

PEDRO REGGIANI ANZUATÉGUI

**CIRURGIA EM METÁSTASE VERTEBRAL: SOBREVIDA E COMPLICAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA. PROPOSTA DE MODELO PREDITIVO.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Munhoz da Cunha

CURITIBA

2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

A637 Anzuatégui, Pedro Reggiani  
Cirurgia em metástase vertebral: sobrevida e complicação pós-operatória. Proposta de modelo preditivo / Pedro Reggiani Anzuatégui. – Curitiba, 2017.  
61 f. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Munhoz da Cunha  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Coluna vertebral – Cirurgia. 2. Metástase neoplásica.  
3. Sobrevida. 4. Complicações pós-operatórias. 5. Classificação – Métodos. I. Cunha, Luiz Antônio Munhoz da. II. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: QZ 268



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA  
CIRÚRGICA)

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PEDRO REGGIANI ANZUATEGUI** intitulada: **CIRURGIA EM METÁSTASE VERTEBRAL: SOBREVIDA E COMPLICAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA. PROPOSTA DE MODELO PREDITOR DE RESULTADOS PRECOSES DESFAVORÁVEIS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

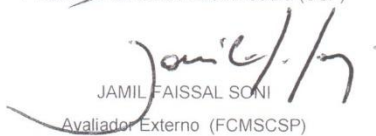
A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 19 de Dezembro de 2017.



EDILSON FORLIN

Presidente da Banca Examinadora (USP)



JAMIL FAISSAL SONI

Avaliador Externo (FCMSCSP)



JOÃO LUIZ VIEIRA DA SILVA

Avaliador Externo (UFPR)

### **Dedico este trabalho...**

Aos meus avós Theófilo e Ítala, não mais entre nós. Apesar de origem simples e rural, fizeram questão que todos os seis filhos tivessem graduação acadêmica.

A minha mãe, Maria Claudia, que tão bem me transmitiu os valores de honestidade, independência e organização, que sempre me estimulou na carreira acadêmica, que apesar das dificuldades financeiras sempre priorizou a educação de seus três filhos.

Ao meu pai, Ivan, que é minha referência em arte e criatividade. Um exemplo de desapego às formalidades da vida. Curioso na essência, está sempre disposto a aprender algo novo.

À minha esposa, Karoline, companheira incondicional. Dedicadíssima enquanto servidora, esposa, filha, mãe e irmã. Ser humano sem igual.

À minha pequena Julia, que me enche de alegria com um simples gesto e sorriso.

Ao Dr. Glauco, minha referência em cirurgia ortopédica, meu "segundo pai" em diversos aspectos. Atuou direta ou indiretamente em todas as centenas de cirurgias desta pesquisa.

À minha brilhante tia Claudete, pelo apoio e orientação que sempre me deu, nos momentos mais decisivos de minha vida, inclusive, na escolha da profissão. Grande parte do meu sucesso profissional e acadêmico tem origem, sem sombra de dúvida, de seus conselhos e de seu exemplo.

Às centenas de pacientes que participaram desta pesquisa, muitos deles *post-mortem*.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Antônio Munhoz da Cunha, pelo acompanhamento, orientação, sugestão e amizade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, na pessoa do seu coordenador Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias, pelo apoio recebido.

Ao Prof. Dr. Edmar Stieven Filho pelos valiosos ensinamentos em metodologia científica.

Ao Dr. Xavier Soler i Graells pela amizade, companheirismo e, é claro, pela transmissão do saber em cirurgia de coluna.

Aos funcionários do SAME do Hospital Erasto Gaertner, que muito contribuíram, diretamente, neste estudo.

Ao estatístico do Setor de Ciências da Saúde Ricardo R. Petterle, pelo excelente trabalho realizado.

*"Um homem que ousa  
desperdiçar uma hora do seu tempo  
não descobriu o valor da vida."*

Charles Darwin

## RESUMO

O presente trabalho tem o objetivo de avaliar os resultados cirúrgicos da metástase vertebral em relação à sobrevida e complicações, e também identificar fatores prognósticos com o intuito de desenvolver um modelo preditivo para resultados desfavoráveis. Este é um estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico e descritivo. Foram coletados dados clínicos de pacientes consecutivos submetidos à cirurgia aberta realizada no Hospital Erasto Gaertner. As variáveis analisadas foram sexo, idade, comorbidades, velocidade de progressão tumoral e contagem celular no sangue periférico. As comorbidades foram avaliadas segundo os índices de Charlson e Elixhauser. Utilizou-se o método de Rampersaud para caracterização das complicações. Mortalidade em 30 dias, em 90 dias e complicações foram os desfechos primários, enquanto que tempo médio de sobrevida, complicação específica, falha em resgatar e falha em resgatar por infecção foram os desfechos secundários. Os fatores prognósticos que se mostraram independentemente associados aos desfechos primários foram incluídos no modelo preditivo. Duzentos e cinco pacientes, com idade média de 59 anos, foram tratados cirurgicamente de metástases vertebrais entre 2002 a 2015. O tumor primário mais frequente foi de próstata (24%), seguido por mama (21%) e mieloma múltiplo (13%). O tempo médio de sobrevida foi de 502 dias. Em 30% dos casos ocorreu sobrevida acima de 12 meses. As cirurgias complicaram em 31% das vezes. A infecção de ferida operatória ocorreu em 10% dos pacientes, seguida por pneumonia (7%). As características clínicas independentemente associadas aos desfechos primários foram: ausência de tipo histológico de progressão lenta, presença de ao menos uma comorbidade e contagem total de linfócitos  $< 1000$  células/ $\mu\text{L}$ . Os pacientes foram estratificados em quatro categorias de risco (baixo, médio, alto e extremo), com base na exposição a estes fatores prognósticos. Segundo a curva ROC, este modelo explicou 72% da mortalidade em 30 dias, 73% da mortalidade em 90 dias e 70% das complicações. Comparando-se as categorias do modelo, os desfechos primários e secundários ocorreram com aumento progressivo seguindo tendência linear. Conclui-se que a maioria dos pacientes não atingiu 12 meses de sobrevida e foi alta a incidência de complicações pós-operatórias. O modelo preditivo proposto se mostrou adequado estimador de resultados precoces desfavoráveis e, por possuir características inéditas, poderia ser mais uma ferramenta para auxiliar na tomada de decisão, frente ao paciente portador de metástase vertebral.

Palavras-chave: Metástase vertebral, cirurgia, sobrevida, mortalidade, complicação, morbidade, falha em resgatar, linfócitos, comorbidades, modelo preditivo, classificação de risco.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the surgical results of vertebral metastasis regarding to survival and complications, as well as to identify prognostic factors focusing on the development of a predictor model of unfavorable results. This is a retrospective, observational, longitudinal, analytical and descriptive study. Data were collected from consecutive patients submitted to open surgery performed at the Erasto Gaertner Hospital. The variables analyzed were sex, age, comorbidities, primary tumor speed growth and peripheral blood cell counts. Comorbidities were assessed according to the Charlson and Elixhauser indexes. The Rampersaud method was used to characterize the complications. 30-day mortality, 90-day mortality and complications were the primary outcomes while mean survival time, specific complication, failure to rescue and failure to rescue by infectious disease were the secondary outcomes. The prognostic factors that were independently associated with the primary outcomes were included in the predictor model. Two hundred and five patients, mean age 59 years, were treated surgically for vertebral metastases between 2002 and 2015. The most frequent primary tumor was prostate (24%), followed by breast (21%) and multiple myeloma (13%). The mean survival time was 502 days. A minimum 12-month survival time occurred in 30% of the cases. Complications were observed in 31% of the procedures. Wound infection occurred in 10% of the patients, followed by pneumonia (7%). Clinical characteristics independently associated with the primary outcomes were: absence of slow growth primary tumor, presence of at least one comorbidity and total lymphocyte count <1000 cells/ $\mu$ L. Patients were stratified into four risk categories (low, medium, high and extreme), based on exposure to these prognostic factors. According to the ROC curve, this model explained 72% of the 30-day mortality, 73% of the 90-day mortality and 70% of the complications. Comparing model categories, the primary and secondary outcomes occurred with progressive increase following a linear trend. In conclusion, most patients did not reach 12-month survival and the incidence of postoperative complications was high. The proposed predictor model proved to be an adequate estimator of unfavorable early results and, by its novel characteristics, could be another tool to aid in decision making process regarding the patient with vertebral metastasis.

**Keywords:** Vertebral metastasis, surgery, survival, mortality, complication, morbidity, failure to rescue, lymphocytes, comorbidities, predictor model, risk classification.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 - CURVAS DE KAPLAN-MEIER PARA SOBREVIDA EM 90 DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO DE ACORDO COM OS FATORES PROGNÓSTICOS DO MODELO PREDITIVO.....	39
GRÁFICO 2 - MORBI-MORTALIDADE PRECOCE DE ACORDO COM O MODELO PREDITIVO DE RISCO CIRÚRGICO.....	40
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO DE ACORDO COM A CATEGORIA DO MODELO PREDITIVO.....	40
GRÁFICO 4 - SOBREVIDA EM UM ANO DE PÓS-OPERATÓRIO ESTRATIFICADA PELO MODELO PREDITIVO.....	41

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRÉ-OPERATÓRIAS COMO POSSÍVEIS FATORES PROGNÓSTICOS EM CIRURGIA PARA METÁSTASE VERTEBRAL.....	32
TABELA 2 - TEMPO DE SOBREVIDA E MORTALIDADE EM 30, 90 E 365 DIAS APÓS CIRURGIA PARA METÁSTASE VERTEBRAL.....	33
TABELA 3 - INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES MAIORES EM 30 DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO.....	34
TABELA 4 - ANÁLISE BIVARIADA DE CARACTERÍSTICAS PRÉ-OPERATÓRIAS COMO POSSÍVEIS FATORES PREDITIVOS DE MORBI-MORTALIDADE PRECOCE APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO EM METÁSTASE VERTEBRAL.....	35
TABELA 5 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE CARACTERÍSTICAS PRÉ-OPERATÓRIAS COMO POSSÍVEIS FATORES PREDITIVOS DE MORBI-MORTALIDADE PRECOCE APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO EM METÁSTASE VERTEBRAL.....	36
TABELA 6 - MODELO PREDITIVO PROPOSTO COMO CLASSIFICAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO.....	38

## LISTA DE SIGLAS

- DMV - Doença Metastática Vertebral
- MP - Modelo Preditivo
- ROC - *Receiver Operating Characteristic*
- OR - *Odds Ratio*
- HR - *Hazard Ratio*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	13
1.1	OBJETIVOS	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	15
2.1	INTRODUÇÃO	15
2.2	EPIDEMIOLOGIA	15
2.3	ETIOLOGIA	16
2.4	QUADRO CLÍNICO	16
2.5	TRATAMENTO E CIRURGIA	17
2.6	SOBREVIDA E MODELOS PREDITIVO	21
2.7	COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	24
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	27
3.1	DESENHO DO ESTUDO	27
3.2	POPULAÇÃO-ALVO	27
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
3.5	COLETA DOS DADOS	28
3.6	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	28
3.7	TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA E MORTALIDADE	29
3.8	COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	29
3.9	DESFECHOS	30
3.10	MODELO PREDITIVO	30
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	32
4.1	AMOSTRA	32
4.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	32
4.3	TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA E MORTALIDADE	33
4.4	COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	33
4.5	FATORES PROGNÓSTICOS	34
4.6	MODELO PREDITIVO COMO CLASSIFICAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO	37
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	42
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	47

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICE 1 - FICHA DE CAMPO .....</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICE 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>59</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cirurgia para metástase vertebral está em debate acadêmico há décadas devido, sobretudo, à alta incidência de complicações pós-operatórias, em oposição aos poucos eventos adversos da radioterapia, em especial, se considerado que a maioria dos pacientes cirúrgicos não atinge doze meses de sobrevida. (FINKELSTEIN et al., 2003; PATIL et al., 2007; RADES et al., 2010; COHEN et al., 2016)

O paciente que apresenta doença metastática vertebral (DMV) tem em média 60 anos de idade e estado de saúde fragilizado devido a comorbidades, imunodepressão e desnutrição. (WISE et al., 1999). As complicações pós-operatórias ocorrem em 17-51% dos casos e, muitas vezes, interferem negativamente na história natural da doença, até mesmo abreviando a já curta sobrevida do paciente. (FINKELSTEIN et al., 2003; JANSSEN; BAUER, 2006; PATIL et al., 2007; LAU et al., 2013; LEE et al., 2014; SCHOENFELD et al., 2015).

Há evidências dos benefícios clínicos com a descompressão direta da massa tumoral e subsequente estabilização, no que diz respeito à redução da dor, manutenção/recuperação da continência esfinteriana, assim como da capacidade de deambulação, com resultados superiores à radioterapia isolada. (PATCHELL et al., 2005; IBRAHIM et al., 2008; QUAN et al., 2011; CHOI et al., 2016).

Modelos preditivos (MP) foram desenvolvidos com o objetivo de ajudar na escolha do candidato adequado para cirurgia em DMV, no entanto, estas ferramentas apresentam limitações significativas. (SCIUBBA, 2014; TOKUHASHI et al., 2014).

As principais limitações dos atuais MPs são: a) estimar complicação pós-operatória e b) prever sobrevida além de 90 dias do procedimento. Três meses é considerado o período mínimo para se indicar esta mórbida e paliativa cirurgia. (BAUER; WEDIN, 1995; SIOUTOS et al., 1995; TOMITA et al., 2001; TOKUHASHI et al., 2005; VAN DER LINDEN et al., 2005; LEITHNER et al., 2008; GHORI et al., 2015; LEI et al., 2016; PAULINO PEREIRA et al., 2016b).

## 1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem os objetivos de:

1. Avaliar os resultados do tratamento cirúrgico em doença metastática vertebral no que tange à sobrevida e à complicação pós-operatória;
2. Desenvolver um modelo preditivo para morbi-mortalidade precoce após cirurgia em doença metastática vertebral.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 INTRODUÇÃO

A doença metastática vertebral, sobretudo o seu tratamento, é assunto amplamente debatido pela comunidade científica. Muitos autores contribuíram para o atual conhecimento desta patologia. (COHEN; ALAN; ZHOU, 2016).

Batson (1940) publicou estudo no periódico *Annals of Surgery* que é considerado referência a respeito da etiologia na metástase vertebral. Esta pesquisa é a mais citada na área, logo, aquela que mais motivou debates no meio acadêmico.

O ensaio clínico de Patchell et al. (2005) é um marco sobre a cirurgia em DMV e possui o maior número de citações anuais. Nesta pesquisa, Patchell relata resultados superiores da cirurgia na comparação com a radioterapia isolada para tratamento das compressões medulares metastáticas.

### 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A coluna vertebral é o terceiro local mais frequentemente afetado pelas metástases e ocorre em indivíduos com idade média entre 40 e 65 anos. As metástases espinhais se originam mais comumente do câncer de mama (21%), de pulmão (14%) e de próstata (8%) em decorrência da alta incidência destes tumores na população e da tendência que estas neoplasias têm de causar metástases aos ossos. Até 70% das autópsias em pacientes com câncer apresentam metástases vertebrais. (SCIUBBA et al., 2010; SCIUBBA, 2014). Um estudo baseado em exames de cintilografia óssea revelou que durante o tratamento do câncer prostático, 54% dos pacientes apresentaram ao menos uma metástase vertebral. (TATSUI et al., 1996).

O avanço no tratamento do câncer tem aumentado a sobrevivência dos pacientes e, com isto, é mais frequente os casos de compressão medular metastática, que chega a 12 mil pacientes por ano nos Estados Unidos. (ABRAHM; BANFFY; HARRIS, 2008). Dezessete por cento dos pacientes entre 40-60 anos de idade, com câncer de próstata, apresentaram ao menos um episódio de compressão medular metastática nos últimos cinco anos de vida. (LOBLAW; LAPERRIERE; MACKILLOP, 2003). Embora a coluna lombar seja mais afetada pelas metástases, as lesões



sintomáticas ocorrem no segmento torácico em 70% dos casos, devido ao menor diâmetro do canal vertebral neste nível. (STIRLING, 2010).

### 2.3 ETIOLOGIA

Os mecanismos de disseminação para metástases vertebrais são: hematogênico, contiguidade, linfático e através do líquido céfalo-raquidiano. A via hematogênica, em especial a venosa, é a maneira mais frequente de ocorrência das metástases espinhais. (SCIUBBA, 2014).

Batson (1940) realizou estudo clássico, em cadáveres e macacos, no qual descreveu pela primeira vez o sistema venoso vertebral que hoje leva o seu nome. Em sua pesquisa, Batson mostrou que existe um sistema venoso vertebral de baixa pressão e avalvular, que se comunica diretamente com a circulação dos órgãos torácicos, abdominais e pélvicos, sem utilizar o sistema cava, porta ou pulmonar. Antes desta pesquisa-referência, as metástases vertebrais ocorridas na ausência de metástases pulmonares eram chamadas aberrantes, devido ao desconhecimento anatômico revelado por Batson.

As neoplasias da mama drenam através do sistema azygos e comumente ocorrem na coluna torácica. O câncer de pulmão se dissemina pelas veias segmentares e, da mesma forma, se implanta na coluna torácica com mais frequência. Os tumores da próstata drenam pelo plexo venoso pélvico e afetam a coluna lombar na maioria das vezes. (ARAUJO et al., 2013).

### 2.4 QUADRO CLÍNICO

Dor é o sintoma inicial mais comum em pacientes com metástase vertebral e ocorre em 90% dos casos durante o tratamento. A dor secundária à metástase espinhal normalmente continua no repouso, mantém-se à noite e tem duração acima de seis semanas. (KALFAS, 2006; ARAUJO et al., 2013). Ela pode ser subdividida em três tipos: inflamatória, mecânica ou neuropática. A dor do tipo inflamatória tem origem nos mediadores químicos, produzidos em resposta ao crescimento físico da neoplasia, que estimulam os nociceptores do periosteio. A dor mecânica é o tipo mais comum e surge quando a integridade das estruturas de suporte estão comprometidas, em especial nas lesões líticas. Este subtipo de dor, que indica

instabilidade segmentar, piora com a movimentação da coluna e durante atividades físicas. Em geral, melhora com o repouso, uso de órteses e fixações cirúrgicas. A dor neuropática ocorre diretamente pela compressão tumoral de uma raiz nervosa ou indiretamente por estenose foraminal secundária a fratura patológica. (SCIUBBA, 2014).

As manifestações neurológicas são subdivididas em sensitivas, motoras e autonômica. (SCIUBBA et al., 2010). Constans et al. (1983) observou que de 600 casos avaliados, a primeira disfunção neurológica apresentada pelos pacientes foi sensitiva (61%), seguida por motora (36%) e autonômica (2%). Desta série, apenas 28% dos pacientes evoluíram para um déficit neurológico completo em menos de 48 horas do primeiro sintoma.

Com relação às características anatômicas, as metástases espinhais sintomáticas causam lesões ósseas líticas em 70% das vezes e envolvem mais de uma vértebra em 86% dos casos, com preferência para o corpo vertebral. A relação dos tumores com a dura-máter e a vértebra é a seguinte: lesões intradurais puras ocorrem em 1% dos casos; lesões epidurais puras, em 5%; lesões ósseas puras, em 10%; e lesões associadas, em 83% das vezes. (CONSTANS et al., 1983).

## 2.5 TRATAMENTO E CIRURGIA

O tratamento das metástases vertebrais é vasto e multidisciplinar. A abordagem deve ser individualizada, levando-se em conta a localização da lesão, o tipo histológico, o acometimento neurológico, as condições clínicas e a sobrevida estimada do paciente. (KALFAS, 2006). A cura normalmente não é possível, logo, o objetivo do tratamento é preservar a função neurológica, aliviar a dor e manter a coluna estável. (SCIUBBA et al., 2010). A modalidade principal de tratamento das metástases vertebrais é a radioterapia, sobretudo nas lesões oligossintomáticas e sensíveis às doses convencionais. (GERSZTEN; MENDEL; YAMADA, 2009). Os inibidores de osteólise, corticosteróides e anti-inflamatórios não hormonais podem ser empregados nos indivíduos tolerantes, trazendo benefícios aos pacientes. (ABRAHM; BANFFY; HARRIS, 2008).

O fluxograma NOMS apresenta de maneira bem pedagógica, sugestão de conduta frente às mais variadas modalidades de tratamento, conforme características clínicas do paciente. A letra "n" remete à gravidade do déficit

neurológico; a letra "o", aos fatores oncológicos, como exemplo, a radiosensibilidade; a letra "m", às condições mecânicas, quanto à viabilidade estrutural da coluna vertebral e, por fim, a letra "s", de sistêmico, às condições gerais do paciente em suportar um procedimento de grande porte. (LAUFER et al., 2013).

O papel da cirurgia na DMV continua sendo tema de constante debate acadêmico. Técnicas hoje ultrapassadas levaram a resultados ruins e por décadas a cirurgia foi considerada como opção não aceitável. (YOUNG; POST; KING, 1980; CHOI et al., 2010).

Patchell et. al (2005) publicou resultados de um ensaio clínico que teve que ser interrompido por questões éticas, em face do resultado superior no grupo de pacientes operados. Desde então, a cirurgia passou a ser comumente indicada nas compressões medulares secundárias a tumores sólidos em pacientes com sobrevida estimada acima de três meses. (NICE, 2008; LOBLAW et al., 2012; KELLY et al., 2014). Patchell randomizou 101 pacientes que apresentavam compressão medular metastática em dois grupos: tratados com cirurgia e radioterapia adjuvante, e tratados apenas com radioterapia. A proporção de deambuladores após o tratamento foi de 84% no grupo cirúrgico e de 57% no grupo irradiado ( $p=0,001$ ). Os pacientes operados mantiveram a capacidade de deambular por mais tempo quando comparados com os pacientes irradiados (122 dias vs. 13 dias,  $p=0,003$ ). Trinta e dois pacientes eram incapazes de deambular quando entraram no estudo, destes, 62% do grupo cirúrgico recuperaram a capacidade de deambulação, enquanto que apenas 19% do grupo irradiado conseguiram o mesmo feito ( $p=0,012$ ). A cirurgia manteve o escore ASIA (do inglês, *American Spinal Injury Association*) e a continência esfinteriana por mais tempo (156 vs. 17 dias; 566 vs. 72 dias, respectivamente,  $p<0,05$ ). (PATCHELL et al., 2005).

O estudo de Patchell é o único ensaio clínico randomizado presente na literatura a partir de 2005, que compara cirurgia à radioterapia isolada. (LOBLAW et al., 2012; CHANG-HYUN et al., 2014; GEORGE et al., 2015). No entanto, a publicação de Patchell tem recebido críticas a respeito de sua metodologia. Alguns autores afirmam que os critérios de exclusão teriam sido excessivos, o que teria gerado uma amostra pouco representativa. Desta forma, os críticos de Patchell alegam que a cirurgia seria uma opção indicada apenas para casos muito bem selecionados. (KNISELY; STRUGAR, 2006; RADES; ABRAHM, 2010). O radioterapeuta Rades, um dos desaprovadores de Patchell, conduziu um estudo de

tipo coorte histórico com pareamento combinado, no qual cada paciente submetido à cirurgia seguida de radioterapia foi pareado com dois pacientes que receberam tratamento com radioterapia isolada. Nesta pesquisa, as indicações para cirurgia foram mais abrangente que as de Patchell, pois foram incluídas as compressões radiculares, os graus menores de estenose do canal e os tumores altamente radiosensíveis. Este estudo avaliou 324 casos e os resultados foram semelhantes entre os pacientes operados e os irradiados. Após o tratamento, 69% dos pacientes operados e 68% dos pacientes irradiados eram deambuladores ( $p=0,99$ ). Trinta por cento dos operados e 26% dos irradiados adquiriram a capacidade de deambular com o tratamento ( $p=0,86$ ). (RADES et al., 2010).

Apesar da controvérsia, a maioria dos autores defende indicação cirúrgica em DMV quando há instabilidade mecânica, compressão medular e síndrome da cauda equina, sobretudo nos tumores radioresistentes e naqueles pacientes que têm sobrevida estimada acima de três meses. É consenso que as taxas de complicação são elevadas e que o paciente deve ser bem selecionado para que uma terapia paliativa não interfira negativamente na história natural da doença. (NICE, 2008; STIRLING, 2010; SCIUBBA, 2014).

Muitas técnicas operatórias foram descritas com objetivo de tratar cirurgicamente a DMV. Na década de 1970 era realizada a obsoleta laminectomia descompressiva não instrumentada. Esta técnica foi utilizada como forma de descomprimir indiretamente as estruturas neurais, no entanto, os resultados se mostraram semelhantes ou piores que a radioterapia isolada. (YOUNG; POST; KING, 1980; FINDLAY, 1984). A partir de 1980, os avanços levaram à técnica de descompressão cirúrgica direta da massa tumoral. Este procedimento permite descompressão circunferencial das estruturas neurais e a estabilização é atingida por instrumentação. (BILSKY et al., 2000; WANG et al., 2004; PATCHELL et al., 2005). A descompressão pode ser realizada por abordagem anterior, antero-lateral ou póstero-lateral, a depender da localização da lesão, dos implantes disponíveis e da experiência do cirurgião. (FOURNEY; GOKASLAN, 2005). Depois de ressecado o tumor do corpo vertebral, a reconstrução com implantes rígidos ou expansíveis pode ou não ser necessária, a depender da porção remanescente do corpo vertebral. (CHEN et al., 2007; CHANG et al., 2015). Com foco em metástases espinhais únicas de tumores radioresistentes, a mórbida técnica de ressecção vertebral total em bloco, inicialmente descrita para tumores primários, foi estendida às lesões

secundárias. (TOMITA et al., 1997). No entanto, com o advento da radiocirurgia, em combinação com a chamada "cirurgia de separação", a indicação da ressecção total em bloco para lesões metastáticas é cada vez mais rara. (SCIUBBA, 2014). Nos últimos anos, técnica minimamente invasiva está ganhando espaço no debate acadêmico e há evidências de menor taxa de complicação com a contrapartida de maiores custos. (MISCUSI et al., 2015; YANG et al., 2015).

O tratamento cirúrgico em DMV apresenta bons resultados em pacientes adequadamente selecionados. Quan et al. (2011) conduziu estudo prospectivo no qual 118 pacientes consecutivos foram submetidos à cirurgia. Os resultados precoces, que foram avaliados no momento da alta hospitalar, mostraram que 78% tiveram resolução completa da dor radicular, 68% tornaram-se deambuladores, 59% tornaram-se continentes e 45% recuperaram totalmente o déficit neurológico pré-operatório. A análise do questionário QLQ-C30 (do inglês, *Quality of Life Questionnaire*), no momento da alta hospitalar, revelou ganho de qualidade de vida nas áreas física, cognitiva e emocional. Este ganho se manteve ou aumentou nas avaliações com 1, 3, 6 e 12 meses. No escore de saúde global, o ganho foi marcadamente alto quando comparado o pré-operatório com todas as avaliações pós-operatórias ( $p < 0,0001$  para todos os momentos).

Ibrahim et al. (2008) avaliou os resultados de 223 cirurgias para DMV em pesquisa prospectiva e multicêntrica. Após o tratamento cirúrgico, 71% dos pacientes tiveram controle algico melhorado, enquanto que 11% mantiveram-se inalterados e 18% pioraram. Em 64% dos pacientes, houve melhora de ao menos um grau na escala de Frankel ou mantiveram o grau máximo pré-operatório. Cinquenta e três por cento dos pacientes não deambuladores recuperaram a capacidade de deambular. Trinta e nove por cento dos pacientes incontinentes recuperaram a função vesical com a cirurgia. O número de pacientes acamados foi reduzido de 18% para 5% após a cirurgia e 47% ganharam ao menos um nível na escala de performance de Karnofsky.

Autores brasileiros também pesquisaram os resultados da cirurgia em DMV. Rodrigues observou em 67 pacientes redução do nível de dor no primeiro e sexto mês após o procedimento. Nesta série de casos, no sexto mês de pós-operatório, houve redução da incapacidade do paciente, pelo *Oswestry Disability Index* (ODI), de 54% para 16% ( $p < 0,001$ ). (RODRIGUES; BORTOLETTO; MATSUMOTO, 2014). Rodrigues aplicou o questionário SF-36 em 32 pacientes submetidos à cirurgia para

metástase vertebral sintomática. Com seis meses de pós-operatório, houve ganho de qualidade de vida em todos os quatro domínios. (RODRIGUES et al., 2011).

## 2.6 SOBREVIDA E MODELOS PREDITIVO

O tempo de sobrevida do paciente em pós-operatório de DMV é, na maioria das vezes, menor de um ano e depende principalmente do tipo histológico do tumor primário. (CHOI et al., 2010). O tempo médio de sobrevida pós-operatória para pacientes portadores de metástases vertebrais varia de 227 a 488 dias, segundo heterogêneas amostras populacionais presentes nas publicações revisadas. (FINKELSTEIN et al., 2003; IBRAHIM et al., 2008; CAHILL et al., 2011; MATTANA et al., 2011; LEE et al., 2014; EAP et al., 2015; VANEK et al., 2015). Diversos fatores de mau prognóstico foram citados na literatura: baixa pontuação em escores estimadores de sobrevida, tumor primário pulmonar, idade avançada, déficit neurológico pré-operatório, baixa performance oncológica, quimioterapia prévia, presença de comorbidades específicas, leucócitos e cálcio pré-operatório elevados, admissão pela emergência e histologia pouco diferenciada. (FINKELSTEIN et al., 2003; IBRAHIM et al., 2008; CAHILL et al., 2011; WIBMER et al., 2011; YAMASHITA et al., 2011; QUAN et al., 2011; BOLLEN et al., 2013; MORGEN et al., 2013, 2014; VANEK et al., 2015; LUKSANAPRUKSA et al., 2016; PAULINO PEREIRA et al., 2016a). Os fatores de bom prognóstico mais citados na literatura são: câncer de mama, câncer de mama com receptores hormonais positivos, exame neurológico pré-operatório normal e lapso temporal menor de dois anos entre o diagnóstico do tumor primário e do tumor vertebral. (IBRAHIM et al., 2008; CAHILL et al., 2011; EAP et al., 2015).

Um estudo populacional clássico, publicado em 2003, avaliou a sobrevida pós-operatória de 987 pacientes submetidos à cirurgia para DMV entre 1991 e 1998. (FINKELSTEIN et al., 2003). Nesta pesquisa, a sobrevida global foi de 91%, 71%, 41% e 26% em 30, 90, 365 e 1095 dias, respectivamente. Com 12 meses de pós-operatório, 93% dos pacientes com câncer gástrico haviam falecido, enquanto que apenas 27% dos portadores de tumor de tireoide tiveram a mesma evolução. Nesta pesquisa, cada ano adicional de vida no momento da cirurgia aumentou em um por cento o risco de óbito em até 30 dias do procedimento.

Jansson et al. (2006) seguiram prospectivamente, entre 1990 e 2001, 282 cirurgias consecutivas para metástase vertebral e encontraram sobrevida global de 87%, 63%, 47%, 30%, 16% e 5% em 30, 90, 180, 365, 730 e 1825 dias, respectivamente. Nesta amostra, apenas seis por cento dos pacientes com câncer de pulmão estavam vivos com 12 meses de pós-operatório, ao passo que o mesmo ocorreu em 77% dos pacientes portadores de metástases prostáticas.

Estudos populacionais mais recentes mostraram aumento da sobrevida pós-operatória em tipos histológicos específicos de tumores. (CAHILL et al., 2011; MORGEN et al., 2013). O estudo de Morgen et al. (2013) analisou uma coorte de 2321 pacientes com compressão medular metastática e foi constatado que a sobrevida em um ano de pós-operatório para pacientes com câncer de pulmão passou de 4% em 2005 para 19% em 2010 ( $p=0,04$ ). A sobrevida em 12 meses de pós-operatório para tratamento de DMV de câncer renal passou de 13% em 2005 para 38% em 2010. Cahill et al. (2011) mostraram que, em uma década, houve aumento de 50% no tempo médio de sobrevida pós-operatória naqueles pacientes submetidos à cirurgia para DMV de câncer de mama, passando de 12 para 19 meses ( $p<0,01$ ).

Muitos MPs foram desenvolvidos para estimar a sobrevida nos indivíduos que apresentam DMV, com intuito de auxiliar o cirurgião na escolha do paciente adequado. (SCIUBBA, 2014). Os MPs mais utilizados na atualidade foram desenvolvidos por Sioutos et al. (1995), Bauer et al. (1995), Tomita et al. (2001), Tokuhashi et al. (2005), Van der Linden et al. (2005), Leithner et al. (2008), Ghori et al. (2015), Lei et al. (2016) e Paulino Pereira et al. (2016b). Os pacientes com maior tempo de sobrevida estimada, em geral, são submetidos a terapias mais agressivas e de maior custo. (TIPSMARK et al., 2015).

Os escores de Tokuhashi et al. (2005) e Tomita et al. (2001) são os mais citados na literatura e aqueles mais utilizados pelos cirurgiões, em especial no Brasil, no entanto, não há consenso a respeito da superioridade destes sistemas em relação aos demais. (SANSÃO et al., 2008; MATTANA et al., 2011; FERREIRA et al., 2015).

Tokuhashi et al. (2005) revisaram o próprio escore em uma pesquisa na qual foram avaliados 242 pacientes tratados para DMV. Os tumores hematológicos, como mieloma múltiplo e linfoma, foram excluídos por Tokuhashi. Com base nos fatores prognósticos desta pesquisa, o paciente pode somar até 15 pontos, sendo então

possível classifica-lo em três grupos com sobrevida crescente, o que orienta a terapia de escolha. Tais fatores são: sítio primário do câncer, performance oncológica, número de metástases extra-espinhais, número de metástases vertebrais, características das metástases viscerais e grau de paralisia. Eap et al. (2015) analisaram retrospectivamente 260 pacientes operados por metástases vertebrais e encontraram concordância moderada entre a sobrevida real e aquela estimada pelo escore de Tokuhashi. Entre os pacientes com sobrevida estimada menor de seis meses, 46% sobreviveram por mais tempo. No grupo com sobrevida estimada acima de seis meses, 30% sobreviveram menos tempo e 13% dos pacientes sobreviveram menos que os 12 meses estimados no grupo de melhor prognóstico. Um pesquisador considerou o escore de Tokuhashi um estimador de sobrevida pouco confiável com base em uma análise prospectiva de 90 pacientes cirúrgicos. (GAKHAR et al., 2013). Na sua amostra, Gakhar incluiu pacientes portadores de mieloma múltiplo e linfoma, que foram excluídos no estudo original de Tokuhashi. A sobrevida foi corretamente estimada em 36%, 73% e 81% dos pacientes com pior, intermediário e melhor prognóstico, respectivamente. Yamashita et al. (2011) aplicaram prospectivamente o estimador de Tokuhashi em um estudo com 85 pacientes portadores de DMV e observaram que em 79% das vezes a sobrevida estimada correspondeu à real.

Tomita et al. (2001) elaboraram estratégia para tratamento de DMV baseada em resultados cirúrgicos de 128 pacientes. Nesta amostra, Tomita incluiu apenas pacientes portadores de metástases de tumores sólidos e foram propostos três fatores prognósticos: velocidade de crescimento tumoral, características das metástases em órgãos vitais, assim como as características das metástases ósseas. De acordo com o sistema de pontuação, os pacientes podem somar de dois a dez pontos, o que leva a quatro possíveis condutas, da mais conservadora até a mais agressiva.

Um estudo prospectivo do tipo coorte que avaliou 544 pacientes portadores de síndrome de compressão medular metastática encontrou moderada precisão nos escores de Tokuhashi e Tomita. Nesta série, o primeiro foi mais preciso, com valor preditivo positivo de 58%, ao passo que o escore de Tomita obteve 53% de estimativas corretas. (MORGEN et al., 2014). Ferreira et al. (2015) afirmam que embora o escore de Tokuhashi seja o preferido entre os cirurgiões, o estimador de Tomita tenha maior confiabilidade intra e interobservador. Wibmer et al. (2010)



compararam sete diferentes escores estimadores de sobrevida e constataram a aplicabilidade de todos, com destaque para o escore de Bauer et al. (1995) modificado por Leithner et al. (2008), que, segundo os autores, seria o mais confiável e simples.

## 2.7 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

O tratamento cirúrgico das metástases vertebrais é considerado paliativo e o objetivo principal do procedimento está no ganho de qualidade de vida. A sobrevida estimada é importante fator a ser considerado no pré-operatório, no entanto, sozinha, pode ser insuficiente para guiar a decisão do cirurgião. As complicações cirúrgicas podem afetar a qualidade de vida do paciente, abreviar a limitada sobrevida e aumentar os custos do tratamento. O entendimento dos fatores preditivos de complicações pós-operatórias auxilia na escolha da terapia que trará mais benefício ao paciente. (WISE et al., 1999).

A incidência global de complicações pós-operatórias no tratamento da DMV varia de 17 a 51%, a depender da metodologia do estudo. (WISE et al., 1999; FINKELSTEIN et al., 2003; HOLMAN et al., 2005; JANSSON; BAUER, 2006; PATIL et al., 2007; ARRIGO et al., 2011; QUAN et al., 2011; BOLLEN et al., 2013; LAU et al., 2013; KELLY et al., 2014; LEE et al., 2014; SCHOENFELD et al., 2015). A incidência é mais alta que na cirurgia de coluna não oncológica, que complica em nove por cento das vezes. (DEYO et al., 1992).

A infecção de ferida operatória é a complicação local mais frequente, sendo responsável por 42% das cirurgias de revisão no tratamento da DMV. (QURASHI et al., 2015). A incidência de infecção de ferida varia de 2 a 12%. (WISE et al., 1999; HOLMAN et al., 2005; JANSSON; BAUER, 2006; DEMURA et al., 2009; ARRIGO et al., 2011; QUAN et al., 2011; BOLLEN et al., 2013; LAU et al., 2013; KELLY et al., 2014). Irradiação pré-operatória (OR 19,5), múltiplos níveis operados (OR 3,28) e diabetes (OR 17,1) foram considerados fatores de risco independentes ( $p < 0,05$ ). A administração de prostaglandina E1 endovenosa reduziu a incidência de infecção de ferida operatória em pacientes previamente irradiados. (DEMURA et al., 2009; KUMAR et al., 2015).

Estudo americano do tipo coorte multicêntrico baseou-se em um banco de dados que representa 85% das internações hospitalares dos Estados Unidos.

Observou-se incidência de complicações pós-operatórias de 21,9% em amostra contendo mais de 26 mil cirurgias para DMV realizadas entre 1993 e 2002. Os tipos de complicação mais frequentes foram: pulmonar (6,7%), hematoma/hemorragia (5,9%), eventos tromboembólicos (3%), urinária/renal (2,2%), cardíaca (1,9%) e infecciosa (1,6%). Este estudo mostrou que o risco de complicação aumenta de acordo com a idade, a partir dos 45 anos (OR 1,4 entre 45-64 anos; 1,5 entre 65-84 anos e 2,1 acima de 84 anos, todos com  $p < 0,05$ ). A presença de duas comorbidades aumentou o risco de complicação em 50%, ao passo que três ou mais comorbidades tornaram esse risco 80% maior ( $p < 0,05$ ). Para cada complicação ocorrida houve um aumento de seis dias no tempo de internação e em 28 mil dólares o custo hospitalar. A mortalidade foi de 3,4% entre os pacientes não complicados e de 28% entre aqueles que sofreram três complicações. (PATIL et al., 2007). Uma análise mais recente deste mesmo banco de dados, com metodologia diversa, mostrou incidência de complicações em 29% das 4097 cirurgias realizadas entre 2006 e 2010, com aumento dos casos de complicação pulmonar, tromboembólica, urinária/renal e infecciosa, quando comparados com os cinco anos anteriores. (KELLY et al., 2014).

Estudo populacional canadense avaliou 987 pacientes submetidos à cirurgia para DMV entre 1991 e 1998. Os autores analisaram tanto as complicações precoces como as tardias e encontraram 39% de cirurgias complicadas, sendo as mais comuns: infecção urinária, infecção de ferida, problema com implante/enxerto e eventos tromboembólicos. Neste estudo, as alterações neurológicas pré-operatórias aumentaram o risco de infecção de ferida operatória em 71%. (FINKELSTEIN et al., 2003)

Pesquisa prospectiva observou incidência de 20% de complicações em 284 pacientes consecutivos submetidos à cirurgia para metástase vertebral entre 1990 e 2001. Oitenta por cento das complicações foram locais e vinte por cento foram sistêmicas. Entre as complicações locais, a infecção de ferida ocorreu em 70% das vezes e necessitou de revisão cirúrgica em 26% dos casos. Os autores relataram que aqueles operados por mais de quatro horas apresentaram risco de infecção de ferida aumentado em três vezes e perda sanguínea acima de três litros aumentou este risco em duas vezes. (JANSSON; BAUER, 2006).

Lau et al. (2013) observaram incidência de 21,7% de complicações em 106 cirurgias para metástases vertebrais realizadas entre 2005 e 2011. Nesta série, 53% das complicações foram locais e 47%, sistêmicas. Este pesquisador observou que a

incidência de complicações foi de 7,7% nos pacientes com idade menor de 40 anos, 18% entre 40-65 anos e 40% entre aqueles acima de 65 anos (OR 1,91 para 40-65 anos e 5,17 para idade acima de 65 anos, com  $p < 0,05$  para ambos). O diabetes aumentou o risco de complicações em 2,4 vezes, ao passo que descompressão neural acima de três níveis aumentou o risco de complicações em 2,7 vezes ( $p < 0,05$ ).

Wise et al. (1999) observaram que 25% dos 88 procedimentos cirúrgicos para DMV complicaram. Complicações maiores e menores ocorreram em igual proporção, ao passo que houve frequência maior de complicações precoces quando comparadas com as tardias. Maior déficit neurológico pré-operatório foi fator preditivo de complicação maior e menor ( $p < 0,05$ ). Os pacientes que foram submetidos à radioterapia pré-operatória no sítio cirúrgico apresentaram 15,5% de complicações maiores e 24,4% de complicações menores, enquanto que os não irradiados apresentaram 9,3% de complicações maiores e 7,0% de complicações menores ( $p < 0,05$ ).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo tipo coorte histórico, portanto, retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico e descritivo. Está inscrito no Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Paraná dentro da seguinte linha de pesquisa: avaliação de fatores que influenciam o prognóstico de afecções cirúrgicas.

Foram respeitadas as normas e princípios que regem pesquisas em seres humanos conforme autorização pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (ANEXO 1).

A forma de apresentação segue as orientações do manual publicado pela Editora da UFPR, de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), para apresentação de documentos científicos. (UFPR, 2009).

#### 3.2 POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo consistiu de pacientes consecutivos atendidos no Hospital Erasto Gaertner (HEG) e que foram submetidos à cirurgia para tratamento de metástase vertebral.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Cirurgia aberta para DMV realizada entre primeiro de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2015.
- Estudo anatomopatológico confirmando o diagnóstico de neoplasia maligna vertebral metastática.
- Seguimento mínimo de 12 meses para pacientes vivos.

#### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Cirurgia primária realizada em outra instituição.
- Dados incompletos de prontuário.
- Perda de seguimento.

### 3.5 COLETA DOS DADOS

A coleta dos dados ocorreu por revisão de prontuários conforme ficha de campo presente no APÊNDICE 1.

### 3.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas pré-operatórias tratadas como possíveis fatores prognósticos foram dicotomizadas como segue:

- Sexo (masculino ou feminino).
- Idade (acima ou abaixo de 70 anos).
- Comorbidades (presentes ou ausentes)
- Velocidade de progressão tumoral conforme tipo histológico (lenta ou não lenta).
- Contagem de leucócitos no sangue periférico (acima ou abaixo de 13.000 células/ $\mu$ L).
- Contagem de linfócitos no sangue periférico (acima ou abaixo de 1.000 células/ $\mu$ L).

As comorbidades foram analisadas segundo o índice de Charlson et al. (1987), o índice de Elixhauser et al. (1998) e o índice formado pela união de ambos (vide QUADROS 1, 2 e 3).

QUADRO 1 - ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON

Diabetes Doença pulmonar crônica (DPOC, asma, etc.) Infarto prévio do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Doença vascular cerebral Demência Insuficiência renal Insuficiência hepática Doença do tecido conjuntivo Paralisia prévia Úlcera péptica Síndrome da imunodeficiência adquirida
--

FONTE: Charlson et al. (1987)

LEGENDA: DPOC indica doença pulmonar obstrutiva crônica.

## QUADRO 2 - ÍNDICE DE COMORBIDADES DE ELIXHAUSER

Doença pulmonar crônica (DPOC, asma, etc.)
Insuficiência cardíaca congestiva
Arritmia cardíaca
Doença da circulação pulmonar (TEP)
Doença vascular periférica
Insuficiência renal
Insuficiência hepática
Coagulopatia
Paralisia prévia

FONTE: Elixhauser et al. (1998)

LEGENDA: DPOC indica doença pulmonar obstrutiva crônica.

TEP indica tromboembolismo pulmonar.

## QUADRO 3 - ÍNDICE DE COMORBIDADES FORMADO PELA UNIÃO DOS ÍNDICES DE CHARLSON E ELIXHAUSER

Diabetes
Doença pulmonar crônica (DPOC, asma, etc.)
Infarto do miocárdio prévio
Insuficiência cardíaca congestiva
Arritmia cardíaca
Doença da circulação pulmonar (TEP)
Doença vascular periférica
Doença vascular cerebral
Demência
Insuficiência renal
Insuficiência hepática
Doença do tecido conjuntivo
Coagulopatia
Paralisia prévia
Úlcera péptica
Síndrome da imunodeficiência adquirida

FONTE: O AUTOR (2017)

LEGENDA: DPOC indica doença pulmonar obstrutiva crônica.

TEP indica tromboembolismo pulmonar.

### 3.7 TEMPO DE SOBREVIDA E MORTALIDADE

O tempo médio de sobrevida pós-operatória foi estimado para o período entre a cirurgia e o último seguimento ou a data do óbito.

A mortalidade foi avaliada em 30, 90 e 365 dias de pós-operatório.

### 3.8 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Foram consideradas complicações pós-operatórias aquelas ocorridas em até 30 dias do procedimento, com base na definição da Organização Mundial da Saúde.

(HAYNES et al., 2009). Utilizou-se o método de Rampersaud et al. (2006) para a caracterização e classificação. Foram incluídas apenas as complicações maiores, que foram agrupadas nos seguintes subtipos: 1) sistêmicas / locais e 2) infecciosas/não infecciosas. Falha em resgatar foi considerado como o óbito advindo de complicação, mesmo se ocorrido após 30 dias da cirurgia, e falha em resgatar por infecção, o óbito ocorrido por complicação de origem infecciosa. (PRINDLE et al., 2016).

### 3.9 DESFECHOS

Os desfechos primários foram:

- Mortalidade em 30 dias de pós-operatório.
- Mortalidade em 90 dias de pós-operatório.
- Incidência de ao menos uma complicação.

Os desfechos secundários foram:

- Tempo médio de sobrevida estimada.
- Incidência de ao menos um subtipo de complicação.
- Incidência de falha em resgatar.
- Incidência de falha em resgatar por infecção.

### 3.10 MODELO PREDITIVO

As características clínicas pré-operatórias que se mostraram, após análise multivariada, associadas aos três desfechos primários foram incluídas no modelo preditivo, que foi testado quanto à calibração e à capacidade de discriminação.

### 3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas foram dicotomizadas e tratadas como variáveis categóricas. Os testes de Fisher e chi-quadrado foram aplicados conforme a necessidade. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar o tempo médio de sobrevida. A análise da mortalidade em 30 e 90 dias de pós-operatório foi realizada de forma separada para cada ponto no tempo, através de comparação bivariada. As categorias do modelo preditivo foram comparadas quanto à tendência linear através

do teste chi-quadrado. A calibração e a capacidade de discriminação do modelo final foram analisadas através do teste de Hosmer-Lemeshow e da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), respectivamente. Modelos de regressão logística foram aplicados aos grupos de variáveis, desde que  $p < 0,05$  na análise bivariada. O intervalo de confiança foi de 95% para todas as análises. Os programas computadorizados R, versão 3.3.1 e MedCalc Statistical, versão 17.6, foram utilizados para realização dos testes estatísticos e elaboração das curvas de sobrevida. (R CORE TEAM, 2016; BVBA, 2017).



## 4 RESULTADOS

### 4.1 AMOSTRA

A amostra inicial consistiu em 306 pacientes operados, dos quais, 235 atenderam aos critérios de inclusão e 205 permaneceram para análise final após a aplicação dos critérios de exclusão.

### 4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A TABELA 1 ilustra as características clínicas pré-operatórias tratadas como possíveis fatores prognósticos. No APÊNDICE 2, observam-se os demais dados coletados da amostra, quanto às características clínicas e demográficas.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRÉ-OPERATÓRIAS COMO POSSÍVEIS FATORES PROGNÓSTICOS EM CIRURGIA PARA METÁSTASE VERTEBRAL

CARACTERÍSTICA	N (%)
Sexo	
Feminino	91 (45%)
Masculino	114 (55%)
Idade	
< 70 anos	157 (77%)
≥ 70 anos	48 (23%)
Comorbidades	
Uma ou mais do QUADRO 1	61 (30%)
Uma ou mais do QUADRO 2	38 (19%)
Uma ou mais do QUADRO 3	65 (32%)
Tumor primário	
Progressão lenta	124 (60%)
Progressão não lenta	81 (40%)
Leucócitos (células / $\mu$ L)	
< 13.000	165 (80%)
≥ 13.000	40 (20%)
Linfócitos (células / $\mu$ L)	
≥ 1.000	154 (75%)
< 1.000	51 (25%)

FONTE: O AUTOR (2017)

A idade média foi de  $58,9 \pm 13,3$  anos. Trinta e dois por cento (n=65) dos pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades e quatro por cento (n=9) apresentava duas comorbidades. Treze das 16 comorbidades pesquisadas foram observadas pelo menos uma vez. Vinte e cinco pacientes apresentavam diabetes;

20, doença pulmonar crônica; 7, insuficiência cardíaca; 5, infarto prévio do miocárdio; 4, arritmia cardíaca; 3, coagulopatia; 2, insuficiência renal; 2, paralisia prévia; 2, doença vascular pulmonar e 4, outras. Câncer de próstata foi o tipo histológico mais comum (n=51, 24%), seguido por mama (n=43, 21%) e mieloma múltiplo (n=26, 13%). A contagem média de leucócitos e linfócitos foi de  $9.686,4 \pm 3.822,6 /\mu\text{L}$  e de  $1.613,0 \pm 772,3 /\mu\text{L}$ , respectivamente.

#### 4.3 TEMPO DE SOBREVIDA E MORTALIDADE

O tempo médio de sobrevida foi estimado em 502 dias (2-4020). A mortalidade global em 30, 90 e 365 dias foi de 17%, 42% e 70%, respectivamente (TABELA 2).

TABELA 2 - TEMPO DE SOBREVIDA E MORTALIDADE EM 30, 90 E 365 DIAS APÓS CIRURGIA PARA METÁSTASE VERTEBRAL

PROGRESSÃO	TUMOR PRIMÁRIO	TS	<i>n</i>	30 DIAS (%)	90 DIAS (%)	365 DIAS (%)
Lenta	Mieloma	1577	26	0 (0)	2 (8)	9 (35)
	Linfoma	1031	3	0 (0)	1 (33)	1 (33)
	Tireóide	925	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Mama	654	43	7 (16)	15 (35)	22 (51)
	Próstata	341	51	9 (18)	19 (37)	38 (75)
Não Lenta	Pulmão	232	11	4 (36)	5 (45)	7 (64)
	Rim	131	8	1 (12)	5 (62)	7 (88)
	Outro	125	10	2 (20)	7 (70)	9 (90)
	C/P	115	8	2 (25)	4 (50)	8 (100)
	Útero	112	12	1 (8)	7 (58)	12 (100)
	Melanoma	106	6	1 (17)	4 (67)	6 (100)
	Desconhecido	100	20	8 (40)	14 (70)	19 (95)
	Digestivo	78	6	1 (17)	5 (83)	6 (100)
Todos		502	205	36 (17)	88 (42)	144 (70)

FONTE: O AUTOR (2017)

LEGENDA: TS indica tempo de sobrevida médio, em dias, estimado pelo método de Kaplan-Meier. C/P indica: tumor de cabeça e pescoço.

#### 4.4 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

A incidência de complicações pós-operatórias está apresentada na TABELA 3. Dois pacientes sofreram duas complicações sistêmicas, logo, ocorreram 64

complicações totais. A incidência de falha em resgatar foi de 22% (n=45), ao passo que falha em resgatar por infecção teve incidência de 13% (n=27).

TABELA 3 - INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES MAIORES EM 30 DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

	PACIENTES (%)
<b>Sistêmicas</b>	
Pneumonia	14 (6,8)
Óbito de causa desconhecida	11 (5,4)
Hemorragia digestiva	4 (2,0)
Insuficiência respiratória	3 (1,5)
Insuficiência renal	2 (1,0)
Sepse de foco urinário	1 (0,5)
Sepse de foco desconhecido	1 (0,5)
Outras	4 (2,0)
Subtotal	40 (19,5)
<b>Locais</b>	
Infecção de ferida	20 (9,8)
Deiscência	2 (1,0)
Hematoma	1 (0,5)
Piora neurológica	1 (0,5)
Subtotal	24 (11,7)
Infeciosas	36 (17,5)
Não infecciosas	28 (13,7)
Grau III	19 (9,3)
Grau IV	45 (21,9)
Total	64 (31,2)

FONTE: O AUTOR (2017)

LEGENDA: Uma classificação grau III, por Rampersaud et al. (2006), necessita de tratamento significativo (exemplo: uma cirurgia inesperada ou re-internação), aumentando o tempo de permanência hospitalar por mais de sete dias e/ou que cause seqüela por mais de seis meses. Uma complicação grau IV é aquela que resulta em óbito.

#### 4.5 FATORES PROGNÓSTICOS

Está apresentado nas TABELA 4 e 5 estudo analítico quanto a possíveis fatores preditivos dos desfechos primários.

TABELA 4 - ANÁLISE BIVARIADA DE CARACTERÍSTICAS PRÉ-OPERATÓRIAS COMO POSSÍVEIS FATORES PREDITIVOS DE MORBI-MORTALIDADE PRECOCE APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO EM METÁSTASE VERTEBRAL

CARACTERÍSTICA		ODDS RATIO PARA MORTALIDADE EM 30 DIAS (IC)	ODDS RATIO PARA COMPLICAÇÃO $\phi$	ODDS RATIO PARA MORTALIDADE EM 90 DIAS (IC)
	N			
<b>Sexo</b>				
Feminino	91	Ref.	Ref.	Ref.
Masculino	114	1,00 ▪ (0,48-2,06)	1,15 ▪ (0,63-2,10)	1,05 ▪ (0,60-1,83)
<b>Idade</b>				
<70	157	Ref.	Ref.	Ref.
≥70	48	2,94 ** (1,37-6,31)	3,13 *** (1,60-6,14)	2,08 * (1,08-4,00)
<b>Comorbidades</b>				
<b>Índice do QUADRO 1</b>				
Ausente	144	Ref.	Ref.	Ref.
Presente	61	2,20 * (1,05-4,62)	2,22 * (1,18-4,19)	2,38 ** (1,29-4,39)
<b>Índice do QUADRO 2</b>				
Ausente	167	Ref.	Ref.	Ref.
Presente	38	3,25** (1,46-7,25)	2,52 * (1,22-5,19)	2,47 * (1,20-5,07)
<b>Índice do QUADRO 3</b>				
Ausente	140	Ref.	Ref.	Ref.
Presente	65	2,60 ** (1,24-5,41)	2,61 ** (1,40-4,88)	2,87 *** (1,57-5,27)
<b>Tumor primário de progressão lenta</b>				
Sim	124	Ref.	Ref.	Ref.
Não	81	2,21 * (1,07-4,59)	2,48 ** (1,35-4,56)	3,79 *** (2,10-6,85)
<b>Laboratório</b>				
<b>Leucócitos (µL)</b>				
<13.000	165	Ref.	Ref.	Ref.
≥13.000	40	1,78 ▪ (0,77-4,08)	1,81 ▪ (0,88-3,74)	3,17 ** (1,54-6,52)
<b>Linfócitos (µL)</b>				
≥1000	154	Ref.	Ref.	Ref.
<1000	51	3,06 ** (1,44-6,52)	2,71 ** (1,40-5,25)	1,96 * (1,03-3,72)

FONTE: O AUTOR

LEGENDA:  $\phi$  indica incidência de ao menos uma complicação maior em até 30 dias de pós-operatório. Ref. indica variável de referência. IC indica intervalo de confiança de 95%. Valores de p: ▪ se  $p > 0,05$ , \* se  $p$  entre 0,05 e 0,01, \*\* se  $p$  entre 0,01 e 0,001, \*\*\* se  $p < 0,001$ .

TABELA 5 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE CARACTERÍSTICAS PRÉ-OPERATÓRIAS COMO POSSÍVEIS FATORES PREDITIVOS DE MORBI-MORTALIDADE PRECOCE APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO EM METÁSTASE VERTEBRAL

CARACTERÍSTICA		ODDS RATIO PARA MORTALIDADE EM 30 DIAS (IC)	ODDS RATIO PARA COMPLICAÇÃO $\phi$	ODDS RATIO PARA MORTALIDADE EM 90 DIAS (IC)
	<i>n</i>			
Idade				
<70	157	Ref.	Ref.	Ref.
≥70	48	2,73 * (1,20-6,20)	3,15 ** (1,51-6,59)	2,06 * (0,98-4,36)
Comorbidades				
Índice do QUADRO 1				
Ausente	144	Ref.	Ref.	Ref.
Presente	61	1,97 * (0,90-4,33)	2,03 * (1,03-4,02)	2,18 * (1,11-4,31)
Índice do QUADRO 2				
Ausente	167	Ref.	Ref.	Ref.
Presente	38	2,67 * (1,13-6,30)	2,04 * (0,93-4,50)	1,93 * (0,86-4,33)
Índice do QUADRO 3				
Ausente	140	Ref.	Ref.	Ref.
Presente	65	2,33 * (1,07-5,07)	2,37 * (1,21-4,65)	2,60 ** (1,33-5,12)
Tumor primário de progressão lenta				
Sim	124	Ref.	Ref.	Ref.
Não	81	2,56 * (1,17-5,62)	3,07 ** (1,56-6,04)	4,30 *** (2,23-8,30)
Laboratório				
Leucócitos (μL)				
<13.000	165	Ref.	Ref.	Ref.
≥13.000	40	--	--	2,94 * (1,29-6,70)
Linfócitos (μL)				
≥1000	154	Ref.	Ref.	Ref.
<1000	51	3,07 ** (1,37-6,87)	2,84 ** (1,37-5,85)	2,19 * (1,06-4,51)

FONTE: O AUTOR

LEGENDA:  $\phi$  indica incidência de ao menos uma complicação maior em até 30 dias de pós-operatório. Ref. indica variável de referência. IC indica intervalo de confiança de 95%. Valores de p: \* se  $p > 0,05$ , \* se  $p$  entre 0,05 e 0,01, \*\* se  $p$  entre 0,01 e 0,001, \*\*\* se  $p < 0,001$ .

Segue nos próximos parágrafos estudo analítico quanto a possíveis fatores prognósticos dos desfechos secundários.

Com relação ao tempo médio de sobrevida, após análise bivariada, idade ≥70 anos [301 vs 564 dias, *Hazard Ratio* (HR) 1,53, 1,05-2,22,  $p < 0,01$ ], uma ou mais comorbidades do QUADRO 2 (249 vs 546 dias, HR 1,72, 1,10-2,68,  $p < 0,01$ ), uma ou mais comorbidades do QUADRO 3 (297 vs 560 dias, HR 1,50, 1,07-2,11,  $p < 0,01$ ), ausência de tumor primário de progressão lenta (126 vs 747 dias, HR 2,50, 1,78-3,50,  $p < 0,0001$ ), tumor primário desconhecido (100 vs 545 dias, HR 2,54, 1,27-5,07,  $p < 0,0001$ ), leucócitos ≥13.000/μL (127 vs 582 dias, HR 2,16, 1,35-3,43,  $p < 0,001$ ) e contagem total linfócitos <1000/μL (284 vs 568 dias, HR 1,48, 1,03-2,12,  $p < 0,05$ ) foram associados com pior prognóstico. Análise multivariada mostrou que todas estas características pré-operatórias de mau prognóstico foram fatores de risco

independentes. Maior tempo médio de sobrevida foi observado no mieloma múltiplo (1576 vs 336 dias, HR 0,35, 0,25-0,48,  $p < 0,0001$ ). As demais diferenças não foram significativas.

Quanto às complicações sistêmicas, idade  $\geq 70$  anos (OR 2,44,  $p < 0,05$ ), cardiopatia (OR 3,60,  $p < 0,05$ ), ausência de tumor primário de progressão lenta (OR 2,54,  $p < 0,05$ ) e contagem total de linfócitos  $< 1000/\mu\text{L}$  (OR 3,19,  $p < 0,01$ ) foram fatores de risco independentes.

Ausência de tumor primário de progressão lenta foi a única característica pré-operatória associada com infecção de sítio cirúrgico (OR 2,52,  $p < 0,05$ ).

Idade  $\geq 70$  anos e ausência de tumor primário de progressão lenta foram fatores de risco independentes para complicações infecciosas (OR 2,82,  $p < 0,05$  e OR 3,22,  $p < 0,01$ , respectivamente).

As seguintes características foram associadas com falha em resgatar, após análise multivariada: idade  $\geq 70$  anos (OR 3,35,  $p < 0,01$ ), presença de uma ou mais comorbidades dos QUADROS 1 e 3 (OR 2,14,  $p < 0,05$  e OR 2,74,  $p < 0,01$ , respectivamente) e contagem total de linfócitos  $< 1000/\mu\text{L}$  (OR 3,61,  $p < 0,0001$ ).

Falha em resgatar por infecção apresentou correlação, após análise de múltiplas variáveis, com idade  $\geq 70$  anos (OR 2,61,  $p < 0,05$ ), diabetes (OR 3,08,  $p < 0,05$ ), ausência de tumor primário de progressão lenta (OR 2,82,  $p < 0,05$ ) e contagem total de linfócitos  $< 1000/\mu\text{L}$  (OR 4,23,  $p < 0,01$ ).

#### 4.6 MODELO PREDITIVO COMO CLASSIFICAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO

Os pacientes foram estratificados, segundo modelo preditivo proposto, em quatro categorias de risco (TABELA 6), com base na exposição aos seguintes fatores: a) ausência de tumor primário de progressão lenta, b) presença de ao menos uma comorbidade do QUADRO 3 e c) contagem total de linfócitos  $< 1000/\mu\text{L}$ . O GRÁFICO 1 mostra as curvas de sobrevida em 90 dias de acordo com tais características prognósticas. O GRÁFICO 2 ilustra a incidência de morbi-mortalidade precoce de acordo com cada categoria de risco. Segundo a curva ROC, este modelo explicou 72% da mortalidade em 30 dias, 73% da mortalidade em 90 dias e 70% das complicações. Não houve evidência de falta de calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow ( $p = 1$  para todos os desfechos primários). Comparando-se as categorias do modelo, houve aumento progressivo seguindo tendência linear com relação à

mortalidade em 30 dias ( $p<0,0001$ ), mortalidade em 90 dias ( $p<0,0001$ ), complicações globais ( $p<0,0001$ ), sistêmicas ( $p<0,0001$ ), infecciosas ( $p<0,0001$ ), falha em resgatar ( $p<0,0001$ ), falha em resgatar por infecção ( $p<0,0001$ ) e infecção de ferida operatória ( $p<0,05$ ). No GRAFICO 3 é possível observar a distribuição dos fatores prognósticos de acordo com cada categoria de risco. O GRÁFICO 4 mostra a sobrevida em um ano de pós-operatório, de acordo com as quatro categorias de risco cirúrgico.

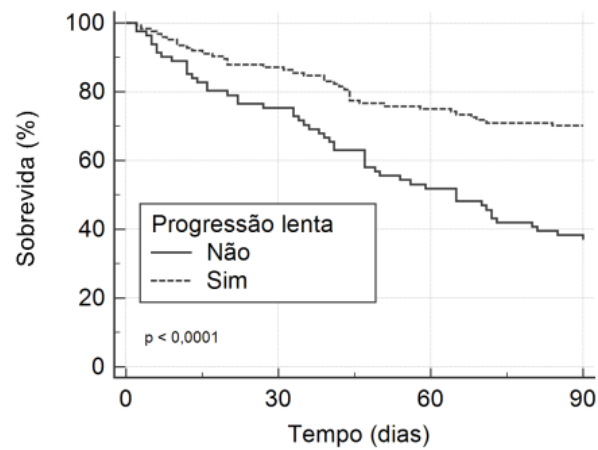
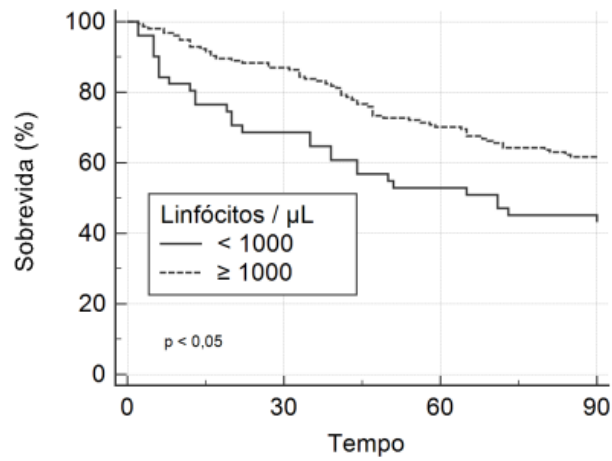
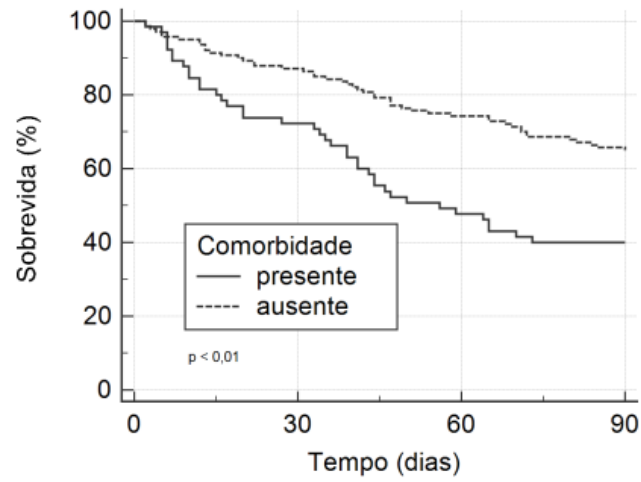
TABELA 6 - MODELO PREDITIVO PROPOSTO COMO CLASSIFICAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO

RISCO	n	Mortalidade em 30 dias (%)	Mortalidade em 90 dias (%)	Complicações(%)
Baixo	66	4	18	12
Médio	88	19	45	31
Alto	44	25	64	48
Extremo	7	71	100	86

FONTE: O AUTOR

LEGENDA: Fatores de risco: a) ausência de tumor primário de progressão lenta, b) presença de ao menos uma comorbidade e c) contagem de linfócitos  $<1000/\mu\text{L}$ . Baixo risco: nenhum fator. Médio risco: um fator. Alto risco: dois fatores. Extremo risco: três fatores.

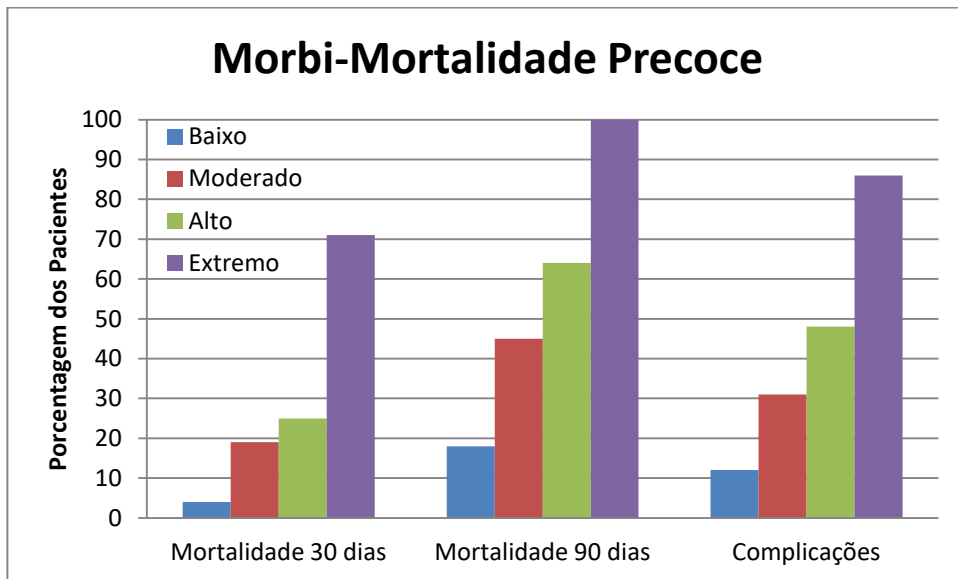
GRÁFICO 1 - CURVAS DE KAPLAN-MEIER PARA SOBREVIDA EM 90 DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO DE ACORDO COM OS FATORES PROGNÓSTICOS DO MODELO PREDITIVO



FONTE: O AUTOR (2017)

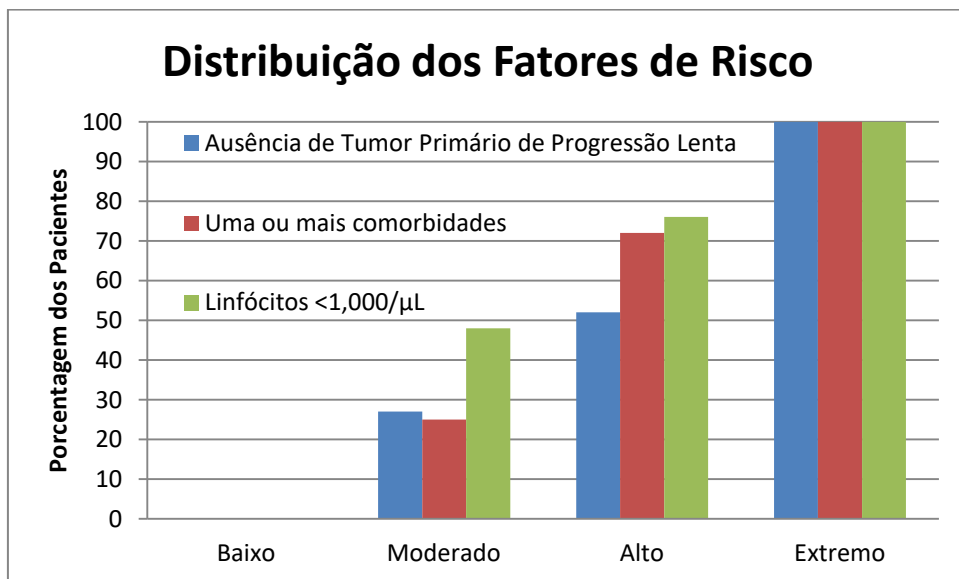


GRÁFICO 2 - MORBI-MORTALIDADE PRECOCE DE ACORDO COM O MODELO PREDITIVO DE RISCO CIRÚRGICO



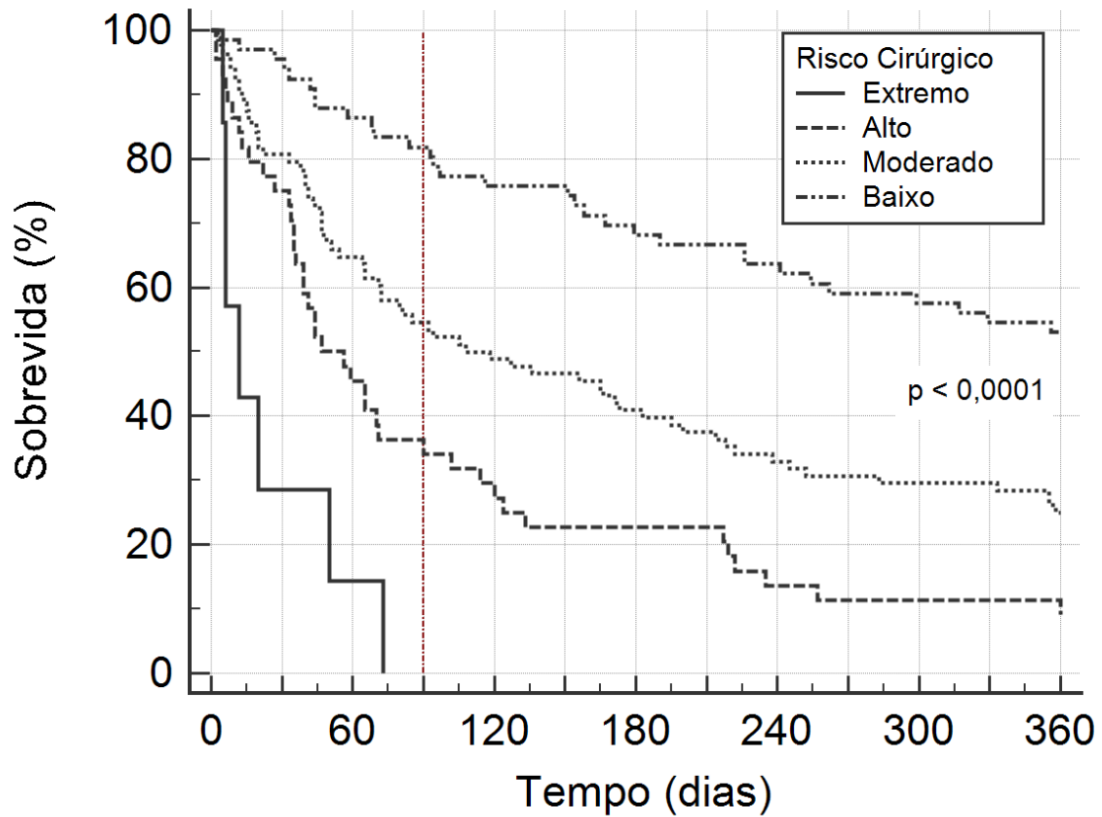
FONTE: O AUTOR (2017)

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO DE ACORDO COM A CATEGORIA DO MODELO PREDITIVO



FONTE: O AUTOR (2017)

GRÁFICO 4 - SOBREVIVÊNCIA EM UM ANO DE PÓS-OPERATÓRIO ESTRATIFICADA PELO MODELO PREDITIVO.



FONTE: O AUTOR (2017)

NOTA: OS ÓBITOS OCORRERAM DE MANEIRA DESIGUAL ENTRE OS GRUPOS SOBRETUDO NO PERÍODO ATÉ 90 DIAS (LINHA VERTICAL DE REFERÊNCIA).

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, o tempo de sobrevida médio observado no pós-operatório foi de 502 dias (TABELA 2), valor superior ao referido por diversos autores, que observaram período de tempo que variou de 227 a 488 dias. (FINKELSTEIN et al., 2003; IBRAHIM et al., 2008; CAHILL et al., 2011; MATTANA et al., 2011; LEE et al., 2014; EAP et al., 2015; VANEK et al., 2015). A inclusão, no presente estudo, de pacientes portadores de mieloma múltiplo pode explicar este valor acima da média porque estes pacientes apresentam maior tempo de sobrevida.

Observou-se mortalidade de 17% em 30 dias, 42% em 90 dias e 70% em 365 dias de pós-operatório (TABELA 2). Estes valores são semelhantes aos de Finkelstein et al. (2003) e Jansson et al. (2006) e apontam para o fato de que o tempo de sobrevida para a maioria dos pacientes operados por DMV é inferior a 12 meses.

Sabe-se que a metástase vertebral originada de câncer gástrico implica em um pior prognóstico. Neste trabalho, 5% destes pacientes sobreviveram por 12 meses após a cirurgia (TABELA 2), valor similar à taxa de 7% relatada por Finkelstein et al. (2003). A metástase vertebral do câncer mamário acarreta maior tempo de sobrevida pós-operatória. No presente estudo, 49% destes pacientes estavam vivos com 12 meses da cirurgia (TABELA 2), valores semelhantes aos 48% de Finkelstein et al. (2003) e aos 41% de Jansson et al. (2006).

Os estudos em DMV são tipicamente observacionais e possuem amostras populacionais bastante heterogêneas. Como os pacientes são submetidos a cirurgias não padronizadas, a busca por outras características clínicas associadas com a sobrevida pós-operatória, além da óbvia agressividade tumoral, deve ser muito criteriosa. Por exemplo, uma técnica operatória mais mórbida poderia ser considerada como fator associado a uma antagônica maior sobrevida, devido ao viés na seleção de pacientes de melhor prognóstico, por serem candidatos mais adequados a uma cirurgia mais agressiva.

Através de análise de múltiplas variáveis, a presente pesquisa mostrou que características pré-operatórias, tais como, tipo histológico agressivo, idade avançada e presença de comorbidades representam pior prognóstico com relação ao tempo de sobrevida após a cirurgia. Estes resultados confirmam o relatos da literatura. (FINKELSTEIN et al., 2003; JANSSON; BAUER, 2006; IBRAHIM et al., 2008; QUAN

et al., 2011; EAP et al., 2015; VANEK et al., 2015; LUKSANAPRUKSA et al., 2016). Outro fator importante que foi demonstrado nesta série é que uma grave linfocitopenia (<1000 células/ $\mu$ L) é fator de risco independente quanto ao tempo de sobrevivência médio (HR 1,48), achado inédito na comparação com a literatura, conforme se observa na recente revisão sistemática de Luksanaprusksa et al. (2016).

É difícil a avaliação de complicação operatória em estudos retrospectivos pela subestimação de eventos e pela falta de padronização dos resultados. (NASSER et al., 2010). É importante que metodologicamente se determine quais desfechos se pretende analisar, visto que existem vários graus de complicações locais, sistêmicas, precoces e tardias.

Neste estudo, foi optado por usar o método de Rampersaud et al. (2006) para caracterizar e classificar as complicações, por ser específico para cirurgia de coluna e por poder ser usado para complicações locais e sistêmicas. Optou-se por analisar somente as complicações maiores porque as complicações menores tendem a ser subnotificadas em estudos retrospectivos, o que poderia causar viés de aferição.

Na presente amostra, 31% das cirurgias evoluíram com alguma complicação (TABELA 3). Na literatura, a incidência de complicações pós-operatórias em DMV varia de 17% até 51%. (LEE et al., 2014; SCHOENFELD et al., 2015). Na atual pesquisa, a maioria (62%) das complicações foram sistêmicas devido, possivelmente, ao fato das complicações menores terem sido desconsideradas, como é o caso de grande parte dos problemas locais relacionados à ferida operatória. Com diferente metodologia, Lau et al. (2013) observaram 47% das complicações como sendo sistêmicas, enquanto que Jansson et al. (2006) reportaram apenas 20%.

A complicação mais frequente, neste estudo, foi a infecção de ferida operatória, que ocorreu em dez por cento dos pacientes operados (TABELA 3). É valor superior à média da literatura (2-12%) e talvez pode ser modificado. (WISE et al., 1999; HOLMAN et al., 2005; JANSSON; BAUER, 2006; DEMURA et al., 2009; ARRIGO et al., 2011; QUAN et al., 2011; BOLLEN et al., 2013; LAU et al., 2013; KELLY et al., 2014). Alguns trabalhos recomendam o uso local da vancomicina em pó com o intuito de reduzir a incidência de infecção de ferida operatória em cirurgia

de coluna de grande porte. Pesquisas futuras poderão comprovar se esta medida também é eficiente em cirurgia para DMV.

Diversos fatores estão associados com aumento no risco de complicações pós-operatórias em DMV. Os resultados apresentados neste estudo são compatíveis com aqueles da literatura no que diz respeito à idade avançada e comorbidades. (PATIL et al., 2007; ARRIGO et al., 2011; LAU et al., 2013). A presente pesquisa encontrou risco aumentado de complicações em quase três vezes (OR 2,84) para pacientes que apresentaram baixa contagem de linfócitos no sangue periférico. Não há relatos semelhantes na literatura.

Na presente pesquisa, foram analisadas apenas as comorbidades associadas com pior prognóstico: nove patologias do índice de Elixhauser e treze do índice de Charlson. Como algumas destas doenças estão presentes em ambos índices, a lista final do presente estudo apresenta 16 comorbidades (QUADRO 3). (VAN WALRAVEN et al., 2009; MENENDEZ et al., 2014).

Poucos estudos associaram os índices de comorbidades com pior prognóstico em cirurgia para DMV. Patil relatou risco aumentado em 50% para ocorrência de complicações em pacientes que apresentaram duas comorbidades do índice de Elixhauser. Arrigo observou este risco aumentado em cinco vezes em pacientes com duas ou mais comorbidades de Charlson. (PATIL et al., 2007; ARRIGO et al., 2011). O presente trabalho mostrou que a presença de, ao menos, uma comorbidade do índice formado pela união das comorbidades significativas de Charlson e Elixhauser foi fator de risco independente para morbi-mortalidade precoce após cirurgia em metástase vertebral (TABELAS 4 e 5). Não há relatos semelhantes na literatura.

A linfocitopenia secundária pode ter diversas etiologias, entre elas: desnutrição, infecção, uso de corticosteróides, radioterapia e quimioterapia. Estas condições estão intimamente relacionadas à DMV. A linfocitopenia reduz a ação dos linfócitos B, T e *natural killers* contra bactérias, vírus e fungos, deixando o organismo suscetível a infecções locais ou à distância. O zinco e algumas vitaminas tem um papel na maturação celular e a sua carência pode explicar em parte a linfocitopenia apresentada pelos pacientes desnutridos. (RÉGENT et al., 2012; BRASS; MCKAY; SCOTT, 2014). Embora a baixa contagem total de linfócitos seja um antigo marcador nutricional e um conhecido fator de mau prognóstico no câncer, surpreendentemente, a revisão da literatura não mostrou a contagem total de

linfócitos pré-operatória como fator de risco para cirurgia em DMV. Os trabalhos revisados utilizaram valor diferente para contagem celular ( $1.500/\mu\text{L}$ ), o que pode explicar estes achados conflitantes. (BLACKBURN et al., 1977; WISE et al., 1999; TRÉDAN et al., 2011; MILNE et al., 2012; KUMAR et al., 2015; BHARADWAJ et al., 2016; HU et al., 2016; LUKSANAPRUKSA et al., 2016). Na atual pesquisa, a contagem total de linfócitos  $<1.000/\mu\text{L}$  foi um forte fator de risco, representando aumento de 3,07 vezes para mortalidade em 30 dias, de 2,19 vezes para mortalidade em 90 dias e de 2,84 vezes para complicações globais. Este risco foi de 3,19 vezes para complicações sistêmicas, de 3,61 vezes para incidência de falha em resgatar e de 4,73 vezes para incidência de falha em resgatar por infecção (vide TABELAS 4/5 e SEÇÃO 4.5). Na presente série, houve um óbito decorrente de sepse causada por *Cândida sp*, que é um raro agente causador de infecção sistêmica, em uma paciente que apresentava contagem total de linfócitos pré-operatória de  $245/\mu\text{L}$ .

Estudos prévios apontaram que pacientes com 70 ou mais anos apresentam piores resultados cirúrgicos. Em nossa amostra, esta característica aumentou em 2,73 vezes o risco de mortalidade em 30 dias, em 3,15 vezes o risco de complicações totais, em 2,44 vezes o risco de complicações sistêmicas, em 2,82 vezes o risco de complicações infecciosas, em 3,35 vezes a incidência de falha em resgatar e em 2,61 vezes a incidência de falha em resgatar por infecção (TABELAS 4/5 e SEÇÃO 4.5).

Neste trabalho, é proposto um modelo preditivo de risco cirúrgico em DMV que leva em consideração não somente a agressividade do tumor primário, mas também a condição sistêmica do paciente. Laufer et al. (2013) afirmam que a condição sistêmica do paciente é fator decisivo na tomada de decisão cirúrgica. No entanto, nenhum dos muitos modelos preditivos existentes na literatura leva em consideração a presença de comorbidades e a capacidade imunológica do paciente. Quanto ao estado nutricional, apenas a albumina sérica foi incluída como fator prognóstico no MP de Ghori et al. (2016).

O novo modelo preditivo estima, por categoria, a ocorrência de eventos desfavoráveis em 90 dias da cirurgia, conforme exposição a três fatores de risco: tumor de progressão não lenta, presença comorbidades e linfocitopenia (TABELA 6, GRÁFICOS 2 e 4). Por definição, este MP pode ser chamado de classificação de risco cirúrgico e, por focar na morbi-mortalidade precoce, não pretende substituir os

MPs existentes, e sim, ser mais um instrumento disponível para ajudar na decisão terapêutica. Por esta mesma razão, não é recomendável a comparação entre os modelos hoje disponíveis para uso. Acredita-se que, devido à facilidade de aplicação, a nova classificação pode ser uma das primeiras ferramentas utilizadas na avaliação do paciente com DMV.

No presente estudo, pacientes classificados como baixo risco apresentaram as menores taxas de morbi-mortalidade pós-operatória, enquanto que os pacientes na categoria de extremo risco apresentaram os piores resultados (TABELA 6). Pesquisas futuras poderiam esclarecer se a classificação proposta é útil para orientar a decisão terapêutica.

Esta pesquisa possui diversas limitações e, sem dúvida, necessita futura validação externa, principalmente em relação aos resultados do modelo preditivo. Pelo desenho retrospectivo, pode ter ocorrido viés de seleção, de aferição e de suscetibilidade. Os resultados podem não ser generalizáveis pelo fato deste estudo ter sido realizado em uma única instituição e sobre uma amostra tipicamente heterogênea.

Em conclusão, foram apresentados os resultados clínicos de uma série consecutiva de pacientes operados para DMV, quanto à sobrevida e complicação pós-operatória. Por fim, foi proposto um modelo preditivo, na forma de uma inédita classificação de risco, com intuito de auxiliar na seleção de pacientes cirúrgicos. Por ser de fácil memorização e por não exigir exames complexos, este modelo pode, de maneira rápida e intuitiva, ajudar na tomada inicial de decisão, durante consulta ambulatorial ou visita hospitalar, em frente a um paciente candidato à cirurgia para doença metastática vertebral.

## 6 CONCLUSÕES

1. O tempo médio de sobrevida pós-operatória foi de 502 dias e a incidência de complicações foi de 31%.
2. O modelo proposto se mostrou adequado estimador de risco cirúrgico relacionado à morbi-mortalidade precoce em doença metastática vertebral.



## REFERÊNCIAS

- ABRAHM, J. L.; BANFFY, M. B.; HARRIS, M. B. Spinal Cord Compression in Patients With Advanced Metastatic Cancer “All I Care About Is Walking and Living My Life”. **Journal of the American Medical Association**, v. 299, n. 8, p. 937–946, 2008.
- ARAUJO, J. L. V.; VEIGA, J. C. E.; FIGUEIREDO, E. G. Management of metastatic spinal column neoplasms - an update. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 40, n. 6, p. 508–513, 2013.
- ARRIGO, R. T.; KALANITHI, P.; CHENG, I. Charlson Score is a Robust Predictor of 30-Day Complications Following Spinal Metastasis Surgery. **Spine**, v. 36, n. 19, p. E1274–E1280, 2011.
- BATSON, O. V. The function of the vertebral veins and their role in the vertebral metastases. **Annals of Surgery**, v. 112, n. 1, p. 138-149, 1940.
- BAUER, H. C. F.; WEDIN, R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases: Prognostication in 241 patients. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v. 66, n. 2, p. 143–146, 1995.
- BHARADWAJ, S.; GINOYA, S.; TANDON, P.. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. **Gastroenterology report**, v. 4, n. 4, p. 272–280, 2016.
- BILSKY, M. H.; BOLAND, P.; LIS, E. Single-stage posterolateral transpedicle approach for spondylectomy, epidural decompression, and circumferential fusion of spinal metastases. **Spine**, v. 25, n. 17, p. 2240–2249, discussion 250, 2000.
- BLACKBURN, G. L.; BISTRAN, B. R.; MAINI, B. S. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 1, n. 1, p. 11–21, 2 jan. 1977.
- BOLLEN, L.; DE RUITER, G. C. W.; PONDAAG, W. Risk factors for survival of 106 surgically treated patients with symptomatic spinal epidural metastases. **European Spine Journal**, v. 22, n. 6, p. 1408–16, 2013.
- BRASS, D.; MCKAY, P.; SCOTT, F. Investigating an incidental finding of lymphopenia. **BMJ**, v. 348, p. 1721–1721, 3 mar. 2014.
- BVBA. **MedCalc Software**. Oostende, Bélgica, 2017.
- CAHILL, K. S.; CHI, J. H.; DAY, A. L. Trends in survival after surgery for breast cancer metastatic to the brain and spinal column in medicare patients: A population-based analysis. **Neurosurgery**, v. 68, n. 3, p. 705–713, 2011.
- CHANG-HYUN, L.; KWON, J.-W.; LEE, J. Direct Decompressive Surgery Followed by Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression. **Spine**, v. 39, n. 9, p. E587–E592, 2014.

CHANG, C.-C.; CHEN, Y.-J.; LO, D.-F. Palliative transpedicular partial corpectomy without anterior vertebral reconstruction in lower thoracic and thoracolumbar junction spinal metastases. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 10, n. 1, p. 113, 2015.

CHARLSON, M. E.; POMPEI P.; ALES K. L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chron Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987

CHEN, Y.-J.; HSU, H.-C.; CHEN, K.-H. Transpedicular partial corpectomy without anterior vertebral reconstruction in thoracic spinal metastases. **Spine**, v. 32, n. 22, p. E623-6, 2007.

CHOI, D.; CROCKARD, A.; BUNGER, C. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: The consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. **European Spine Journal**, v. 19, n. 2, p. 215–222, 2010.

CHOI, D.; FOX, Z.; ALBERT, T. Rapid improvements in pain and quality of life are sustained after surgery for spinal metastases in a large prospective cohort. **British Journal of Neurosurgery**, v. 30, n. 3, p. 337–344, 3 maio 2016.

COHEN, J.; ALAN, N.; ZHOU, J. The 100 most cited articles in metastatic spine disease. **Neurosurgical Focus**, v. 41, n. 2, p. page E10, 2016.

CONSTANS, J. P.; DE DIVITIIS, E.; DONZELLI, R. Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. **Journal of neurosurgery**, v. 59, n. 1, p. 111–118, 1983.

DEMURA, S.; KAWAHARA, N.; MURAKAMI, H. Surgical Site Infection in Spinal Metastasis. **Spine**, v. 34, n. 6, p. 635–639, 2009.

DEYO, R. A.; CHERKIN, D. C.; LOESER, J. D. Morbidity and Mortality in Association Spine with Operations on the Lumbar. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 74, n. 4, p. 536–543, 1992.

EAP, C.; TARDIEUX, E.; GOASGEN, O. Tokuhashi score and other prognostic factors in 260 patients with surgery for vertebral metastases. **Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research**, v. 101, n. 4, p. 483–488, 2015.

ELIXHAUSER, A.; STEINER, C.; HARRIS, D. R. Comorbidity measures for use with administrative data. **Medical Care**, v 36, n. 1, p. 8-27, 1998.

FERREIRA, M. V.; UETA, R. H.; DEL CURTO, D. Avaliação de escores na tomada de decisão em metástases na coluna. **Coluna/ Columna**, v. 14, n. 4, p. 312–316, 2015.

FINDLAY, G. F. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 47, n. 8, p. 761–8, 1984.

FINKELSTEIN, J. A.; ZAVERI, G.; WAI, E. A population-based study of surgery for spinal metastases. Survival rates and complications. **The Journal of bone and joint surgery. British volume**, v. 85, n. 7, p. 1045–1050, 2003.

FOURNEY, D. R.; GOKASLAN, Z. L. Use of “MAPS” for determining the optimal surgical approach to metastatic disease of the thoracolumbar spine: anterior, posterior, or combined - Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. **Journal of Neurosurgery-Spine**, v. 2, n. 1, p. 40–49, 2005.

GAKHAR, H.; SWAMY, G. N.; BOMMIREDDY, R. Study investigating the validity of modified Tokuhashi score to decide surgical intervention in patients with metastatic spinal cancer. **European Spine Journal**, v. 22, n. 3, p. 565–568, 2013.

GEORGE, R.; JEBA, J.; RAMKUMAR, G. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 9, n. 1469–493X (Electronic), p. CD006716, 2015.

GERSZTEN, P. C.; MENDEL, E.; YAMADA, Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? **Spine**, v. 34, n. 22 Suppl, p. S78--S92, 2009.

GHORI, A. K.; LEONARD, D. A.; SAADAT, E. Modeling One-Year Survival after Surgery on the Metastatic Spine. **The Spine Journal**, v. 15, n. 10, p. S113, 2015.

HAYNES, A. B.; WEISER, T. G.; BERRY, W. R. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 5, p. 491–499, 29 jan. 2009.

HOLMAN, P. J.; SUKI, D.; MCCUTCHEON, I. Surgical management of metastatic disease of the lumbar spine: experience with 139 patients. **Journal of neurosurgery. Spine**, v. 2, n. 5, p. 550–563, 2005.

HU, G.; SUN, W.; ZHANG, L. Pretreatment hematologic markers as prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. **Head and Neck**, v. 38, n. January, p. E1332–E1340, 2016.

IBRAHIM, A.; CROCKARD, A.; ANTONIETTI, P. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 8, n. 3, p. 271–278, 2008.

JANSSON, K.; BAUER, H. Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. **European Spine Journal**, v. 15, n. 2, p. 196–202, 2006.

KALFAS, I. H. Tratamento das metástases da coluna vertebral. **Coluna/ Columna**, v. 5, n. 3, p. 189–194, 2006.

KELLY, M. L.; KSHETTRY, V. R.; ROSENBAUM, B. P. Effect of a randomized controlled trial on the surgical treatment of spinal metastasis, 2000 through 2010: A population-based cohort study. **Cancer**, v. 120, n. 6, p. 901–908, 2014.

KNISELY, J.; STRUGAR, J. Does decompressive surgery improve outcome in patients with metastatic epidural spinal-cord compression?. **Nature clinical practice. Neurology**, v. 2, n. 1, p. 10–11, 2006.

KUMAR, S.; VAN POPTA, D.; RODRIGUES-PINTO, R. Risk factors for wound infection in surgery for spinal metastasis. **European spine journal**, v. 24, n. 3, p. 528–532, 2015.

LAU, D.; LEACH, M. R.; THAN, K. D. Independent predictors of complication following surgery for spinal metastasis. **European Spine Journal**, v. 22, n. 6, p. 1402–1407, 2013.

LAUFER, I.; RUBIN, D. G.; LIS, E. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. **The Oncologist**, v. 18, n. 6, p. 744–751, 1 jun. 2013.

LEE, B. H.; PARK, J. O.; KIM, H. S. Perioperative complication and surgical outcome in patients with spine metastases: Retrospective 200-case series in a single institute. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 122, p. 80–86, 2014.

LEI, M.; LI, J.; LIU, Y. Who are the Best Candidates for Decompressive Surgery and Spine Stabilization in Patients With Metastatic Spinal Cord Compression? **Spine**, v. 41, n. 18, p. 1469–1476, 2016.

LEITHNER, A.; RADL, R.; GRUBER, G. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. **European Spine Journal**, v. 17, n. 11, p. 1488–1495, 2008.

LOBLAW, D. A.; LAPERRIERE, N. J.; MACKILLOP, W. J. A Population-based Study of Malignant Spinal Cord. **Clinical Oncology**, v. 15, p. 211–217, 2003.

LOBLAW, D. A.; MITERA, G.; FORD, M. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 84, n. 2, p. 312–317, 2012.

LUKSANAPRUKSA, P.; BUCHOWSKI, J. M.; HOTCHKISS, W. Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis. **The Spine Journal**, v. 17, n. 5, p. 689–708, 2016.

MATTANA, J. L.; DE FREITAS, R.; MELLO, G. J. Estudo da aplicabilidade do escore de Tokuhashi modificado nos pacientes tratados cirurgicamente de metástases vertebrais. **Rev Bras Ortop**, v. 46, n. 4, p. 424–430, 2011.

MENENDEZ, M. E.; NEUHAUS, V.; VAN DIJK, C. N. The Elixhauser comorbidity method outperforms the Charlson index in predicting inpatient death after orthopaedic surgery. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 472, n. 9, p. 2878–2886, 2014.

MILNE, K.; ALEXANDER, C.; WEBB, J. R. Absolute lymphocyte count is associated with survival in ovarian cancer independent of tumor-infiltrating lymphocytes. **Journal of Translational Medicine**, v. 10, n. 1, p. 33, 2012.

MISCUSI, M.; POLLI, F. M.; FORCATO, S. Comparison of minimally invasive surgery with standard open surgery for vertebral thoracic metastases causing acute myelopathy in patients with short- or mid-term life expectancy: surgical technique and early clinical results. **Journal of neurosurgery. Spine**, v. 22, n. 5, p. 518–25, 2015.

MORGEN, S. S.; LUND-ANDERSEN, C.; LARSEN, C. F. Prognosis in Patients With Symptomatic Metastatic Spinal Cord Compression. **Spine**, v. 38, n. 16, p. 1362–1367, 2013.

MORGEN, S. S.; NIELSEN, D. H.; LARSEN, C. F. Moderate precision of prognostic scoring systems in a consecutive, prospective cohort of 544 patients with metastatic spinal cord compression. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 140, n. 12, p. 2059–2064, 2014.

NASSER, R.; YADLA, S.; MALTENFORT, M. G. Complications in spine surgery. **Journal of neurosurgery. Spine**, v. 13, n. 2, p. 144–157, 2010.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **CLINICAL GUIDELINE CG75- Metastatic spinal cord compression in adults: risk assessment, diagnosis and management**, 2008.

PATCHELL, R. A.; TIBBS, P. A.; REGINE, W. F. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. **Lancet**, v. 366, n. 9486, p. 643–648, 2005.

PATIL, C. G.; LAD, S. P.; SANTARELLI, J. National inpatient complications and outcomes after surgery for spinal metastasis from 1993-2002. **Cancer**, v. 110, n. 3, p. 625–630, 2007.

PAULINO PEREIRA, N. R.; BEKS, R. B.; JANSSEN, S. J. Are allogeneic blood transfusions associated with decreased survival after surgical treatment for spinal metastases? **Spine Journal**, v. 16, n. 8, p. 951–961, 2016a.

PAULINO PEREIRA, N. R.; JANSSEN, S. J.; VAN DIJK, E. Development of a Prognostic Survival Algorithm for Patients with Metastatic Spine Disease. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 98, n. 21, p. 1767–1776, 2016b.

RAMPERSAUD, Y. R.; MORO, E. R. P.; NEARY, M. A. Intraoperative adverse events and related postoperative complications in spine surgery: Implications for enhancing patient safety founded on evidence-based protocols. **Spine**, v. 31, n. 13, p. 1503-1510, 2006.

PRINDLE, A.; LIU, J.; ASALLY, M. Analyzing “Failure to Rescue:” is this an opportunity for outcome improvement in cardiac surgery? **Ann Thorac Surg**, v. 527, n. 7576, p. 59–63, 2016.

QUAN, G. M. Y.; VITAL, J.-M.; AUROUER, N. Surgery improves pain, function and quality of life in patients with spinal metastases: a prospective study on 118 patients. **European Spine Journal**, v. 20, n. 11, p. 1970–1978, 2011.

QURAIISHI, N. A.; RAJABIAN, A.; SPENCER, A. Reoperation rates in the surgical treatment of spinal metastases. **The Spine Journal**, v. 15, n. 3, p. S37–S43, 2015.

R CORE TEAM. **R: A language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, 2016.

RADES, D.; ABRAHM, J. L. The role of radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 7, n. 10, p. 590–598, 2010.

RADES, D.; HUTTENLOCHER, S.; DUNST, J. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 22, p. 3597–3604, 2010.

RÉGENT, A.; KLUGER, N.; BÉREZNÉ, A. Démarche diagnostique devant une lymphopénie: Quand penser à la lymphopénie CD4+ idiopathique? **Revue de Medecine Interne**, v. 33, n. 11, p. 628–634, 2012.

RODRIGUES, L. C. L.; BORTOLETTO, A.; MATSUMOTO, M. Efetividade da intervenção cirúrgica na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes com lesões metastáticas na coluna vertebral. **Coluna/ Columna**, v. 13, n. 1, p. 57–62, 2014.

RODRIGUES, L. M. R.; VALESIN FILHO, E. S.; UENO, F. H. Qualidade de vida de pacientes submetidos à descompressão por lesão vertebral metastática. **Acta Ortop Bras**, v. 19, n. 3, p. 149–153, 2011.

SANSÃO, C. C.; TADEU, P.; CAVALI, M. Estudo da aplicabilidade do escore de Tokuhashi modificado nos pacientes tratados cirurgicamente de metástases vertebrais. **Coluna/ Columna**, v. 7, n. 2, p. 167–170, 2008.

SCHOENFELD, A. J.; LE, H. V.; MARJOUA, Y. Assessing the utility of a clinical prediction score regarding 30-day morbidity and mortality following metastatic spinal surgery: The New England Spinal Metastasis Score (NESMS). **Spine Journal**, v. 16, n. 4, p. 482–490, 2015.

SCIUBBA, D. M. Management of metastatic spine disease. **JSM Neurosurg Spine**, v. 4, n. 3, p. 182–188, 2014.

SCIUBBA, D. M.; PETTEYS, R.; DEKUTOSKI, M. **Diagnosis and management of metastatic spine disease** **J Neurosurg Spine**, 2010. .

SIOUTOS, P. J.; ARBIT, E.; MESHULAM, C. F. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. **Cancer**, v. 76, n. 8, p. 1453–9, 1995.

STIRLING, A. The surgical management of metastatic spinal cord compression. **The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)**, p. 22–24, 2010.

TATSUI, H.; ONOMURA, T.; MORISHITA, S. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. **Spine**, v. 21, n. 18, p. 2143–2148, 1996.

TIPSMARK, L. S.; BÜNGER, C. E.; WANG, M. Healthcare costs attributable to the treatment of patients with spinal metastases: a cohort study with up to 8 years follow-up. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015.

TOKUHASHI, Y.; MATSUZAKI, H.; ODA, H. Revised Scoring System for Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis. **Spine**, v. 30, n. 19, p. 2186–2191, 2005.

TOKUHASHI, Y.; UEI, H.; OSHIMA, M. Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis. **World journal of orthopedics**, v. 5, n. 3, p. 262–71, 2014.

TOMITA, K.; KAWAHARA, N.; BABA, H. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. **Spine**, v. 22, n. February 1997, p. 324–333, 1997.

TOMITA, K.; KAWAHARA, N.; KOBAYASHI, T. Surgical strategy for spinal metastases. **Spine**, v. 26, n. 3, p. 298–306, 2001.

TRÉDAN, O.; RAY-COQUARD, I.; CHVETZOFF, G. Validation of prognostic scores for survival in cancer patients beyond first-line therapy. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 95, 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. **Manual de normalização de documentos científicos**. Curitiba: Editora UFPR, 2017.

VAN DER LINDEN, Y. M.; DIJKSTRA, S. P. D. S.; VONK, E. J. A. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: Results based on a randomized trial of radiotherapy. **Cancer**, v. 103, n. 2, p. 320–328, 2005.

VAN WALRAVEN, C.; AUSTIN, P. C.; JENNINGS, A. A Modification of the Elixhauser Comorbidity Measures Into a Point System for Hospital Death Using Administrative Data. **Medical Care**, v. 47, n. 6, p. 626–633, 2009.

VANEK, P.; ONDREJ, B.; TREBICKY, F. Influence of the Preoperative Neurological Status on Survival After the Surgical Treatment of Symptomatic Spinal Metastases With Spinal Cord Compression. **Spine**, v. 40, n. 23, p. 1824–1830, 2015.

WANG, J. C.; BOLAND, P.; MITRA, N. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 1, n. 3, p. 287–298, 2004.

WIBMER, C.; LEITHNER, A.; HOFMANN, G. Survival Analysis of 254 Patients After Manifestation of Spinal Metastases. **Spine**, v. 36, n. 23, p. 1977–1986, 2011.

WISE, J. J.; FISCHGRUND, J. S.; HERKOWITZ, H. N. Complication, Survival Rates, and Risk Factors of Surgery for Metastatic Disease of the Spine. **Spine**, v. 24, n. 18, p. 1943–1951, 1999.

YAMASHITA, T.; SIEMIONOW, K. B.; MROZ, T. E. A Prospective Analysis of Prognostic Factors in Patients With Spinal Metastases. **Spine**, v. 36, n. 11, p. 910–917, 2011.

YANG, Z.; YANG, Y.; ZHANG, Y. Minimal access versus open spinal surgery in treating painful spine metastasis: a systematic review. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2015.

YOUNG, R. F.; POST, E. M.; KING, G. A. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. **Journal of neurosurgery**, v. 53, n. 6, p. 741–8, 1980.



## APÊNDICE 1 - FICHA DE CAMPO

FICHA DE CAMPO – COMPLICAÇÕES E SOBREVIDA DA CIRURGIA PARA METÁSTASE VERTEBRAL				
SEÇÃO I – DADOS GERAIS				
Nome: _____		Domicílio (cidade e UF): _____		
Nº Prontuário: _____	Sexo : 1- Masc <input type="checkbox"/> 2- Fem <input type="checkbox"/>	Nascimento: _____ / _____ / _____	Idade: _____ (dia da cirurgia)	
Comorbidade *  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Sítio Primário:</b> 1-próstata    5-mieloma múltiplo 2-mama        6-cólon 3-rim            7-desconhecido 4-pulmão      8-outro: _____		Meta coluna primeiro sintoma ? (0 / 1) <input type="checkbox"/>	
SEÇÃO II – DADOS ESPECÍFICOS				
C I R U R G I A	Internação ____ / ____ / ____	Cirurgia ____ / ____ / ____	Alta ____ / ____ / ____	
	Dias até cirurgia * <input type="checkbox"/>	Dias PO para alta <input type="checkbox"/>	Total dias internado <input type="checkbox"/>	
	Deficit Motor Pre op (torácica) (0 / 1) <input type="checkbox"/>	ASA <input type="checkbox"/>	Anatomo e Imuno: _____ _____ _____	
	<b>LAB PRÉ OP</b> LEUCO: _____ LINFO: _____		CORTICOIDE (0 / 1) PRE <input type="checkbox"/> POS <input type="checkbox"/>	ANTICOAG <sup>##</sup> (0 / 1) PRE <input type="checkbox"/> POS <input type="checkbox"/>
	Abordagem <sup>***</sup> 1-cervical, 2-cervico-torácica, 3-torácica 4-toraco-lombar, 5-lombar, 6-lombo-sacra e lombo-iliaca 7-múltipla	Acesso <input type="checkbox"/> 1 - Ant 2 - Post	Descompressão <input type="checkbox"/> 0- Não 1- Sim  Nivel(s): _____	Fixação <input type="checkbox"/> 0- Não 1- Sim
		Tempo anestesia (min) <input type="checkbox"/>  Início: _____ Fim: _____	Invasividade ** <input type="checkbox"/>	Implantes: _____ _____ _____
S O B R E V I D A O U S E G U I M E N T O	Óbito (0/1) <input type="checkbox"/>  ____ / ____ / ____	Causa: _____ _____ _____		
	Perda de seguimento? (0/1) <input type="checkbox"/>	<b>SOBREVIDA OU SEGUIMENTO PÓS OPERATÓRIO (DIAS)</b> <input type="checkbox"/>		
		Última Avaliação Tasy ____ / ____ / ____  Última Avaliação Físico ____ / ____ / ____		

**SEÇÃO III – COMPLICAÇÕES**

**Legenda:**

Locais: 1-Infecção, 2-deiscência, 3-recidiva, 4-fístula líquórica, 5-sangramento, 6-implante, 7-outra  
Sistêmicas: 8-vascular, 9-cardio, 10-pulmonar, 11-renal, 12-hepática, 13-neuro, 14-gastro, 15-outra.

**COMPLICAÇÕES**

0 - NAO  
1 - SIM

**Complicação 1**  
(usar legenda)

**Subtipo (A):**

1-Precoce

2-Tardia

**Subtipo (B):**

1-Local

2-Sistêmica

**Infecção FO:**

0 - não

1 - sim

Germe: \_\_\_\_\_

Data

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Descrição / Observação:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Complicação 2**  
(usar legenda)

**Subtipo (A):**

1-Precoce

2-Tardia

**Subtipo (B):**

1-Local

2-Sistêmica

**Infecção FO:**

0 - não

1 - sim

Germe: \_\_\_\_\_

Data

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Descrição / Observação:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Complicação 3**  
(usar legenda)

**Subtipo (A):**

1-Precoce

2-Tardia

**Subtipo (B):**

1-Local

2-Sistêmica

**Infecção FO:**

0 - não

1 - sim

Germe: \_\_\_\_\_

Data

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Descrição / Observação:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**SEÇÃO IV – OBSERVAÇÕES**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Em caso de perda de seguimento ou dados incompletos, não esquecer:

RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_ TELS: \_\_\_\_\_

\_INFO\_DO\_RHC: \_\_\_\_\_

NOME\_DA\_MAE: \_\_\_\_\_







\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## APÊNDICE 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

CARACTERÍSTICA	VALOR
Idade (anos)	58,9 ± 13,3
Tempo (dias)	
Internação total	13,9 ± 8,7
Até cirurgia	7,4 ± 6,0
Da cirurgia até a alta	6,7 ± 5,1
Anestesia (duração em minutos)	234 ± 65,2
Índice de Invasão	7,8 ± 1,5
Contagem celular no sangue periférico (célula por µL)	
Leucócitos	9.686,4 ± 3.822,6
Linfócitos	1.613,0 ± 772,3

CARACTERÍSTICA	N (%)
Sexo masculino	114 (55%)
Regime de internação urgente	136 (66%)
Domicílio	
Curitiba ou região metropolitana	123 (60%)
Até 300km de Curitiba	67 (33%)
Mais de 300km de Curitiba	15 (7%)
Pacientes vivos na coleta dos dados	12 (6%)
Óbito antes da alta	14 (7%)
Classificação ASA 3 ou pior	92 (45%)
Via de acesso	
Posterior	201 (98%)
Anterior	4 (2%)
Abordagem	
Cervical/cérvico-torácica	11 (5%)
Torácica	70 (34%)
Tóraco-lombar	71 (35%)
Lombar/lombossacra	49 (24%)
Múltipla	4 (2%)
Instrumentação	204 (99%)
Tumor primário	
Próstata	51 (24%)
Mama	43 (21%)
Mieloma Múltiplo	26 (13%)
Metástase vertebral como primeiro sintoma do tumor	
Em todos os tumores primários	62 (30%)
No mieloma múltiplo	17 (65%)

## ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

  	  
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>	Continuação do Parecer: 1.240.919
<p><b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b></p> <p><b>Título da Pesquisa:</b> Complicações na cirurgia para metástase vertebral  <b>Pesquisador:</b> Pedro Reggiani Anzuetúgi  <b>Área Temática:</b>  <b>Versão:</b> 2  <b>CAAE:</b> 47571015.2.0000.0098  <b>Instituição Proponente:</b> Hospital Erasto Gaertner  <b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio</p> <p><b>DADOS DO PARECER</b></p> <p><b>Número do Parecer:</b> 1.240.919</p> <p><b>Apresentação do Projeto:</b>  <b>Introdução:</b>            O trabalho consiste na análise retrospectiva dos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de metástase vertebral. Logo, será um estudo retrospectivo, observacional e longitudinal. Mais de 1,6 milhão de casos novos de câncer foram registrados nos Estados Unidos em 2013, ao passo que, no Brasil, foram estimados 576 mil novos diagnósticos para 2014. A probabilidade de desenvolvimento de uma neoplasia maligna entre os 60 e 69 anos é de 16% nos homens e de 10,4% nas mulheres, passando para 38% nos homens e 26,7% nas mulheres acima dos 70 anos de idade. Considerando que houve aumento de 12 anos na expectativa de vida do brasileiro nas últimas duas décadas, espera-se incidência ainda maior de câncer no Brasil nos próximos anos (1,2). O osso é o terceiro local mais afetado pelas metástases à distância, depois do pulmão e do fígado. Estas lesões se traduzem na forma mais comum de neoplasia maligna do esqueleto, acometendo a coluna vertebral na maioria dos casos, em especial o segmento torácico, local mais frequente das compressões medulares. As metástases vertebrais são originadas principalmente dos tumores de próstata e mama, em decorrência da alta incidência destes tumores na população e da tendência que estas neoplasias têm de causar metástases aos ossos (3,4). Para 2014, foram estimados 69 e 57 mil casos novos de tumor maligno de próstata e mama no Brasil, segundo e terceiro câncer mais comum, respectivamente (2). Logo, a doença</p>	<p>metastática da coluna vertebral deve ser considerada um problema relevante e crescente na saúde pública. O tratamento das metástases vertebrais é vasto e multidisciplinar, incluindo medidas conservadoras e invasivas. As modalidades de tratamento não cirúrgico incluem: quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia. A cirurgia para metástase no esqueleto axial é indicada sobretudo nas compressões de estruturas neurais e na instabilidade do segmento acometido, abrangendo desde técnicas minimamente invasivas, como a descompressão por acesso mínimo, a radiofrequência, a fixação pedicular percutânea e a vertebroplastia/cifoplastia, até os procedimentos invasivos convencionais como a descompressão ampla e a estabilização aberta por diferentes maneiras (3-8). A cirurgia para metástase vertebral resulta em ganho de qualidade de vida, redução da dor e melhora da função (9,10), embora sejam elevados os custos de internação hospitalar (11). 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, escores para estimativa da sobrevida e o escore que define instabilidade vertebral (SINS - Spine Instability Neoplastic Score). As complicações da cirurgia para a doença metastática vertebral ocorrem em 20% a 29,4% dos casos (12-14), em decorrência de diversos fatores de risco associados ao câncer: idade avançada, comorbidades clínicas, imunodeficiência, desnutrição, internação prolongada e irradiação local. As pesquisas nacionais não atingiram número suficiente de casos para fornecerem informações relevantes sobre as complicações da cirurgia para metástase vertebral (10,15,16). Logo, justifica-se o presente estudo com o objetivo de conhecer as taxas reais de tais complicações em instituição nacional, o poderia levar ao aprimoramento dos protocolos clínicos locais, em especial quando se considera que as desigualdades socioeconômicas influenciam na mortalidade e sobrevida do câncer (1,17). Com os resultados desta pesquisa, os pacientes pertencentes ao grupo de risco que ultrapasse os benefícios da cirurgia poderão ser candidatos a tratamento conservador exclusivo ou às técnicas minimamente invasivas, estas, cada vez mais indicadas nos países desenvolvidos (18,19).</p> <p><b>Hipótese:</b>            O paciente portador de metástase vertebral, quando submetido a tratamento cirúrgico, apresenta taxa de complicação pós-operatória de 20% e sobrevida média de 12 meses.</p> <p><b>Metodologia:</b>            A coleta dos dados será realizada através da revisão de prontuários que deverá responder a</p>
Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201 Bairro: Jardim das Américas CEP: 81.520-060 UF: PR Município: CURITIBA Telefone: (41)3361-5271 E-mail: cep@pcc.org.br	Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201 Bairro: Jardim das Américas CEP: 81.520-060 UF: PR Município: CURITIBA Telefone: (41)3361-5271 E-mail: cep@pcc.org.br
Página 01 de 05	Página 02 de 05

 **LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER** 

Continuação do Parecer: 1.240.919

questões levantadas conforme ficha de campo anexada. Estes dados serão tabulados através do programa Excel 2007® e os pacientes serão divididos em dois grupos principais (com e sem complicação) para fins de análise estatística através do programa SPSS 19.0®. O grupo que apresentar complicação será então subdividido entre aqueles que apresentam complicações locais/sistêmicas e precoces/tardias. O perfil do paciente pertencente a cada grupo/subgrupo será detalhado através de análise estatística descritiva (média, desvio padrão, frequência e percentual). Os testes "T", "F" e qui-quadrado poderão indicar fatores de risco associados às complicações cirúrgicas. A sobrevida será analisada através do estimador de Kaplan-Meier.

**Objetivo da Pesquisa:**  
**Objetivo Primário:**  
 Identificar o índice de complicações pós operatórias do paciente submetido à cirurgia para tratamento de metástase vertebral.

**Objetivo secundário:**  
 1. Identificar possíveis fatores associados às complicações.  
 2. Agrupar as complicações em: precoces/tardias e sistêmicas/locais.  
 3. Avaliar a sobrevida pós-operatória do paciente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**  
**Riscos:**  
 Amostra ser insuficiente para análise com significância.

**Benefícios:**  
 Levantar ao conhecimento do índice real de complicações da cirurgia em estudo, em hospital nacional especializado em câncer.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**  
 Para este projeto nada consta.



**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**  
 Termos e considerações apresentados satisfatoriamente.

**Recomendações:**  
 Sem recomendações, projeto aprovado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**  
 O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201  
 Bairro: Jardim das Américas CEP: 81.520-060  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3381-5271 E-mail: oep@pcc.org.br

Página 03 de 05

 **LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER** 

Continuação do Parecer: 1.240.919

**Considerações Finais a critério do CEP:**  
 Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como: "Complicações na cirurgia para metástase vertebral", cujo número de protocolo é P.P. nº 2430 e tem como pesquisador responsável V. Sa. Foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi Aprovado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	encaminhamento.jpg	23/07/2015 15:44:54		Aceito
Outros	concordancia.jpg	23/07/2015 15:52:50		Aceito
Outros	confidencialidade.jpg	23/07/2015 15:57:25		Aceito
Outros	uso especifico.jpg	23/07/2015 15:59:06		Aceito
Outros	responsabilidade.jpg	23/07/2015 16:00:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.jpg	23/07/2015 16:05:07		Aceito
Outros	declaracao.jpg	23/07/2015 16:06:15		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.jpg	23/07/2015 16:24:55		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_553423.pdf	23/07/2015 16:32:16		Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	30/08/2015 14:29:13		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recurso.docx	30/08/2015 14:20:07	Pedro Reggiani Anzuatêgui	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_A.docx	30/08/2015 14:21:35	Pedro Reggiani Anzuatêgui	Aceito
Outros	ficha_de_campo_A.docx	30/08/2015 14:24:15	Pedro Reggiani Anzuatêgui	Aceito
Outros	qualificacao_A.docx	30/08/2015 14:25:35	Pedro Reggiani Anzuatêgui	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	03/09/2015 10:36:58		Aceito
Outros	Carta_de_Recurso.pdf	03/09/2015 10:34:56	Pedro Reggiani Anzuatêgui	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201  
 Bairro: Jardim das Américas CEP: 81.520-060  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3381-5271 E-mail: oep@pcc.org.br

Página 04 de 05



LIGA PARANAENSE DE  
COMBATE AO CÂNCER



Continuação do Parecer: 1.240.919

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 23 de Setembro de 2015

---

Assinado por:  
Jordan Zanetti Silva  
(Coordenador)

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

UF: PR Município: CURITIBA

Telefone: (41)3361-5271

CEP: 81.520-060

E-mail: cep@pcc.org.br