



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Cancro do pulmão na mulher A realidade na região da Guarda

Carlos Filipe Correia da Silva de Sá Esteves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Doutor Luís Ferreira

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos e Ana, por todo o amor e carinho, por serem um exemplo a seguir, por me terem possibilitado tamanha oportunidade e pelo apoio que sempre me deram que tornou este momento possível.

Aos meus irmãos, Pedro e Diogo, companheiros de guerras, jogos, alegrias e tristezas, com quem sei que posso sempre contar.

Agradecimentos

À minha namorada, Joana, que sempre me apoiou e disponibilizou tempo seu para me ajudar.

Ao meu orientador, Dr. Luís Ferreira, por todo o tempo dispensado no apoio para que este trabalho possa agora existir.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela aprendizagem e formação que me proporcionou ao longo do curso.

A todos os meus amigos, que tornaram estes anos de árduo trabalho em pura diversão.

A Deus, por toda a fé que me sustenta a cada novo dia.

Resumo

Introdução: O cancro do pulmão é responsável por mais de um milhão de novos casos por ano, a nível mundial. É uma neoplasia com incidência crescente entre as mulheres, sendo a segunda mais frequente. Calcula-se que a média de idade ao diagnóstico em Portugal no sexo feminino seja entre os 62 e 66 anos e o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente. Pensa-se que o tabaco seja um dos fatores de risco mais importantes, contudo investigadores apontam também como causas fatores do meio ambiente, genéticos e hormonais. O objetivo deste estudo foi conhecer o panorama oncológico das mulheres seguidas no serviço de Pneumologia do Hospital Sousa Martins através da análise das características epidemiológicas, clínicas, terapêuticas e de sobrevida dos casos de cancro do pulmão.

Materiais e Métodos: Analisaram-se os processos clínicos das doentes do sexo feminino com diagnóstico de Cancro do Pulmão, seguidas na Unidade de Pneumologia Oncológica do Hospital Sousa Martins no período de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2014; Usou-se o teste Qui-quadrado para avaliar “*Características dos doentes com neoplasia de pulmão segundo o tipo histológico*”, teste de Kruskal-Wallis e subsequentemente testes de Mann-Whitney com correção de Bonferroni para análise das diferenças entre os vários tipos histológicos e o tempo de sobrevida e teste de Kruskal Wallis para analisar as diferenças entre o grupo de jovens, população normal e idosos, em relação aos hábitos tabágicos, contexto profissional e o tempo de sobrevida.

Resultados: Nesta amostra de 67 pacientes, 64,2% enquadram-se na população adulta (entre os 35-75 anos) e 35,8 % são idosos (> 75 anos); No que concerne aos hábitos tabágicos, 83,6% não são fumadoras, 7,5% são fumadoras passivas, 6% fumadoras e 3 % ex-fumadoras. O tipo histológico mais frequente com 52,2% das doentes é o adenocarcinoma, seguindo-se com 16,4% o CPPC, com 11,9% o tumor carcinóide, com 9% o carcinoma epidermoide, e outros tipos histológicos ocupando 10,4%. O estágio da doença à data do diagnóstico com maior incidência é o IV com 74,6% das pacientes. Quanto à terapêutica 31,3% dos casos optou-se por quimioterapia isolada, tal como por terapia de suporte, em 16,4% por quimioterapia associada a radioterapia, em 13,4% por resseção cirúrgica, em 4,5% por radioterapia isolada e em 3% por resseção cirúrgica associada a quimioterapia. O tempo médio de sobrevida é 20,49 meses. Ao diagnóstico, 74,6% apresentavam metástases, sendo as ósseas e as hepáticas as mais frequentes.

Conclusões: A idade média de diagnóstico encontrada foi consideravelmente superior à descrita em vários estudos. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre hábitos tabágicos e histologia ou tempo de sobrevida, conjuntura que contraria totalmente a literatura. A maioria dos tumores foi diagnosticado em estágio avançado, sendo que o

adenocarcinoma e o CPPC foram os tipos histológicos mais frequentes a serem diagnosticados no estágio IV. Foi possível, apesar disso, tratar cirurgicamente 16,4% das doentes. A quimioterapia foi o tratamento com maior incidência nos adenocarcinomas, enquanto a ressecção cirúrgica no tipo carcinoide. Pacientes com tumor carcinoide tiveram, em média, mais meses de sobrevida do que doentes com adenocarcinoma ou carcinoma pulmonar de pequenas células.

Palavras chaves: cancro do pulmão; mulheres; tabaco; histologia; estadiamento.

Abstract

Introduction: Lung cancer is responsible for over one million new cases per year worldwide. It is a neoplasia with increasing incidence among women, being the second most frequent. It is estimated that the average age at diagnosis in Portugal in women is between 62 and 66 years and adenocarcinoma is the most common histological type. Tobacco is thought to be one of the most important risk factors, however investigators also point out as causes environmental factors, genetic and hormonal. The objective of this study was to have an oncological overview over the women's cancer followed by Pneumology Service of Hospital Sousa Martins by analysing the epidemiological, clinical, therapeutic and survival of lung cancer cases.

Materials and Methods: The medical records of all female patients diagnosed with Lung Cancer, followed in Oncologic Pneumology Unit of Hospital Sousa Martins in the period 1 January 2007 to 31 December 2014 were analysed, using the chi-square test to assess "Characteristics of patients with lung cancer according to histological type," Kruskal-Wallis test and subsequently Mann-Whitney tests with Bonferroni correction for analysis of the differences between the various histological types and survival time and Kruskal Wallis test to analyse the differences between the population groups of youth, adults and the elderly, in relation to smoking habits, professional context and survival time.

Results: In this sample of 67 elements, 64.2% fall in the adults group (between 35-75 years) and 35.8% are elderly (> 75 years); Concerning the smoking habits, 83.6% are non-smokers, 7,5% passive smokers, 6% smokers and 3% former smokers. The most common histologic type with 52,2% of patients is adenocarcinoma, followed by SCLC with 16.4%, carcinoid tumor with 11,9%, squamous cell carcinoma with 9%, with other histological types occupying 10,4%. The stage of disease at diagnosis with the highest incidence is the IV with 74,6% of patients. As to therapeutics, in 31.3% of the cases the option was chemotherapy alone, as well as supportive therapy, in 16.4% chemotherapy and radiotherapy, in 13.4% by surgical resection, in 4.5% for isolated radiotherapy and in 3% by surgical resection associated with chemotherapy. The average survival time is 20.49 months. At diagnosis, 74,6% had metastases, being bone and liver the most frequent.

Conclusions: The average age of diagnosis found was considerably higher than that described in several studies. There was no statistically significant association between smoking habits and histology or survival time, situation that totally contradicts the literature. Most tumors were diagnosed in advanced stages, wherein the adenocarcinoma and CPPC were the most common histologic types to be diagnosed with stage IV. Nevertheless, it was possible to surgically treat 16.4% of patients. Chemotherapy is the treatment with the highest incidence in adenocarcinomas, while in carcinoid type was the surgical resection. Patients with

carcinoid tumors had, on average, more months of survival than patients with pulmonary adenocarcinoma or small cell carcinoma.

Key words: lung cancer; women; tobacco; histology; staging.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
2.1. Tipo de estudo	3
2.2. Amostra	3
2.3. Variáveis e sua operacionalização	4
2.4. Procedimentos	5
2.5. Metodologia estatística	5
3. Resultados	7
3.1. Caracterização da amostra	7
3.1.1. Análise descritiva das características demográficas, clínicas e epidemiológicas das doentes	7
3.2. Análise inferencial	9
3.2.1. Características das doentes com neoplasia do pulmão segundo o estágio da doença à data do diagnóstico	9
3.2.2. Características das doentes com neoplasia do pulmão segundo	

o tipo histológico	14
3.2.3. Características das doentes com neoplasia do pulmão segundo o tempo de sobrevida	17
3.2.4. Análise do tempo de sobrevida	20
4. Discussão	23
5. Conclusões	28
6. Referências bibliográficas	29
Anexo I - Protocolo do estudo	31
Anexo II - Gráficos correspondentes à análise descritiva	33

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo o grupo etário	10
Gráfico 2 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo a histologia	10
Gráfico 3 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo o tratamento	11
Gráfico 4 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo a sobrevivência	12
Gráfico 5 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo o estado profissional	13
Gráfico 6 - Análise inferencial da histologia segundo o grupo etário	14
Gráfico 7 - Análise inferencial da histologia segundo o tratamento	15
Gráfico 8 - Análise inferencial da histologia segundo o contexto profissional	15
Gráfico 9 - Análise inferencial da histologia segundo a condição viva/falecida	16
Gráfico 10 - Análise inferencial da histologia segundo o estado profissional	17
Gráfico 11 - Curvas de Kaplan-Meier em função da histologia	20
Gráfico 12 - Curvas de Kaplan-Meier em função do estadiamento	20
Gráfico 13 - Curvas de Kaplan-Meier em função do tratamento	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Variáveis e sua operacionalização	4
Tabela 2 - Análise descritiva da amostra	8
Tabela 3 - Tratamento em função do estágio tumoral	11
Tabela 4 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral	12
Tabela 5 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral	13
Tabela 6 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral	13
Tabela 7 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral	13
Tabela 8 - Análise inferencial da sobrevida em função da histologia	16
Tabela 9 - Análise inferencial da sobrevida em função da histologia	17
Tabela 10 - Análise inferencial do tempo de sobrevida em função da existência de mutação	18
Tabela 11 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral	18
Tabela 12 - Análise inferencial da sobrevida em função do tratamento	18
Tabela 13 - Análise inferencial da sobrevida em função do tratamento	19
Tabela 14 - Análise inferencial da sobrevida em função do tratamento	19
Tabela 15 - Análise inferencial da sobrevida em função do tratamento	19
Tabela 16 - Análise inferencial da sobrevida em função do contexto profissional	19
Tabela 17 - Análise inferencial da sobrevida em função do estado profissional	19
Tabela 18 - Log-Rank de comparação da sobrevida com outras variáveis	21

Lista de Acrónimos

AED	Análise Exploratória de Dados
CPPC	Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células
DGS	Direção Geral de Saúde
DP	Desvio Padrão
EGFR	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia

1. Introdução

O cancro do pulmão é responsável por mais de um milhão de novos casos por ano, a nível mundial. É a neoplasia mais frequentemente diagnosticada no mundo, com uma incidência crescente entre as mulheres (1): no início do século XX, o Cancro do Pulmão era raro na mulher, mas a partir de 1960 tem alcançado proporções epidémicas (2). Segundo dados da DGS de 2014, começa a ser motivo de preocupação o aumento da incidência dos tumores do pulmão, sendo esta preocupação maior no sexo feminino. Na Europa, as taxas de incidência mais elevadas na mulher são registadas nos países nórdicos, enquanto a Europa do Leste possui as taxas de incidência mais baixas (3).

Sabe-se hoje que existem diferenças entre homem e mulher no desenvolvimento e prognóstico deste tumor, tratando-se duma importante causa de mortalidade.

Sendo a segunda neoplasia mais frequente na mulher, apenas atrás do cancro da mama (4), trata-se daquela com maior taxa de mortalidade (5) nos Estados Unidos, ocupando o segundo posto na Europa. Entre 1990 e 1997, o número de mortes por cancro do pulmão na mulher aumentou 600% (6). Em registos da DGS de 2009, apesar de apenas ser a 9ª neoplasia em termos de taxa de incidência, trata-se daquela com maior taxa de mortalidade.

O cancro do pulmão em ambos os sexos é predominantemente diagnosticado na população mais idosa, perfazendo uma média de 71 anos, segundo a literatura europeia (4). Cerca de 70% dos casos na mulher apresentam-se com estágio localmente avançado ou metastizado (6). Segundo estudos realizados em Espanha por Isla et al (7) e por diversos serviços de pneumologia do norte de Portugal, essa média situa-se nos 62 e 66 anos, respetivamente, no sexo feminino, sendo que o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequentemente encontrado. É importante também realçar que tal como concluído noutras investigações norte-americanas e demais europeias, também nestes estudos foi notório o seguinte: a taxa de incidência desce nos homens mas sobe nas mulheres, tendo atingido uma significativa elevação da ocorrência de 30% no norte de Portugal desde 2000.

Embora o tabaco seja a primeira causa deste aumento, alguns casos de cancro foram diagnosticados em mulheres que nunca fumaram, pelo que investigadores apontam para a contribuição de fatores do meio ambiente, genéticos e hormonais para o desenvolvimento do cancro do pulmão nestas mulheres (8). Por outro lado, a taxa de sobrevivência aos 5 anos é mais elevada na mulher: 16% comparada com 12% no homem, respondendo melhor a remoção do tumor ou a determinadas terapêuticas. Pensa-se que esta taxa é superior nos não-fumadores.

A propósito de fatores do meio ambiente, um fator de risco importante e a ter em conta no desenvolvimento deste estudo é a radioatividade: a exposição a radão é considerada a

segunda maior causa major de cancro do pulmão com uma carga 1,3 vezes superior aos 30 anos e, segundo um estudo levado a cabo pelo Departamento de Física da Universidade da Beira Interior, 70% das habitações da região da Guarda apresentam, no seu interior, níveis médios de radão acima do valor máximo legalmente recomendado (6,9).

O objetivo principal deste trabalho foi conhecer o panorama oncológico das mulheres seguidas no serviço de Pneumologia do Hospital Sousa Martins através da análise das características epidemiológicas, clínicas, terapêuticas e de sobrevida dos casos de cancro do pulmão diagnosticados neste serviço num período de 8 anos.

2. Materiais e Métodos

Antes de iniciar o estudo definiu-se e delimitou-se o domínio da investigação da seguinte forma:

- Domínio da investigação - Doentes do sexo feminino com diagnóstico histológico de Cancro Primitivo do Pulmão;
- Delimitação do domínio de investigação - Doentes seguidas na Unidade de Pneumologia Oncológica do Hospital Sousa Martins no período de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2014;

Hipótese colocada: Será que as diversas variáveis estudadas na amostra diferem dos resultados apresentados na bibliografia?

2.1. Tipo de estudo

Em termos metodológicos, este estudo pode ser classificado como um estudo descritivo simples, uma vez que pretende obter uma caracterização detalhada do problema de investigação. Não obstante, segundo Almeida e Freire (10), é também um estudo correlacional, já que o objetivo primordial é o estabelecimento de relações entre as variáveis em análise e um estudo Ex post facto (estudo pós facto) uma vez que as variáveis de interesse para o investigador não estão sujeitas a manipulação mas foram escolhidas antes do facto (11).

2.2. Amostra

A amostra é constituída por 67 doentes, correspondente a todas as mulheres seguidas na Unidade de Pneumologia Oncológica do Hospital Sousa Martins no período de 01/01/2007 a 31/12/2014 que cumprem os critérios de inclusão da investigação. No total seriam 80 pacientes, em que 13 não integram o estudo porque não foi possível a recolha ou a disponibilidade dos dados.

A recolha dos dados decorreu no período compreendido entre 15/12/2014 a 15/02/2015, tendo o protocolo do estudo sido aprovado pelo Presidente do Conselho de Administração, pelo Presidente da Comissão de Ética e pelo Diretor do Serviço de Pneumologia do Hospital Sousa Martins (Anexo I).

2.3. Variáveis e sua operacionalização

Tabela 1 - Variáveis e sua operacionalização

Variáveis	Descrição
Hábitos Tabágicos	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) não fumadora, (2) fumadora passiva, (3) fumadora, (4) ex-fumadora.
Histologia	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) Carcinóide, (2) Carcinoma epidermóide, (3) Adenocarcinoma, (4) CPPC, e (5) Outros
Adenocarcinoma Mutado/Não	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) adenocarcinoma não mutado, (2) adenocarcinoma mutado.
Estadiamento	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) Estádio IA, (2) IB, (3) IIB, (4) IIIA, (5) IIIB e (6) IV. Utilizada a 7ª edição da classificação TNM publicada em 2009.
Tratamento	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) Resseção Cirúrgica, (2) QT + Resseção Cirúrgica, (3) QT, (4) QT + RT, (5) RT, (6) Terapia de Suporte.
Idade	Variável quantitativa intervalar, cujos valores foram obtidos à data do diagnóstico histológico.
Contexto Profissional	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) agricultora, (2) operária, (3) reformada ex-professora, (4) reformada ex-agricultora, (5) reformada ex-administrativa, (6) desconhecido, (7) doméstica, (8) professora, (9) reformada ex-doméstica.
Sobrevida Status	Variável qualitativa nominal, codificada como (0) não há informações relativas ao estado atual, (1) morte, (2) vida.
Intervalo Sobrevida	Variável quantitativa intervalar, cujos valores foram obtidos através do cálculo do tempo, expresso em meses, desde a data do diagnóstico histológico até à data da morte nos falecidos e até o dia 10 de Janeiro de 2015 nos indivíduos vivos

Reformados/Ativos	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) reformados, (2) ativos.
Jovens /Idosos	Variável qualitativa ordinal, codificada como (1) <35 anos - Jovem, (2) 35-75 população adulta e (3) >75 anos - Idoso.

2.4. Procedimentos

Para a elaboração do presente estudo, no que concerne à pesquisa bibliográfica sobre o tema, foi utilizado o motor de busca Google e as bases de dados Pubmed, Medscape, de 2000 a 2014. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: “cancro do pulmão”, “sexo feminino”, “epidemiologia”, “idade”, “diagnóstico”, “sobrevida”, “tabagismo”, “histologia” e “estadiamento”. Foram igualmente pesquisadas revistas científicas sobre o tema. Selecionaram-se artigos em língua portuguesa, inglesa e francesa, escolhendo artigos com “abstract” e/ou “fulltext”.

2.5. Metodologia estatística

A análise (descritiva e inferencial) dos dados recolhidos com os instrumentos referidos anteriormente foi efetuada com recurso ao *software* de tratamento estatístico *Statistical Package for Social Sciences - Version 20 (SPSS 20.0)*.

Inicialmente, com o propósito de constituir os grupos, a variável “idade” e “contexto Profissional” foram re-codificadas. Assim, criou-se a variável “jovens (<35 anos), população adulta (35-75 anos) e idosos (>75anos) e a variável Reformados/Ativos.

Inicialmente efetuou-se uma análise exploratória de dados (AED) às variáveis intervalares para verificar se seria adequado utilizar estatística paramétrica. Para analisar a normalidade da distribuição das variáveis foram utilizados os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk sendo que as variáveis não apresentam uma distribuição normal e como tal, foram realizados testes não paramétricos.

De seguida, foi realizada estatística descritiva, de modo a caracterizar a amostra. No que concerne à estatística inferencial relacionada com a hipótese “*Características dos doentes com neoplasia de pulmão segundo o tipo histológico*” foram realizados testes de Qui-Quadrado (e.g., grupo de jovens/população adulta/idosos; hábitos tabagísticos; adenocarcinoma mutado/não; estadiamento; tipo de tratamento; contexto profissional; sobrevida_Status e Reformados/Ativos). Na análise das diferenças entre os vários tipos

histológicos e o tempo de sobrevida, a análise exploratório de dados (AED) concluí que os pressupostos da normalidade da distribuição não estão garantidos. Como tal, foi realizado um teste de Kruskal-Wallis e subsequentemente testes de Mann-Whitney com correção de Bonferroni.

Relativamente à estatística inferencial relacionada com a hipótese “*Características dos doentes com neoplasia do pulmão segundo o estágio da doença à data do diagnóstico*” foram realizados testes de Qui-Quadrado para testar a associação de várias variáveis (e.g., grupo de jovens/população adulta/idosos; hábitos tabágicos; histologia; adenocarcinoma mutado/não; tipo de tratamento; contexto profissional; sobrevida_Status e Reformados/Ativos). Na análise das diferenças entre os vários estádios da doença à data do diagnóstico e o tempo de sobrevida, a análise exploratório de dados (AED) concluí que os pressupostos da normalidade da distribuição não estão garantidos. Como tal, foi realizado um teste de Kruskal-Wallis e subsequentemente aplicados testes de Mann-Whitney com correção de Bonferroni.

Por fim, no que concerne à hipótese “*Características dos doentes com neoplasia de pulmão segundo o tempo de sobrevida*” a análise exploratória de dados revelou através dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk que a normalidade da amostra não preenche o critério da normalidade para todas as variáveis e como tal, foram usados testes não paramétricos.

Sendo assim usou-se o teste de Kruskal Wallis para analisar as diferenças entre o grupo de jovens, população adulta e idosos, em relação aos hábitos tabagísticos, contexto profissional e o tempo de sobrevida.

Relativamente às diferenças entre os vários tipos histológicos e o tempo de sobrevida utilizou-se o teste de Kruskal Wallis procedido de testes de Mann-whitney com correção de Bonferroni. O mesmo procedimento verificou-se entre os vários estádios da doença à data do diagnóstico e o tipo de tratamento em função do tempo de sobrevida.

Por fim, uma vez que se tratava de um *design* inter-sujeitos com dois grupos foram realizados testes de Mann-Whitney para as variáveis adenocarcionoma mutado/não e grupo de reformados/ativos.

De realçar que todos os resultados utilizam um valor de significância de 0,05.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Análise descritiva das características demográficas, clínicas e epidemiológicas das doentes

A amostra neste estudo é constituída por 67 pacientes do sexo feminino com uma média de idade ao diagnóstico de 71,07 (DP=11,1), sendo que as idades variam entre os 40 e os 94 anos. Como tal, nesta amostra 64,2% (n=43) enquadram-se na população adulta (entre os 35-75 anos) e 35,8 % (n=24) são idosos (> 75 anos).

No que concerne aos hábitos tabágicos, a maioria são mulheres não fumadoras, correspondendo a 83,6% (n=56), 7,5% (n=5) é referente a fumadoras passivas, 6% (n=4) a fumadoras e 3 % (n=2) a ex-fumadoras.

O tipo histológico mais frequente com 52,2% (n=35) das doentes é o adenocarcinoma, seguindo-se com 16,4% (n=11) o CPPC, com 11,9% (n=8) o tumor carcinóide, com 9% (n=6) o carcinoma epidermoide, com outros carcinomas ocupando 10,4% (n=7).

Relativamente aos adenocarcinomas verifica-se que 68% (n=13) das pacientes não apresentam mutação, enquanto que em 32% (n=6) existiu mutação EGFR. De referir que o início do estudo das mutações apenas teve início no ano de 2012, pelo que apenas 19 adenocarcinomas entram nesta análise.

O estágio da doença à data do diagnóstico com maior incidência é o IV com 74,6% (n=50) das pacientes seguindo-se o diagnóstico IA com 11,9% (n=8), o IIIB com 6% (n=4), o IB e o IIIA com 3% (n=2) cada um, e o IIB com 1,5% (n=1).

Quanto à terapêutica verificou-se que em 31,3% (n=21) dos casos se optou por quimioterapia isolada, tendo-se optado por terapia de suporte em igual percentagem, em 16,4% (n=11) por quimioterapia associada a radioterapia, em 13,4% (n=9) por resseção cirúrgica, em 4,5% (n=3) por radioterapia isolada e em 3% (n=2) por resseção cirúrgica associada a quimioterapia.

Nesta amostra 46,3% (n=31) das doentes eram reformadas à data do diagnóstico e 25,4% (n=17) estavam no ativo, sendo que em 28,4% (n=19) se desconhece a resposta. Assim, das 67 pacientes deste estudo, 29,9% (n=20) têm profissão desconhecida, 11,9% (n=8) são agricultoras e 9% (n=6) ex-agricultoras; 6% (n=4) são operárias e domésticas, 3% (n=2) são ex-professoras e ex-administrativas e, por fim, 1,5% (n=1) corresponde a uma professora e a uma ex-doméstica.

No que concerne à sobrevida, da amostra total de 67 doentes, 62,7% (n=42) eram já falecidas aquando da data do estudo, 35,8% (n=24) estão vivas e 1,5% (n=1) não se sabe o seu estado actual. É também de realçar que o tempo médio de sobrevida é 20,49 meses (D.P.=32,93) variando entre menos de 1 mês de sobrevida e 188.

Por fim, em relação às metástases à distância, concluiu-se que, ao diagnóstico, 74,6% (n=50) das pacientes se apresenta com metástases, e que destas 26% (n=12) apresenta já metástases em 2 ou mais locais. Neste estudo verifica-se que as metástases ósseas são as mais frequentes, ocorrendo em 38% (n=19) das pacientes com metástases, seguidas de metástases hepáticas com 26% (n=13), pleurais com 22% (n=11), cerebrais com 12% (n=6), no pulmão contralateral com 18% (n=9), suprarrenais com 10% (n=5) e esplénicas com 4% (n=2) (anexo II).

Tabela 2 - Análise descritiva da amostra

Amostra		
Variáveis Qualitativas	N	%
Tabagismo:		
Não Fumadora	56	83,6
Fumadora Passiva	5	7,5
Fumadora	4	6
Ex-Fumadora	2	3
Histologia:		
Carcinóide	8	11,9
Carcinoma Epidermóide	6	9
Adenocarcinoma	35	52,2
CPPC	11	16,4
Outros	7	10,4
Adenocarcinoma Mutado:		
Sim	6	32%
Não	13	68%
Estadiamento da Doença:		
IA	8	11,9

IB	2	3
IIB	1	1,5
IIIA	2	3
IIIB	4	6
IV	50	74,6
Tratamento:	N	%
Resseção Cirúrgica	9	13,4
QT + Resseção Cirúrgica	2	3
QT	21	31,3
QT + RT	11	16,4
RT	3	4,5
Terapia de Suporte	21	31,3
Sobrevida-Status	N	%
Não há informações	1	1,5
Morta	42	62,7
Viva	24	35,8
Variáveis Quantitativas	Média	D.P
Idade	71,07	11,1
Meses de Sobrevida	20,49	32,93

3.2. Análise inferencial

3.2.1. Características das doentes com neoplasia do pulmão segundo o estágio da doença à data do diagnóstico

No que concerne às diferenças entre o grupo de jovens, população adulta e idosos relativamente ao estágio da doença à data do diagnóstico verifica-se que não existe uma associação estatisticamente significativa ($X^2(3) = 4,56, P > .05$). No entanto, podemos constatar que o estágio IV é o mais frequentemente encontrado à data do diagnóstico quer no grupo da população adulta quer no grupo dos idosos.

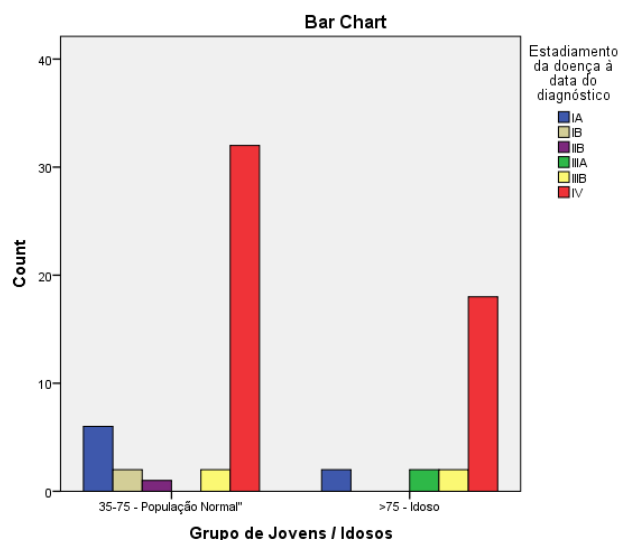


Gráfico 1 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo o grupo etário

A mesma tendência verificou-se nas diferenças entre os vários hábitos tabágicos e o estágio da doença à data do diagnóstico ($X^2(9) = 4,13, P > .05$). No entanto, verifica-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre a histologia e o estadiamento da doença ($X^2(20) = 46,84, P < .01$). Assim, 82,9% das doentes com adenocarcinoma estão no estágio IV da doença, tal como 81,8% das pacientes com CPPC, e até a totalidade das doentes com carcinoma epidermoide, enquanto 62,5% das pacientes com tumor carcinoide se encontram no estágio IA.

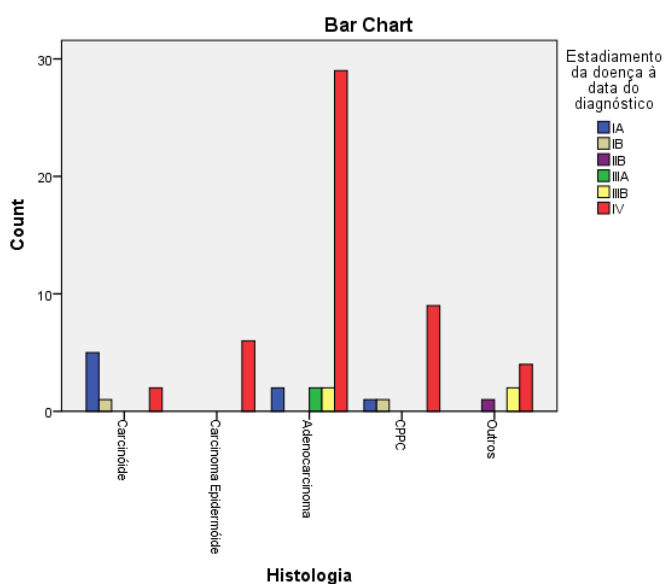


Gráfico 2 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo a histologia

Não obstante, verifica-se que não existe uma associação estatisticamente significativa entre o facto de ser adenocarcinoma mutado ou não e o estadiamento ($X^2(3) = 2,69, P > .05$).

Por outro lado, o teste de qui-quadrado é conclusivo e refere que há uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento e o estágio da doença à data do diagnóstico ($X^2(25) = 62,04, P < .001$). Sendo que entre as pacientes que receberam como terapêutica quimioterapia, 2 encontravam-se no estágio IIIA da doença, 1 no estágio IIIB e 18 no estágio IV. Quando o tipo de tratamento escolhido é a resseção cirúrgica verifica-se que 5 pacientes estão no estágio IA, 2 no estágio IB e 2 no estágio IV da doença à data do diagnóstico, enquanto quando se opta por quimioterapia associada a radioterapia 1 paciente está no estágio IA, 2 no IIIB e 8 no IV. Na tipologia de tratamento resseção cirúrgica com quimioterapia 2 paciente estão no estágio IA e no método de tratamento radioterapia 3 pacientes estão no IV estágio de desenvolvimento da doença à data do diagnóstico. Por fim, no tipo de tratamento terapia de suporte 19 pacientes encontram-se no estágio IV.

Tabela 3 - Tratamento em função do estágio tumoral

Tratamento	Estádio da Doença					
	IA	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
QT	0	0	0	2	1	18
Resseção Cirúrgica	5	2	0	0	0	2
QT+RT	1	0	0	0	2	8
QT+ Resseção Cirúrgica	2	0	0	0	0	0
RT	0	0	0	0	0	3
Terapia de Suporte	0	0	1	0	1	19

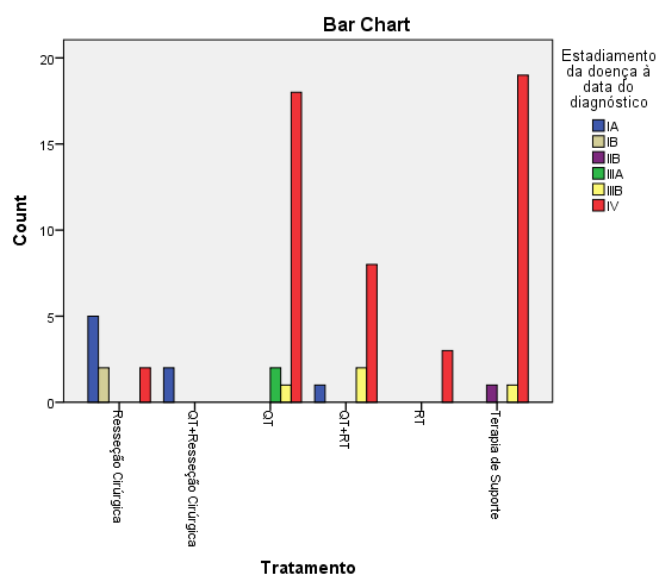


Gráfico 3 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo o tratamento

No que concerne à associação entre a sobrevida status e o estadiamento verifica-se que o teste de Qui-Quadrado é conclusivo e observam-se diferenças estatisticamente significativas ($X^2(10) = 17,11, P < .10$). Os pacientes que se situam no nível IV da doença à data do diagnóstico são a maioria da população já falecida durante o estudo.

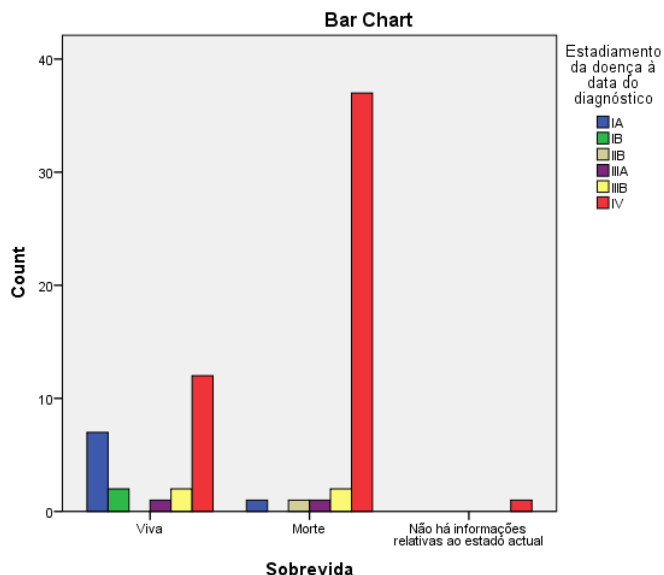


Gráfico 4 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo a sobrevida

Relativamente ao facto de existirem diferenças entre os vários níveis de estadiamento e o tempo de sobrevida, o teste de Kruskal-Wallis é conclusivo e refere que existem diferenças estatisticamente significativas ($X^2(5) = 20,30, P < .05$).

Testes de Mann-Whitney com correção de Bonferroni revelaram que pacientes com o estágio IA da doença ao nível de diagnóstico têm maior esperança média de vida comparativamente aos pacientes que se encontram no nível IV ($Z = -3,44, P < .013$).

Tabelas 4, 5, 6 e 7 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral

	IA vs IIIA	IA vs IB	IA vs IIB	IA vs IIIB	IA vs IV
Tempo de Sobrevida	N.S	N.S	N.s	N.s	*

* $P < .008$

	IIIA vs IB	IIIA vs IIB	IIIA vs IIIB	IIIA vs IV
Tempo de Sobrevida	N.S	N.S	N.S	N.S

	IB vs IIB	IB vs IIIB	IB vs IV
Tempo de Sobrevida	N.S	N.S	N.S

	IIB Vs IIIB	IIB vs IV
Tempo de Sobrevida	N.S	N.S

Por fim, verifica-se uma associação marginalmente significativa entre o grupo de reformados e ativos e o estágio da doença à data do diagnóstico ($X^2(10) = 16,66, P < .10$). Os reformados tendem a ter mais o estágio IV da doença à data do diagnóstico do que os ativos.

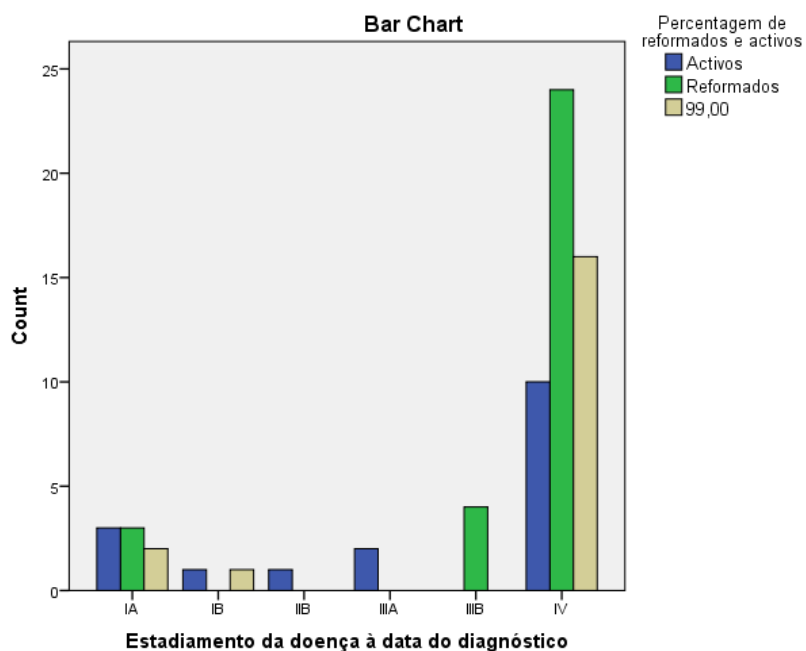


Gráfico 5 - Análise inferencial do estágio tumoral segundo o estado profissional

3.2.2. Características das doentes com neoplasia do pulmão segundo o tipo histológico

No que diz respeito à associação entre o grupo de jovens, população adulta e idosos e o tipo histológico verifica-se que não existe uma associação estatisticamente significativa ($X^2 (4) = .6,14, P > .05$). No entanto, verifica-se que tanto no grupo da população adulta (35-75 anos) como no grupo de idosos (> 75 anos) o tipo histológico mais prevalente é o adenocarcinoma.

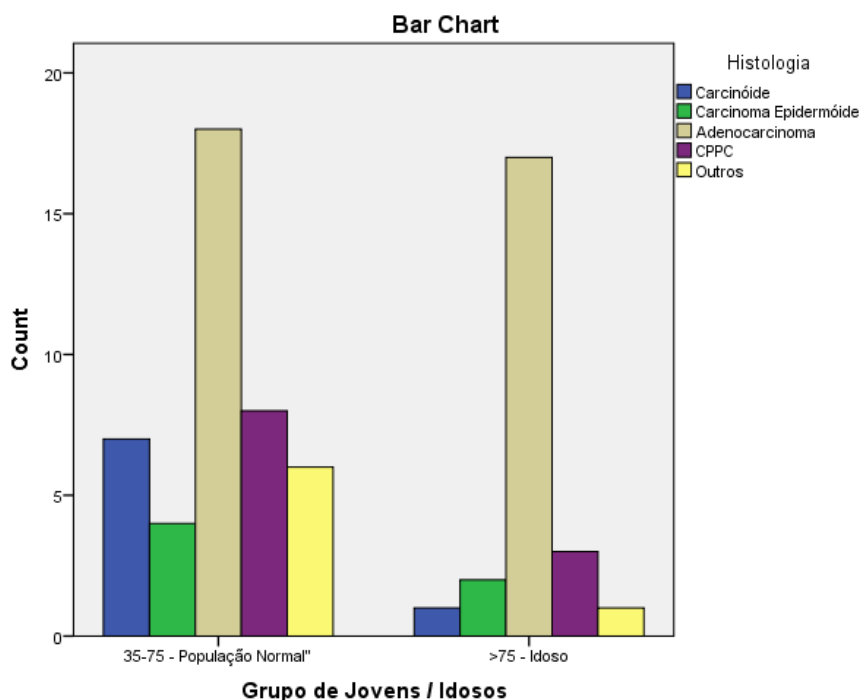


Gráfico 6 - Análise inferencial da histologia segundo o grupo etário

No que concerne à associação entre os hábitos tabágicos e o tipo histológico verifica-se que não existe uma associação estatisticamente significativa ($X^2 (12) = .12,74, P > .05$).

Verifica-se também que não existe uma relação estatisticamente significativa entre a histologia e o estágio da doença ($X^2 (15) = 13,67, P > .05$). No entanto, verifica-se que o adenocarcinoma e o CPPC são os tipos histológicos mais frequentes a serem diagnosticados no estágio IV da doença.

Existe uma associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e o tipo de tratamento utilizado ($X^2 (20) = 42,09, P < .05$), onde podemos constatar que a quimioterapia é o tratamento com maior incidência no adenocarcinoma e que no tipo carcinóide é a ressecção cirúrgica.

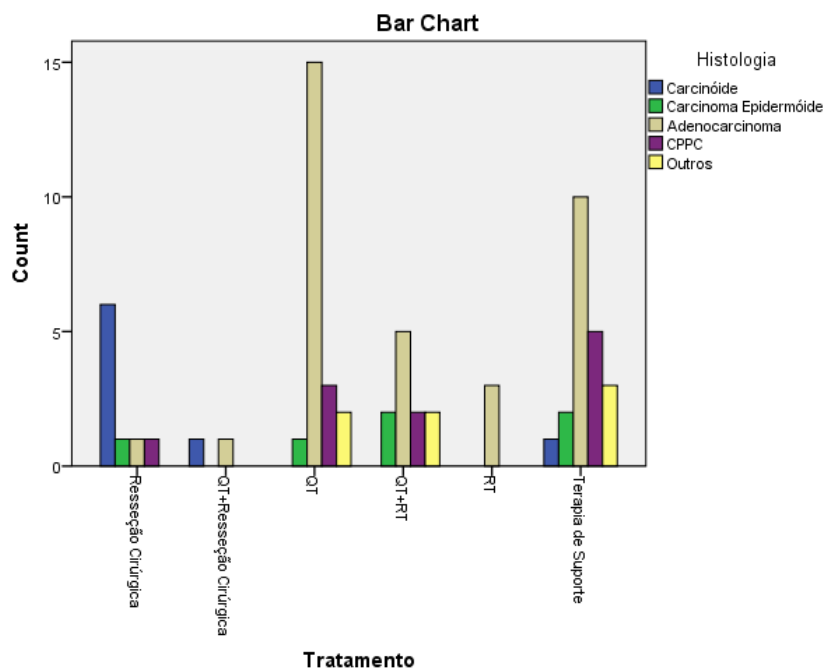


Gráfico 7 - Análise inferencial da histologia segundo o tratamento

Relativamente à associação entre o tipo histológico e o contexto profissional verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas $\chi^2 (40) = 47,51, P > .05$.

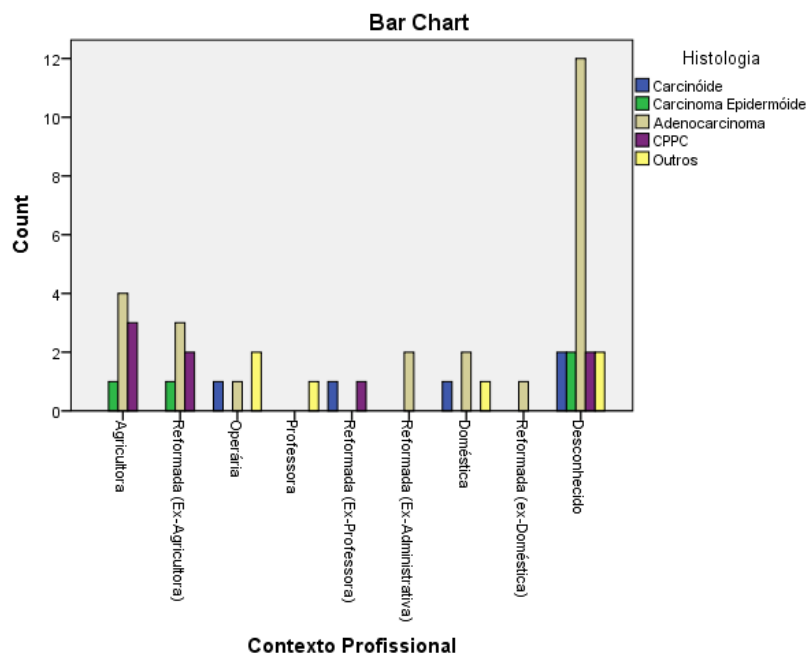


Gráfico 8 - Análise inferencial da histologia segundo o contexto profissional

Também não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a histologia e a sobrevida status ($X^2(8) = 13,19 P > .05$). No entanto, podemos verificar que existe um maior número de mortes quando o tipo histológico é adenocarcinoma, seguindo-se o CPPC e por fim, outros tipos histológicos.

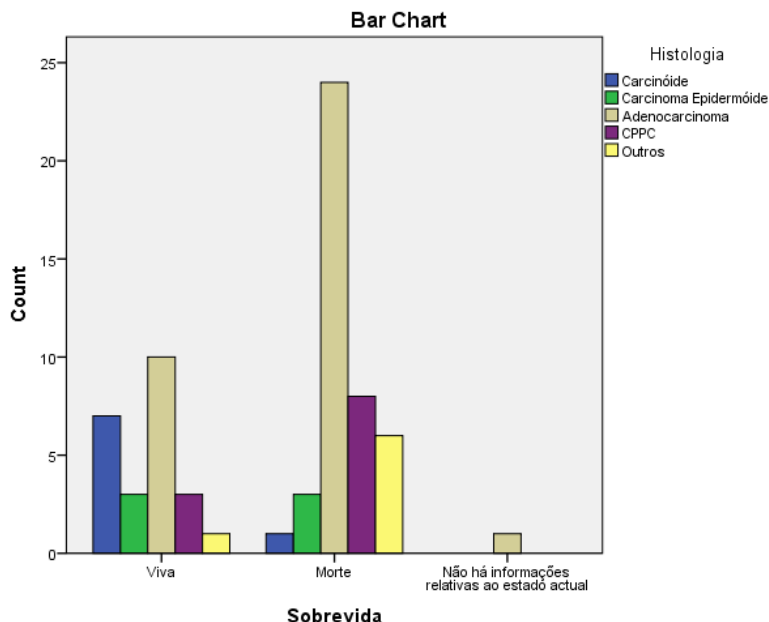


Gráfico 9 - Análise inferencial da histologia segundo a condição viva/falecida

No que concerne às diferenças entre os vários tipos histológicos e o tempo de sobrevida, o teste de Kruskal-Wallis é conclusivo e refere que existem diferenças estatisticamente significativas ($X^2(4) = 15,36, P < .01$).

Os testes de Mann-Whitney com correção de Bonferoni revelaram que pacientes com adenocarcinoma e histologia de pequenas células vivem menos tempo de vida comparativamente aos pacientes com carcinoide.

Tabelas 8 e 9 - Análise inferencial da sobrevida em função da histologia

	AdvsCPPC	AdvsC	AdvsCe	AdvsOut
Tempo Sobrevida	N.s	*	N.s	N.s

*p<.01

	CPPCvsC	CPPCvsCe	CPPCvsOut	CEvsOut
Tempo Sobrevida	*	N.s	N.s	N.s

Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o tipo histológico e o grupo de reformados/ativos ($X^2 (8) = 4,98, P > .05$).

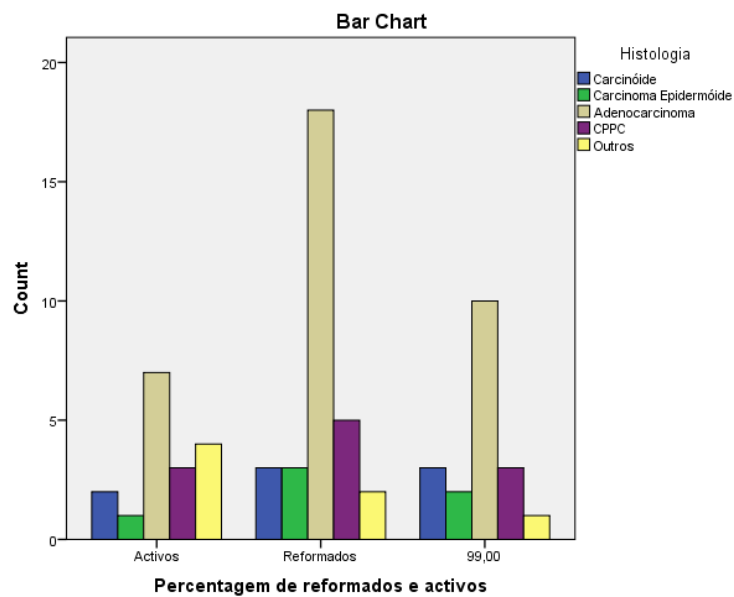


Gráfico 10 - Análise inferencial da histologia segundo o estado profissional

3.2.3. Características das doentes com neoplasia do pulmão segundo o tempo de sobrevida

No que concerne às diferenças entre o grupo de jovens, população adulta, idosos e o tempo de sobrevida verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas ($X^2 (1) = .599, P > .05$). A mesma tendência se verifica entre o grupo de fumadores e não fumadores e o tempo de sobrevida ($X^2 (3) = 2,69, P > .05$).

Relativamente ao facto de existirem diferenças entre o grupo de pacientes com adenocarcinoma mutado e aqueles em que esta tendência não se verifica e o tempo de sobrevida confirma-se que não existem diferenças estatisticamente significativas ($Z = -1,40$,

P>.05). Não é demais frisar novamente que apenas 19 em 35 adenocarcinomas apresentavam o estudo da mutação.

Tabela 10 - Análise inferencial do tempo de sobrevida em função da existência de mutação

	Adenocarcinoma Mutado (N=6) Ordem Média	Adenocarcinoma Não mutado (N=13) Ordem Média	Z
Tempo em meses de sobrevida	12,67	8,77	-1,40

Por outro lado, existe um efeito estatisticamente significativo dos vários estádios da doença à data do diagnóstico e o tempo de sobrevida ($X^2 (5) = 20,30$ P <.05).

Os testes de Mann-Whitney com correção de Bonferroni revelaram que pacientes no IV estado da doença à data de diagnóstico tiveram menor tempo de sobrevida dos que estavam no estado IA (Z=-3,44, p <.008).

Tabela 11 - Análise inferencial da sobrevida em função do estágio tumoral

	IA vs IIIA	IA vs IIIB	IA vs IV	IA vs IB	IA vs IIB
Tempo de sobrevida	N.s	N.s	*	N.s	N.s

*p<.013

Relativamente ao efeito do tipo de tratamento no tempo de sobrevida verifica-se que existe um efeito estatisticamente significativo $X^2 (5) = 27,51$, P <.001).

Os testes de Mann-Whitney com correção Bonferroni revelaram que os pacientes submetidos ao tratamento de ressecção cirúrgica têm mais meses de sobrevida do que os tratados com o método de quimioterapia (Z=-3,60, P <.008). Por outro lado, verificou-se que os pacientes tratados com uma associação de quimioterapia e radioterapia têm mais meses de vida do que os pacientes tratados com terapia de suporte (Z= -2,73, P <.008).

Tabelas 12, 13, 14 e 15 - Análise inferencial da sobrevida em função do tratamento

	QTvsRC	QTvsQT+RT	QTvsQT+RC	QT vsRT	QTvs T
Tempo de sobrevida	*	N.S	N.S	N.S	N.S

	RCvsQT+RT	RCvsQT+RC	RCvsRT	RCvsT
Tempo de sobrevida	N.S	N.S	N.S	*

	QT+RTvsQT+RC	QT+RTvsRT	QT+RTvsT
Tempo de sobrevida	N.S	N.S	*

*p<.008

	QT+RCvsRT	QT+RCvsT	RTvsT
Tempo de sobrevida	N.S	N.S	N.s

Por fim, é de salientar que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os vários contextos profissionais e o tempo de sobrevida ($X^2 (8) = 9,67, P > .05$).

Tabela 16 - Análise inferencial da sobrevida em função do contexto profissional

	Tempo de sobrevida (média em meses)
Ex ou atual agricultora (N=14)	23,71
Operária (N=4)	29,75
Ex ou atual doméstica (N=5)	24,10
Ex ou atual professora (N=3)	20,50
Ex-administrativa (N=2)	38,75
Desconhecido	23,38

Tal tendência também se verificou entre o grupos de reformados e de activos ao nível do tempo de sobrevida ($Z = -1,59, P > .05$).

Tabela 17- Análise inferencial da sobrevida em função do estado profissional

	Ativos (N=17)	Reformados (N=31)	Z
Tempo de sobrevida	28,85	22,11	1,59

3.2.4. Análise do tempo de sobrevida

A probabilidade de sobrevida em relação a cada variável prognóstica individualmente foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. As figuras 1 a 3 representam as curvas de Kaplan-Meier de acordo com a Histologia, Estadiamento e Tratamento.

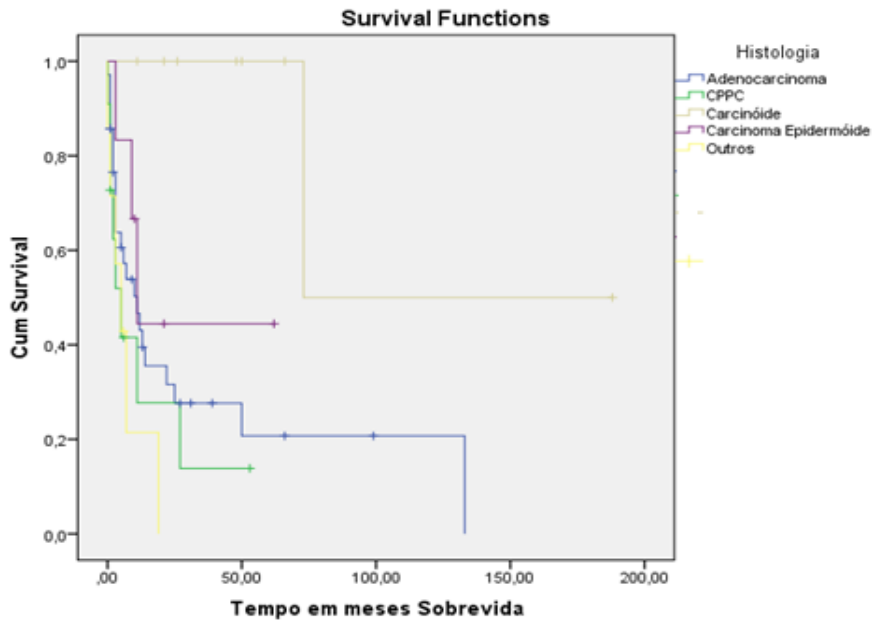


Gráfico 11 - Curvas de Kaplan-Meier em função da histologia

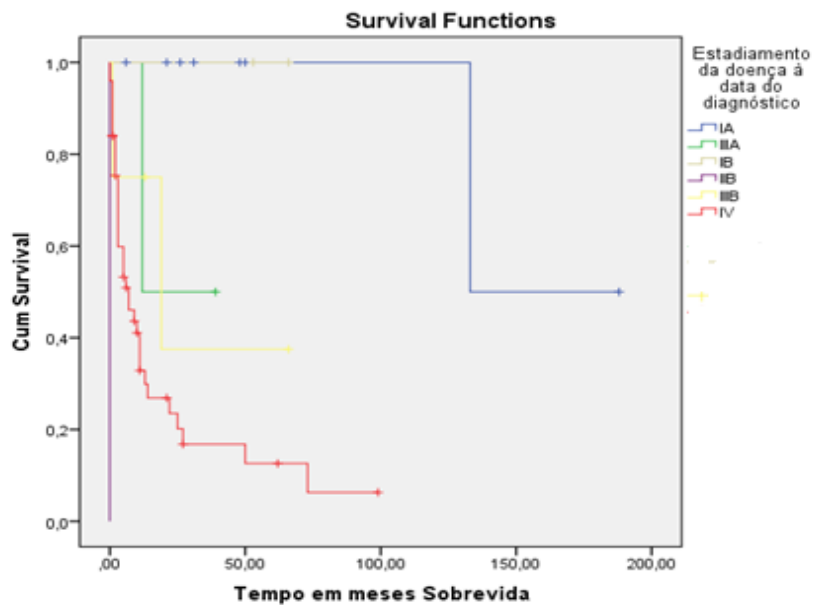


Gráfico 12 - Curvas de Kaplan-Meier em função do estadiamento

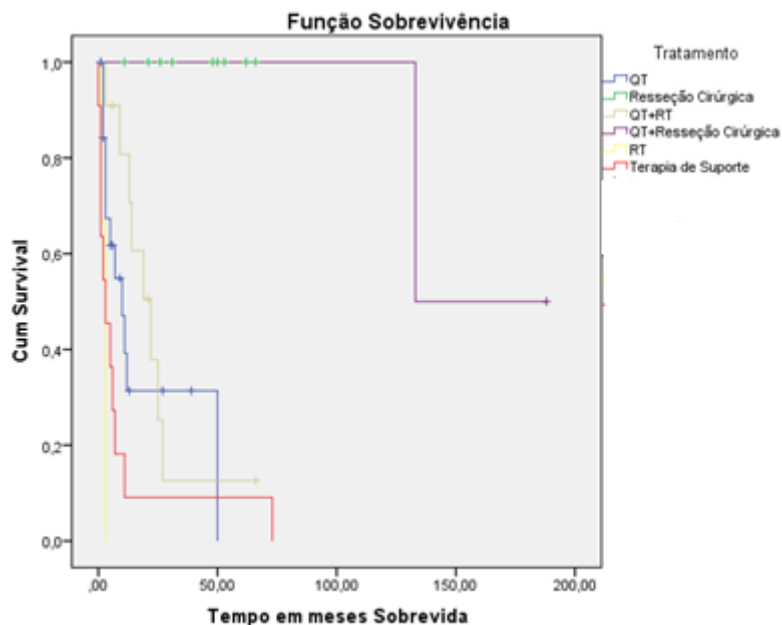


Gráfico 13 - Curvas de Kaplan-Meier em função do tratamento

Tabela 18 - Log-Rank de comparação da sobrevida com outras variáveis

Variável	Valor P (Log-Rank)
Histologia	.004
Estadiamento	.000
Tratamento	.000

Os resultados expostos na tabela 18 permitem avaliar a significância dos cálculos das probabilidades de sobrevida de forma comparativa, com base no método do Log-Rank observou-se $P < 0,05$ em todas as variáveis o que reforça a sua significância como facto de prognóstico.

Como podemos constatar na variável Histologia o valor de Log-Rank foi de 15,23 com 4 graus de liberdade e um valor de P associado de 0,004 o que nos permite afastar a hipótese nula. Ou seja, há diferenças estatisticamente significativas entre os vários tipos histológicos e o tempo de sobrevida.

Observando as curvas de sobrevivência dos vários tipos histológicos (Gráfico 11) verifica-se que os pacientes com o tipo histológico carcinóide têm maior tempo de sobrevida (sobrevida média de 130,5, erro padrão=40,65) contrariamente aos pacientes com outros tipos histológicos que têm o menor tempo de sobrevida (sobrevida média de 6,85, erro padrão=11,05).

No que concerne à variável Estadiamento, o valor de Log-Rank foi 40,22 com 5 graus de liberdade e um valor P associado de .000 o que nos permite afastar a hipótese nula. Como tal, há diferenças estatisticamente significativas entre os vários níveis do estágio da doença à data do diagnóstico e o tempo de sobrevida.

Analisando as curvas de sobrevivência dos vários tipos de estadiamento (Fig.12) verifica-se que os pacientes com o estágio IA da doença à data do diagnóstico têm maior tempo de sobrevida (sobrevida média de 133, erro padrão=0). Contrariamente os pacientes com o estágio IV da doença à data do diagnóstico possuem menos tempos de sobrevida (sobrevida média de 17,28, erro padrão=4,12).

Por fim, na análise do tipo de tratamento e o tempo de sobrevida, o valor de Log-rank foi de 32,40 com 5 graus de liberdade e um P associado de .000 o que nos permite afastar a hipótese nula. Como tal, há diferenças estatisticamente significativas os vários tipos de tratamento e o tempo de sobrevida. Mediante análise das curvas de sobrevivência verifica-se que os pacientes submetidos ao tratamento de ressecção cirúrgica associado a quimioterapia possuem mais tempo de sobrevida relativamente aos pacientes tratados com radioterapia ou terapia de suporte.

4. Discussão

Muitos investigadores concluíram que a etiologia do tumor difere de homem para mulher, pressupondo a necessidade de investigação dirigida ao sexo. Este estudo é dirigido às mulheres e, a análise dos dados, além de vir ao encontro de algumas das expectativas e daquilo que é referenciado na literatura, evidenciou situações que necessitam de discussão. Em primeiro lugar, está o aumento da incidência deste tumor: num estudo de 6 anos realizado na mesma Unidade entre 2003 e 2008 o número de casos registados foi de 33 para as mulheres, enquanto nos 6 anos seguintes foi de 65, correspondendo a um aumento de 97% na taxa de incidência nas mulheres (12).

No período considerado para este trabalho registaram-se 80 pacientes com neoplasia do pulmão, embora apenas 67 tenham sido incluídas no estudo.

Relativamente à idade média de diagnóstico foi interessante notar que a média encontrada foi consideravelmente superior à descrita em vários estudos: 71 anos nesta região para 62 e 66 anos em pesquisas em Espanha e no Norte de Portugal, respetivamente (5) (7). Estes valores podem-se justificar pelo conhecido envelhecimento encontrado no interior do país, incluindo a região do distrito da Guarda, e que atinge maioritariamente mulheres (13). Assim, deverá tratar-se de uma particularidade desta zona. Penso também importante justificar a divisão e a classificação das idades da população proposta neste estudo. Atualmente não existe uma definição clara na sociedade para a idade a partir da qual uma pessoa é idosa, e para a idade a partir da qual deixa de ser jovem, embora os clínicos refiram que a definição de idoso está relacionada com a patofisiologia da doença (14). Assim, foi utilizada a classificação pelo qual o serviço deste Hospital se rege, em que se faz uma divisão em 3 grupos: indivíduos com idade inferior a 35 pertencem ao grupo jovem, com idade compreendida entre os 35 e os 75 pertencem ao grupo adulto, e acima desta idade pertencem ao grupo idoso. Foi interessante, e até um pouco contraditório o facto de não ter havido uma associação estatisticamente significativa entre estes grupos etários e o estágio do tumor, mas haver uma tendência dos reformados a serem diagnosticados no estágio IV da doença. Esta situação será, por ventura, decorrente do grupo idoso definido ser apenas a partir dos 75 anos, mas a idade da reforma estar colocada nos 65/66 anos.

Tratando-se de uma área não tão desenvolvida do país, é normal que os níveis de desenvolvimento social não acompanhem os níveis europeus ou de outras regiões portuguesas. Tendo isto em conta, percebe-se o porquê de neste estudo apenas 9% das pacientes serem ex ou atuais fumadoras à data do diagnóstico, o que vai contra o relatado nas demais pesquisas que referem uma crescente tendência para o consumo de tabaco entre o sexo feminino e em idades cada vez mais jovens (1) (5) (7) (15). Há estudos que mencionam, inclusive, que 70 a

90% dos cancros pulmonares femininos são causados pelo fumo do tabaco. Quanto aos hábitos tabágicos, embora o estudo tenha abordado e dividido a população em fumadoras, não fumadoras, ex-fumadoras e fumadoras passivas, de referir que estes são dados que apenas foram possíveis apurar através da consulta de processos clínicos, e que, portanto, não se sabe com exatidão qual a percentagem real de fumadoras passivas dentro do grupo não fumador, uma vez que trata-se de um registo que pode facilmente ser esquecido de apontar. Deste modo assume-se que a percentagem de fumadoras passivas é superior aos 7% registado no trabalho. Mas fica a sensação de ser necessário investigar valores tão díspares em relação a outras regiões: sendo que o fumo ativo e passivo são as duas causas documentadas como mais frequentes de cancro do pulmão e 84% das pacientes não são fumadoras, o objetivo de perceber quais os fatores de risco por detrás destes números torna-se essencial: a exposição desta população ao radão, reconhecido carcinogéneo, é preocupante, com um estudo do Departamento de Física da Universidade da Beira Interior a assumir que 70% das habitações da região da Guarda apresentam, no seu interior, níveis médios de radão acima do valor máximo legalmente recomendado (9). Fui também várias vezes abordado durante este projeto para a quantidade de mulheres que ainda cozinham em lareiras e com utilização de carvão nesta região, podendo ser também um fator de risco a averiguar (1). Além disso, talvez estarmos perante um estudo com um número reduzido de fumadoras seja a única explicação para o facto de não termos encontrado associação estatisticamente significativa entre hábitos tabágicos e histologia ou tempo de sobrevivência, conjuntura que contraria totalmente a literatura.

Na tentativa de descobrir o fator de risco que levou ao aparecimento de cancro pulmonar nas pacientes, uma vez que nos deparámos com uma taxa de fumadoras tão baixo, resolveu-se incluir o contexto profissional na análise estatística. Contudo, não foi obtido sucesso, mais uma vez derivado da falta de informação nos processos clínicos. No entanto, do que foi possível apurar, uma boa parte da amostra estava ligada à agricultura, facto que ilustra de certa maneira o meio de predomínio rural da região estudada.

Num estudo de 2013, Crystal et al. refere que 41,4% dos cancros do pulmão na mulher correspondem a adenocarcinomas e que esta incidência está em crescimento. Este tipo histológico sempre foi associado a mulheres e a não fumadores, fenómeno para o qual os estrogénios podem ter um fator de causalidade segundo Diva Ferreira (6) (15). Segundo Pamela et al. este tornou-se já no tipo celular mais comum encontrado nos tumores pulmonares, ultrapassando o tumor epidermoide nas últimas 2 décadas (16). Daí, não ter sido surpreendente os 52,2% de adenocarcinomas encontrados na região da Guarda quando comparados com valores que vão desde 21 a 86% em literatura americana, entre 28,4 a 38,5% na portuguesa ou os 68% nas pacientes espanholas, já que falamos duma pesquisa em que a grande maioria dos processos analisados correspondem a mulheres não fumadoras (5) (7) (17).

Ficando o tabaco fora da equação como fator de risco, leva-nos a pensar em fatores de risco independentes: a história familiar e, mais particularmente, as mutações do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Para Crystal et al. tal como para grande parte da bibliografia disponível, esta mutação é mais frequente em mulheres e quase exclusivamente em não fumadores, sendo encontrada em 40 a 80% dos adenocarcinomas, os quais são preditores de melhor resposta aos inibidores da tirosina quinase e apontados como tendo melhor prognóstico (2) (15) (18). Posto isto, foi com surpresa que apenas 32% dos adenocarcinomas registados na instituição hospitalar da Guarda apresentaram mutação EGFR. Dececionante foi também o facto de não terem sido detetadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de pacientes com adenocarcinoma mutado ou não e o tempo de sobrevida. No entanto, embora não seja estatisticamente significativo, em média o grupo com adenocarcinoma mutado apresentou um tempo de sobrevida 4 meses superior ao grupo oposto. De salientar que o estudo desta mutação apenas começou a ser sistematicamente realizado a partir de 2012, pelo que nem todas as mulheres presentes na pesquisa foram submetidas a ele, o que pode ajudar a perceber estes resultados um pouco surpreendentes.

Neste estudo a esmagadora maioria dos tumores foi diagnosticada em estágio avançado, perfazendo um total de 80,6%: 6% em estágio IIIB e 74,6% em estágio IV, facto que revela números preocupantes. No entanto, embora estejamos perante valores “assustadores”, tratam-se de números que vão de encontro ao que se passa noutros hospitais: Diva Ferreira, da Unidade Oncológica do CHVN Gaia/Espinho, refere que 70% dos casos de cancro do pulmão na mulher apresentam-se com estágio localmente avançado ou metastizado; num estudo de 25 anos realizado até 1999 nos Estados Unidos da América, 71,7% das mulheres apresentaram-se num estágio idêntico (embora estudos americanos mais recentes apontem para uma percentagem de 50% de mulheres a serem diagnosticadas em estádios avançados) (6) (17). Assim, não sendo uma situação isolada, ocorrendo de forma global, deve constituir um incentivo para a pesquisa de novas estratégias que impeçam diagnósticos tão tardios, sendo o rastreio do cancro do pulmão uma eventual resposta. No entanto, necessita ainda de maior evidência (5).

Não existindo uma relação estatisticamente significativa entre o estadiamento da doença e a histologia, foi possível verificar que o adenocarcinoma e o carcinoma pulmonar de pequenas células foram os tipos histológicos mais frequentes a serem diagnosticados no estágio IV. Esta situação é fácil de perceber no caso do carcinoma pulmonar de pequenas células, pois trata-se de um tumor com um crescimento mais rápido em relação ao adenocarcinoma (19).

De acordo com Matria Patricia Rivera, a mulher tem melhores respostas à terapêutica do cancro do pulmão, independentemente do estágio, modalidade terapêutica ou histologia. O programa americano SEER, uma instituição que colhe dados demográficos e clinicopatológicos de pacientes recém diagnosticados com cancro nos Estados Unidos, identificou os seguintes fatores como favoráveis: estágio baixo da doença ao diagnóstico, terapia cirúrgica, idade

abaixo dos 50 anos e sexo feminino, resultados idênticos a um estudo japonês de registos de tumores pulmonares, o qual acrescentou ainda adenocarcinoma como fator de prognóstico favorável (2) (17) (20). Sendo o tratamento cirúrgico o único potencialmente curativo, a avaliação da ressecabilidade do tumor torna-se a decisão terapêutica mais importante, feita através de TAC e de broncofibroscopia. Assim, esta nem sempre pode ser realizada e, por norma, a decisão é em função do estágio do tumor: a cirurgia é o tratamento “standard” para pacientes com tumor localizado, estando desta forma reservada para estádios não invasivos (17). Posto isto, e tendo em conta os números referidos anteriormente relativos ao estágio tumoral, em que apenas 19,4% das pacientes se encontravam em estágio eventualmente cirúrgico, foi sem surpresa que foi contemplado que apenas 16,4% das doentes foram submetidas a ressecção cirúrgica, números não muito distantes dos 28,5% encontrados nos Estados Unidos, e mais aprazíveis do que os 5,1% encontrados em Santarém (8) (17).

No nosso estudo, a quimioterapia foi a terapêutica de eleição, tendo sido efetuada em 50,7% das pacientes, das quais 31,3% foi tratamento isolado. Consistindo a quimioterapia no tratamento “standard” para a doença avançada e/ou expansiva, com a radioterapia reservada para palição ou sintomas específicos, também foram obtidos resultados de acordo com as expectativas, dada a elevada percentagem de pacientes diagnosticados em estágio avançado (2) (15). Além disso, são valores aproximados da literatura: 30,3% nos Estados Unidos e 45,2% em Santarém (8) (17). Por vezes, apenas é possível instituir uma terapia de suporte. No grupo estudado aconteceu em 31,3% das doentes, superior aos 16,7% encontrados em Santarém (8).

Tudo isto explica também a associação estatisticamente significativa entre modo terapêutico e estágio da doença identificada na análise de dados das pacientes da região da Guarda. Percebeu-se que a ressecção cirúrgica foi a decisão terapêutica essencialmente nos estádios mais precoces da doença, e que a quimioterapia foi essencialmente nos estádios mais avançados, tal como o tratamento de suporte. Visto que o estágio da doença é um fator pesado para a decisão do tratamento, entende-se também o efeito estatisticamente significativo deste no tempo de sobrevida, em que as pacientes submetidas a ressecção cirúrgica tiveram em média mais meses de sobrevida do que as tratadas com quimioterapia, e estas mais meses de sobrevida do que as doentes apenas sob terapia de suporte.

No que toca à sobrevida, em média as pacientes registaram uma sobrevida de 20,4 meses, valor que não contrasta com outros trabalhos, desde estudos americanos a pesquisas europeias, como espanholas, inglesas ou italianas, que referem médias de sobrevida que vão de 9,2 a 41,8 meses (2) (7) (17).

Não foi surpreendente também a deteção de que a maioria das pacientes já falecidas aquando da data do estudo havia sido diagnosticada com neoplasia de grau IV, situação que reflete de certo modo o efeito estatisticamente significativo do estágio na sobrevida, em que foi possível verificar que pacientes no estágio IV à data do diagnóstico foram as que tiveram

menor tempo de sobrevida quando comparadas com estádios mais precoces, e que traduz quase a totalidade da bibliografia que aponta doença limitada como fator de prognóstico mais favorável (20).

Ainda, neste estudo foi possível constatar que a quimioterapia foi o tratamento com maior incidência nos adenocarcinomas, enquanto a ressecção cirúrgica no tipo carcinoide, o que se depreende que seja normal, visto as características de cada tipo histológico: por norma, o tumor carcinoide é um estágio limitado e pouco agressivo, não metastizando facilmente. Este facto fundamenta as diferenças estatisticamente significativas entre a histologia e o tempo de sobrevida, em que as pacientes com tumor carcinoide tiveram, em média, mais meses de sobrevida do que doentes com adenocarcinoma ou carcinoma pulmonar de pequenas células.

5. Conclusões

- O cancro do pulmão é a neoplasia mais frequente a ser diagnosticada a nível mundial e com maior taxa de mortalidade, sendo que em Portugal foram registados 3288 casos em 2008.
- A evolução do cancro do pulmão no sexo feminino é substancial e deve ser monitorizada.
- Uma vez excluído o tabaco como principal fator de risco nesta região, torna-se imprescindível um estudo no sentido de melhor se poder controlar esta patologia.
- Penso também que deveriam ser tomadas medidas que visem a diminuição da média de idades ao diagnóstico e o conseqüente número elevado de pacientes a ser diagnosticado numa fase avançada da doença (67,2% neste estudo). Poderia resultar num aumento da taxa de doentes em que se instituiria um tratamento potencialmente curativo, como a cirurgia. Uma hipótese possível seria incluir esta doença numa estratégia nacional, como um programa de rastreio, por exemplo.

6. Referências Bibliográficas

1. Ferreira T. A mulher e o cancro do pulmão. Revista GECP. 2009; 1: p. 9-12.
2. Novello S. VT. Lung Cancer and Women. Future Oncol. 2008; 4(5): p. 705-716.
3. Ferlay J SFELTJ. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimate for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49: p. 1374-1403.
4. Capelleto E NS. Epidemiology, pathogenesis, and risk factors. European Society for Medical Oncology. 2014;; p. 1-6.
5. Hespanhol V. PB,AA,CJ,FA,FMM,NR,SM,JF,QH. Cancro do Pulmão no norte de Portugal: um estudo de base hospitalar. Portuguese journal of pneumology. 2013; 19(6): p. 245-251.
6. Ferreira D. Epidemiologia do cancro do pulmão na mulher - olhando o futuro. Revista GECP. 2009; 1: p. 13-19.
7. Remon J. MME,MM,LP,ID,GP,FE,VN,CJ,AA,SJ. Lung cancer in women: an overview with special focus on Spanish women. Clin Transl Oncol. 2013; 16: p. 517-528.
8. Alves AF SM. Cancro do Pulmão no Serviço de Pneumologia do Hospital de Santarém. HDSInForma - Destacável Científico. 2008; 22.
9. Louro A. DdFdUdBl. SOS Radão. In ; 2010.
10. Almeida L. S. FT. Metodologia da investigação em psicologia e educação. Revista e Ampliada. 2003.
11. B. CL. Experimental Methodology. 2007.
12. Moreira MM. Cancro do Pulmão: Grupos etários extremos - Que diferenças? 2009.
13. Estatística INd. ISSN 2182-4215. 2011.
14. Hurria A KM. Management of Lung Cancer in Older Adults. Cancer J Clin. 2003; 53: p. 325-341.
15. Crystal M. North DCC. Women and Lung Cancer: What is New? Seminars in Thoracic and

-
- Cardiovascular Surgery. 2013; 25: p. 87-94.
16. Pamela D. Graham SCTSA. Lung Cancer in Women. Southern Medical Journal. 2013; 106: p. 582-587.
17. Jennifer B. Fu TYKRKSGPK. Lung Cancer in Women. Chest. 2005; 127: p. 768-777.
18. V. Bunel JM. Le cancer bronchique féminin. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2014; 6: p. 92-95.
19. Warth A. Histopathological and molecular characterisation of lung cancer. Thoracic Tumours. 2014; 4: p. 20-25.
20. Rivera MP. Lung Cancer in Women: The Differences in Epidemiology, Biology and Treatment Outcomes. Expert Reviews Respiratory Medicine. 2009; 3: p. 627-634.

Anexo I - Protocolo do estudo



V. EXA. Nº 450/428 5. 153F

Ex^{mo(a)}. Senhor(a)

Dr. Carlos Filipe Correia da Silva de Sá Esteves

Faculdade de Ciências da Saúde da

Universidade da Beira Interior

Sua referência

Sua comunicação de

Nossa referência

ASSUNTO: Pedido de autorização para realização do estudo subordinado ao tema "Cancro do Pulmão na Mulher: A Realidade na Região da Guarda"

Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V.Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da CES, nada temos a opor ao desenvolvimento do projeto e que o mesmo se encontra autorizado.

Com os melhores cumprimentos.

O Diretor Clínico dos Cuidados de Saúde Primários

(Dr. Luis Gil Barreiros)

LGB/IM



Av. Rainha D. Amélia, 6300-858 Guarda Tel. 271 210 840 Fax 271 223 104, secadm@ulsguarda.min-saude.pt

A:

Prof.ª D.ª Flora Moura Gab. Jurídico

D.ª Fernanda Marques G.E.P.A.G.

Dr. Luís Gil Barreiros Gab. do Utente

Ent. João Marques Gab. Gest. Qualidade

Gal. Aurora Idema S.I.S.T.I.C.

Selo Com. e Imagem

Para:

Os devidos efeitos

Informar

Carilhã, 23 de Novembro de 2014

Dr. Vasco Vasconcelos
(Presidente C.A.)

*Autorização da Saúde para
gerar o estudo
e aspetos ético e desontológicos.*

Dr. Vasco Teixeira Lino
25/11/14

Presidente do Conselho de Administração

Ex.º Senhor
Presidente do Conselho de Administração

Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.
Parque da Saúde
Av. Rainha Dona Amélia
6300-858 Guarda

*A Comissão de Ética,
cada vez a opor à
realização do estudo
1.º de 2014*

Resposta

ASSUNTO: Pedido de autorização para a realização do estudo subordinado ao tema "Cancro do Pulmão na Mulher: A Realidade na Região da Guarda".

Eu, Carlos Filipe Correia da Silva de Sá Esteves, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Universidade da Beira Interior, venho por este meio requerer a Vossa Excelência a autorização para a realização de um estudo de investigação na Unidade Local de Saúde da Guarda, no âmbito da obtenção do grau de Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

Nesta investigação serei orientado pelo Dr. Luís Manuel de Matos Silva Ferreira, Licenciado em Medicina, médico especialista em Pneumologia, exercendo funções na Unidade Local de Saúde da Guarda e docente associado à FCS-UBI.

O projeto terá como tema: "Cancro do Pulmão na Mulher: A Realidade na Região da Guarda". Com este estudo pretendo investigar se os fatores identificados na bibliografia relativamente ao desenvolvimento de cancro do pulmão na mulher se verificam nas doentes seguidas pelo Setor de Pneumologia Oncológica do Hospital Sousa Martins.

Trata-se de um estudo analítico, descritivo e retrospectivo. Para tal pretendo consultar os processos clínicos das doentes com a referida patologia que foram acompanhadas na consulta de Pneumologia do Hospital Sousa Martins, no período compreendido entre 01/01/2008 a 31/12/2013. O procedimento da investigação está descrito em anexo.

Para a elaboração deste estudo, garanto a confidencialidade e anonimato dos dados e comprometo-me ainda, aquando da conclusão do estudo, à apresentação dos resultados do mesmo perante a Unidade Local de Saúde da Guarda. Uma vez que se trata de um estudo retrospectivo dispensa a apresentação de consentimento informado dos utentes.

Peço deferimento,

Carlos Filipe Correia da Silva de Sá Esteves

Carlos Filipe Correia da Silva de Sá Esteves
→ a25464@fcsaude.ubi.pt
912263118

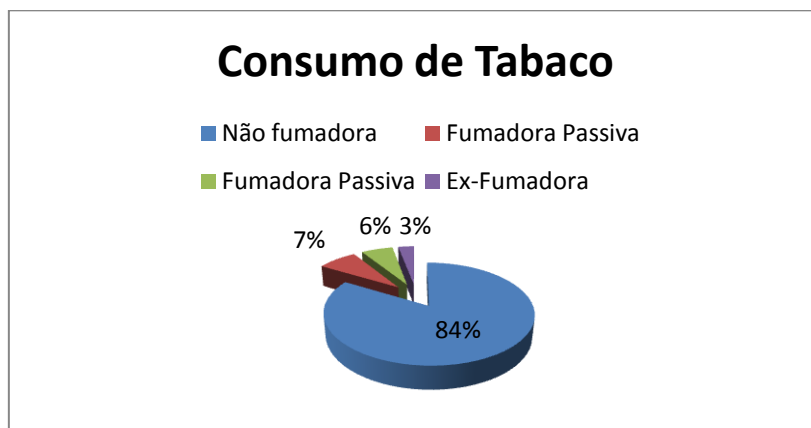
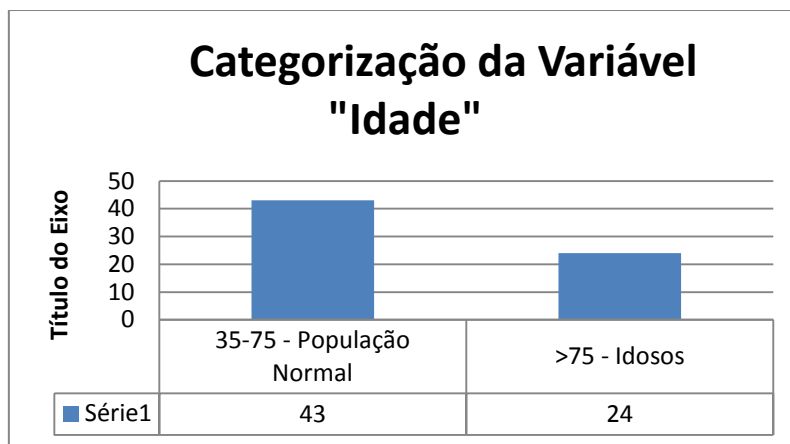
*Resposta: Sr. eu fiz levantamento
de consult. de poucos doentes
no Serviço de Pneumologia e face
a isso com o consentimento
cada vez a opor à realização
deste estudo*
25/11/14

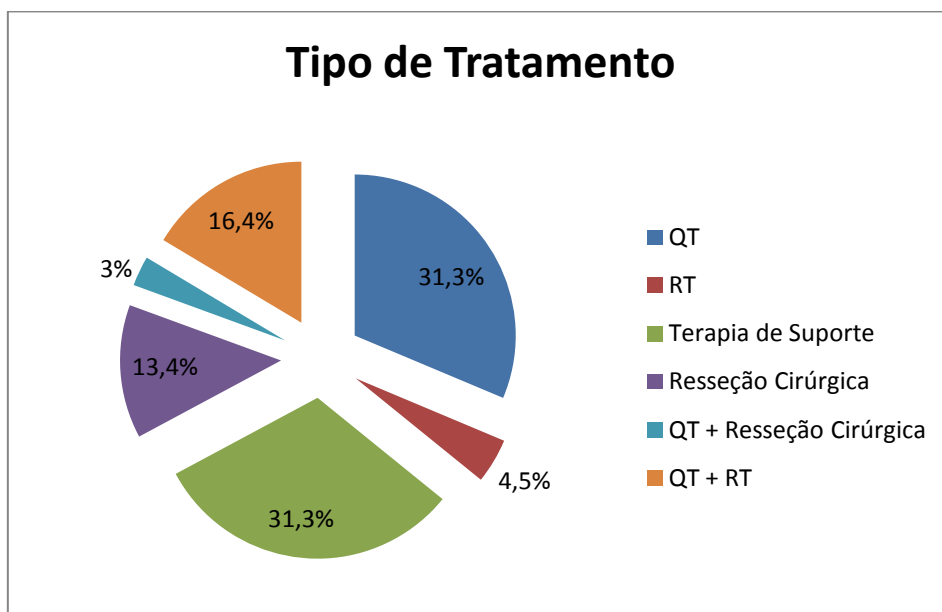
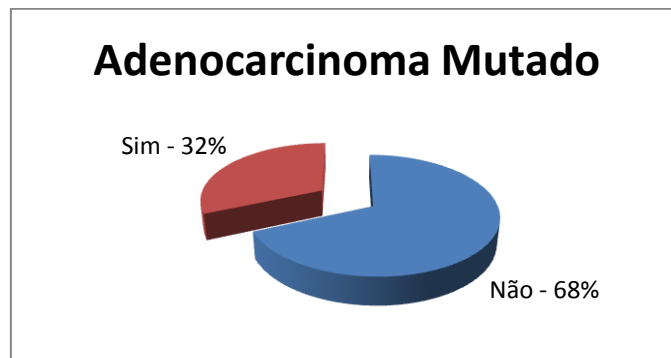
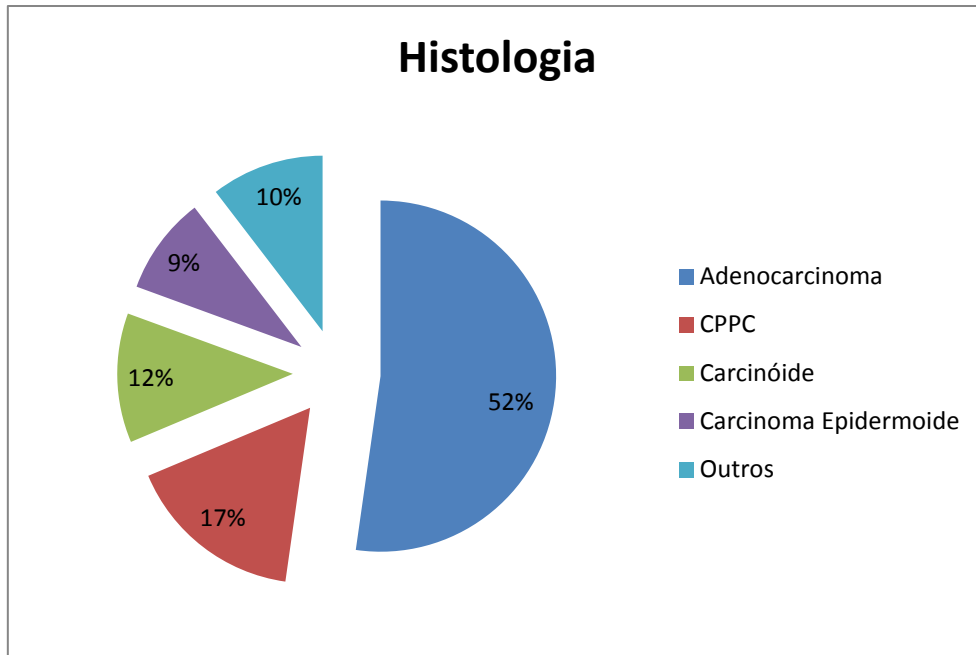
UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DA GUARDA

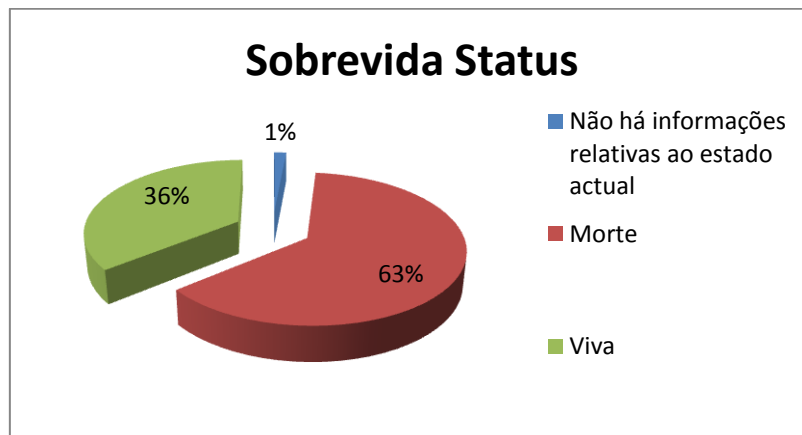
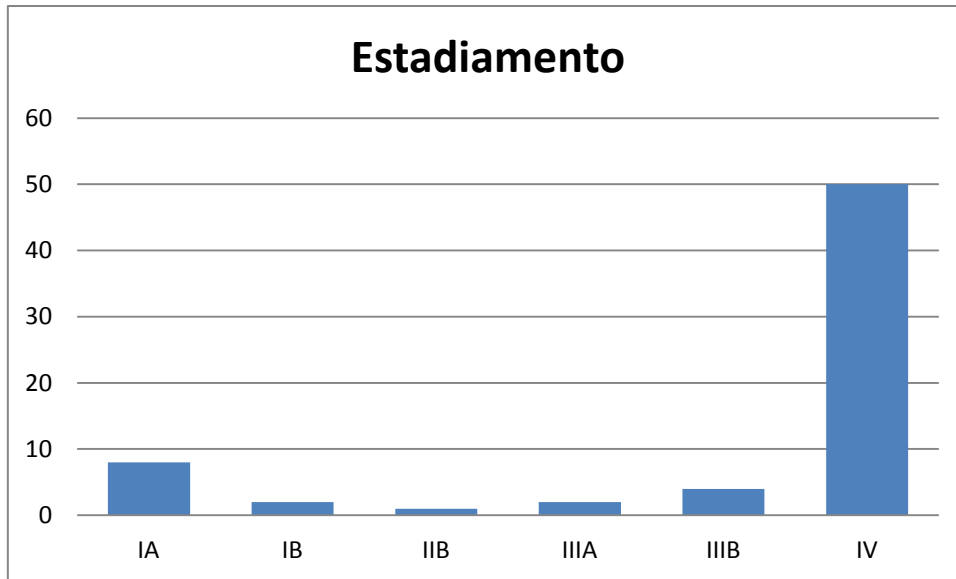
Anexo II - Gráficos correspondentes à análise descritiva

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Idade ao Diagnóstico	67	40	94	71,07	11,099
Valid N (listwise)	67				







Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tempo em meses Sobrevida	67	,00	188,00	20,4925	32,93399
Valid N (listwise)	67				

