliam o cirurgião a tomar tal decisão são: escalas de status de performance oncológica, classificações anatômicas, escores para estimativa da sobrevida e o escore que define o risco de fratura patológica (MIRELS). A sobrevida pós operatória média para tratamento cirúrgico de metástase óssea varia de acordo com o tumor primário e o tipo histológico. As taxas de sobrevida pós-operatória geralmente são maiores em pacientes com metástases de mama (30 m.), rim (30 m.), e tireóide (56 m.), e menores nas metástases de carcinomas de pulmão (8 m.) e fígado (13 m.). As complicações da cirurgia para a doença metastática são decorrentes de diversos fatores de risco associados ao câncer: idade avançada, comorbidades clínicas, imunodeficiência, desnutrição, internação prolongada e irradiação local(10). Gallaway et al, observaram que 13,1% de 1154 pacientes tiveram uma ou mais complicações dentro de 30 dias da cirurgia para tratamento de MO nas extremidades. Em um estudo nacional envolvendo 64 pacientes, 26,6% dos pacientes apresentaram complicações precoces, com mortalidade de 35,2%. As pesquisas nacionais não atingiram número suficiente de casos para fornecerem informações relevantes sobre as complicações e sobrevida pós operatória da cirurgia para metástase óssea apendicular. Logo, justifica-se o presente estudo com o objetivo de conhecer o perfil epidemiológico deste grupo de pacientes, saber a incidência de complicações, além da sobrevida pós operatória real em uma instituição hospitalar de referência no tratamento oncológico no Paraná.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal: Elaborar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a cirurgia para metástase óssea apendicular.

Objetivos específicos:

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas - Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.801.088

- Elaborar o perfil epidemiológico quanto a idade, gênero, presença de comorbidades clínicas, tumor primário, localização da metástase, presença de fratura patológica, tipo de cirurgia e sobrevida pós-operatória.

Objetivos secundários:

- Identificar e classificar as complicações pós-operatórias.
- Sobrevida global dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

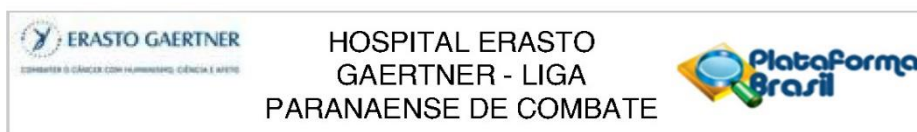
Riscos: Riscos potenciais se referem à quebra accidental do anonimato dos dados (perda de confidencialidade), ainda que a equipe de pesquisa se comprometa com a garantia da confidencialidade. Previsão de ressarcimento de gastos aos participantes da pesquisa: Este estudo não realizará nenhum exame além dos que já foram previamente realizados durante o tratamento. Não há custo adicional para a instituição e para o paciente.

Benefícios: Conhecendo a epidemiologia e a evolução da doença metastática óssea, é possível definir a abordagem cirúrgica mais adequada para um determinado grupo de pacientes, minimizando os riscos e com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e a evolução pós-operatória. Além disso, os dados obtidos neste trabalho podem servir de guia para futuros estudos na área.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional retrospectivo, longitudinal, analítico e descritivo, com o objetivo de elaborar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a cirurgia para metástase óssea apendicular, no Hospital Erasto Gaertner (HEG) no período de 01/01/2009 a 31/12/2019. As variáveis analisadas inicialmente são: idade, gênero, presença de comorbidades clínicas, tumor primário, localização da metástase, presença de fratura patológica, tipo de cirurgia e sobrevida pós-operatória. Em seguida, identificar e classificar as complicações pós-operatórias e obter a taxa de sobrevida global dos pacientes. Com este estudo, espera-se que o perfil deste grupo de pacientes seja predominantemente acima de 50 anos, maior índice de metástases ósseas decorrentes de câncer de mama em mulheres e de próstata em homens e a presença de pelo menos uma comorbidade clínica não relacionada ao tumor primário. Maior índice de complicações pós-operatórias na ocorrência de fraturas patológicas e de radioterapia prévia. Menor taxa de sobrevida em tumores de pulmão e rim, na presença de duas ou mais comorbidades clínicas e com a contagem de

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas - Complexo Hospitalar - Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.801.088

linfócitos totais menor que 800uL. A literatura nacional não possui um número suficiente de casos para fornecerem informações relevantes sobre as complicações e sobrevida pós operatória da cirurgia para metástase óssea apendicular. Conhecendo a epidemiologia e a evolução da doença metastática óssea, é possível definir a abordagem cirúrgica mais adequada para um determinado grupo de pacientes, minimizando os riscos e com o objetivo de melhorar a de qualidade de vida e a evolução pós-operatória.

O presente projeto de pesquisa detalha de modo adequado a seleção dos participantes da pesquisa. Dados de interesse quanto a coleta de dados e material estão descritos corretamente. Informações de segurança disponíveis estão devidamente apresentadas bem como as medidas para minimização dos riscos associados à pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios e considerações apresentados satisfatoriamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1751640.pdf	21/05/2021 12:06:20		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Checklist_Matheus.pdf	21/05/2021 12:04:57	ANA VALERIA RIGOLINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_Matheus.pdf	21/05/2021 12:04:43	ANA VALERIA RIGOLINO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Matheus.pdf	21/05/2021 12:02:37	ANA VALERIA RIGOLINO	Aceito
Folha de Rosto	Mathues.pdf	21/05/2021 12:02:00	ANA VALERIA RIGOLINO	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas - Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.801.088

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 23 de Junho de 2021

Assinado por:
Jeanine Marie Nardin
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas - Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br