

Carlos Manuel Pereira de Sousa de Santiago Sottomayor

**TESE DE MESTRADO EM ONCOLOGIA**

**"Leucemias agudas em Portugal"**

**PORTO, 1999**

**TESE DE MESTRADO EM ONCOLOGIA**

**“Leucemias agudas em Portugal”**

**Instituto Português de Oncologia**

**Centro Regional do Porto**

\*

**Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar**

\*

**Thomas Jefferson Medical College**

**CARLOS MANUEL PEREIRA DE SOUSA DE SANTIAGO SOTTOMAYOR**

**PORTO, 1999**

***Dedico,***

***este resultado de tantas horas de trabalho,***

***à minha mulher, co-autora pela dedicação e empenho na sua finalização***

***e***

***às minhas duas filhas, pela motivação que me deram.***

**Dissertação de candidatura ao grau de Mestre apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto, realizada sob a orientação do Professor Doutor João Amado e Professor Doutor José Eduardo Guimarães, no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Centro do Norte**

**Nature is probabilistic,  
And information incomplete,  
Outcomes are valued,  
Resources limited,  
Decision unavoidable.**

***Weinstein M C and Fineberg H V  
Clinical Decision Analysis (1980)***

# ÍNDICE

<b>A INTRODUÇÃO</b> .....	<b>pg 6</b>
1. MOTIVAÇÃO .....	pg 6
2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS INTERNACIONAIS .....	pg 8
3. DADOS ESTATÍSTICOS EM PORTUGAL .....	Pg 21
<b>B OBJECTIVOS</b> .....	<b>pg 28</b>
<b>C POPULAÇÃO E MÉTODOS</b> .....	<b>pg 31</b>
1. PRESSUPOSTOS .....	pg 31
2. POPULAÇÃO .....	pg 33
3. MÉTODOS .....	pg 33
<b>D.RESULTADOS</b> .....	<b>pg 39</b>
1. SELECÇÃO DO REGISTO DE CASOS .....	pg 39
2. ESTUDO DOS REGISTOS HOSPITALARES DE GDHs .....	pg 43
2.1 ESTUDO DE DOENTES COM LEUCEMIA AGUDA .....	pg 47
2.1.1 PORTUGAL .....	pg 47
2.1.2 REGIÃO NORTE .....	Pg 51
2.2 ESTUDO COMPARATIVO. TAXAS DE INCIDÊNCIA .....	pg 55
2.3 DISTRIBUIÇÃO POR DISTRITOS .....	pg 67
2.4 PADRÕES DE SOBREVIVÊNCIA .....	pg 69
2.4.1 PORTUGAL .....	pg 69
2.4.2 REGIÃO NORTE .....	pg 73
2.5 ESTUDO POR INTERNAMENTOS .....	pg 78
2.5.1 PORTUGAL .....	pg 78
2.5.2 REGIÃO NORTE .....	pg 85
2.5.3 INTERNAMENTOS. ESTUDO CONJUNTO .....	pg 89
2.6 COMPLICAÇÕES .....	pg 94
3 TRANSPLANTES .....	pg 97
<b>E COMENTÁRIOS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>pg 100</b>
1 LIMITAÇÕES .....	pg 100
2 DISCUSSÃO .....	pg 102
2.1 BASE DE REGISTOS IDEAL .....	pg 102
2.2 COMENTÁRIOS AOS RESULTADOS OBTIDOS .....	pg 103
<b>F CONCLUSÕES</b> .....	<b>pg 107</b>
<b>G RESUMO</b> .....	<b>pg 109</b>
<b>H SUMMARY</b> .....	<b>pg 111</b>

## A. INTRODUÇÃO

### 1. MOTIVAÇÃO

As leucemias agudas (LA)<sup>1</sup> constituem um grupo de doenças hemato-oncológicas especialmente conhecidas pela sua gravidade, pois, quando não tratadas, conduzem inevitavelmente, pela sua história natural, à morte em todos os casos. O evento final, frequentemente infecção grave ou hemorragia incontrolável, deve-se à pancitopenia resultante da substituição das células hematopoiéticas normais por células blásticas, resultantes da rápida expansão do clone leucémico. Assim, associam-se múltiplas alterações que põem em risco a vida do doente, entre as quais, trombocitopenia e consequente discrasia sanguínea, neutropenia e consequente imunossupressão, e anemia crónica grave, eventualmente agravada por perdas hemáticas.

Para um médico ligado à medicina curativa trata-se de uma situação verdadeiramente crítica, que obriga a um tratamento de suporte especialmente agressivo e complicado, e a um tratamento específico muitas vezes arriscado porque pleno de efeitos secundários. Apesar de, muitas vezes, se conseguir prolongar a vida ao doente, com remissões parciais ou completas mais ou menos longas, os efeitos secundários inerentes são altamente deficitários para a sua qualidade de vida, obrigando a internamentos prolongados e à dependência frequente de cuidados de saúde. Em resumo, as curas são consideravelmente escassas e os tratamentos realizados, de quimioterapia e radioterapia, deixam com frequência marcas indeléveis como: insuficiência renal ou cardíaca, esterilidade, atrasos de crescimento, osteoporose, imunodeficiência, risco de neoplasias secundárias.

Aos importantes custos humanos ligados ao tratamento das LA, associam-se significativos custos financeiros justificados pelos longos internamentos, pelo preço

---

<sup>1</sup> O termo **Leucemia** foi usado pela primeira vez em 1845 por dois observadores independentes: Bennett, em Edimburgo (*Bennett JH: Case of hypertrophy of the spleen and liver in wich death took place from suppuration of the blood. Edinburgh Med Surg J, 1845, 64, 413-423.*), descreveu um doente com leucemia mielóide crónica; o Patologista Alemão Virchow descreveu o caso de um doente

dos fármacos usados no tratamento específico e de suporte, pelos obrigatórios tratamentos de manutenção e pelo frequente acompanhamento médico e analítico. O tratamento destes doentes exige, também, condições especiais de isolamento e pessoal médico e de enfermagem especificamente preparado, constituindo unidades próprias, que possibilitem o transplante de medula óssea, nos casos em que esteja indicado.

Por estas razões, e tendo em vista o diagnóstico atempado e o tratamento eficaz, é essencial saber com razoável aproximação o número provável de doentes em cada região e as suas características demográficas, caracterizar os resultados obtidos com os tratamentos utilizados, as complicações mais frequentes, a morbilidade e a mortalidade associadas. Idealmente, a comparação destes parâmetros em função das condições de tratamento permitiria apreciar a relação custo/benefício dos investimentos humanos, técnicos e hospitalares aplicados. Com o conhecimento de todos estes dados seria possível delinear as necessidades em estruturas de saúde, concebê-las de forma adequada, ter uma noção da relação custo/benefício dos tratamentos, comparar resultados obtidos pelas diversas unidades existentes e por outros sistemas de saúde, e preparar o pessoal médico e de enfermagem para o atendimento adequado deste grupo particular de doentes.

Também só após se ter caracterizado, de forma aprofundada, a população com LA, é possível avançar para estudos de factores de risco, contribuindo para o esclarecimento etiológico. Sabe-se que envolve grupos etários muito jovens e cursa com mortalidade elevada, o que, por si só, justifica o investimento, não só na medicina curativa, com todas as suas limitações, mas também, e de igual importância, na prevenção, no sentido da redução de novos casos.

Um estudo epidemiológico, que vise a descrição retrospectiva das LA na população, contribui para a orientação de clínicos que tratam regularmente estes doentes. Permite prever o afluxo de doentes com diagnóstico de LA, planejar formas de tratamento adequadas e eficazes e ter uma perspectiva antecipada dos resultados esperados. Por outro lado, o registo regular das características de novos casos, os tratamentos realizados e seus resultados em termos de resposta e de sobrevivência,

---

que morreu com o “sangue branco” em 1845, usando o termo “leucemia” em 1847 (*Virchow R: Weisses Blut. Froriep’s Notizen 1845, 36, 151*).

possibilitaria o ajustamento necessário e atempado de recursos de atendimento e de formas de tratamento. Ainda, com a detecção precoce de variações na distribuição das LA, através deste mesmo registo, poderia-se-iam detectar novos factores de risco.

## **2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS INTERNACIONAIS**

As recentes classificações das leucemias, entre as quais se destaca a French-American-British (FAB), demoraram muito tempo a serem adoptadas pelos vários registos de cancro. Por este motivo, os registos internacionais, em particular no que se refere a taxas de incidência e de prevalência, só discriminam três tipos de LA: linfóide (LLA), mielóide (LMA) e outras (LA). Os dados relativos a taxas de mortalidade por LA a nível mundial, são, ainda, menos específicos.

Nos tipos de LA com baixa sobrevivência as taxas de mortalidade aproximam-se muito das taxas de incidência, mas, nos que apresentam sobrevivências mais longas isto não se verifica. Por outro lado, o certificado de óbito, frequentemente, não especifica o tipo de leucemia, o que limita muito a sua utilização em estudos epidemiológicos, principalmente nos que investigam factores de risco particulares a um dos tipos de LA. A especificidade de factores de risco para os tipos de LA, está bem exemplificado no estudo em que se investigou o risco associado à exposição ao benzeno numa determinada indústria Norte-Americana. Neste estudo foi detectado um aumento de frequência de LA entre 2 a 3 vezes se considerados todos os tipos de leucemia e uma frequência 10 vezes superior se considerada apenas a LMA.<sup>2,3</sup>

Nos Estados Unidos da América, aproximadamente 1,3% da população do sexo masculino e 1% da do sexo feminino desenvolve leucemia, de algum tipo, de acordo com os dados do “United States Surveillance, Epidemiology and End Results Program” (SEER). Esta afirmação baseia-se em dados obtidos a partir de 1973, em cinco estados e quatro cidades dos Estados Unidos da América, que abrangem cerca

---

<sup>2</sup> Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al: Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. *N Engl J Med*, 1987, 316, 1044-1050.

<sup>3</sup> Rinsky RA, Young RJ, Smith AB: Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med*, 1981, 2, 217-245.

de 10% da população total do País<sup>4</sup>. Este estudo mostra que a LA é, proporcionalmente, a neoplasia maligna mais frequente nas crianças e nos adolescentes, e que a taxa de incidência específica para a idade é mais elevada no grupo dos idosos em, virtualmente, todas as populações estudadas.

Quando são incluídos todos os tipos de leucemia, a mortalidade, **padronizada** para a idade (AS), mais elevada, verifica-se na Europa Ocidental, Oceânia e América do Norte (4,8 a 7,4 / 100.000 para os homens e 3,2 a 4,6 / 100.000 para as mulheres). Na Ásia e América Latina as taxas de mortalidade são menores (3,7 a 4,5 / 100.000 nos homens e 2,8 a 3,5 / 100.000 nas mulheres)<sup>5</sup>. De forma global, nos Estados Unidos da América, ocorrem cerca de 27.600 novos casos / ano e 21.000 mortes / ano, da responsabilidade da LA.

Dados mundiais relativos à sobrevivência média aos cinco anos mostram um valor de 9,7% para a Leucemia Mielóide Aguda (LMA), de 21,7% para a Leucemia Mielóide Crónica (LMC), de 51,1% para a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e de 66,2% para a Leucemia Linfóide Crónica (LLC)<sup>6</sup>.

A LLA apresenta dois picos de incidência, um entre os 2 e os 4 anos de idade e outro, não tão elevado, nas últimas décadas de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. A sua incidência manteve-se estável nas últimas duas décadas mas a mortalidade diminuiu, de forma mais relevante entre as crianças. A incidência de LMA aumenta com a idade. Entre as crianças é mais frequente na primeira infância, depois diminui, com novo aumento a partir dos 10 anos até idades avançadas, mais acentuado entre os 40 e os 50 anos.

Quer a LMA quer a LLA apresentam maior incidência no sexo masculino, com uma diferença mais acentuada entre os dois sexos nos doentes mais idosos. Diferenças na distribuição étnica são pouco relevantes, mas constata-se uma maior frequência de LA em estratos socioeconómicos mais elevados.

---

<sup>4</sup> Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al: Cancer Statistics review, 1973-89, Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Publication Number 92, 2789, 1992.

<sup>5</sup> Aoki K, Kurihara M, Hayakawa N, et al; Death Rates for Malignant Neoplasms for Selected Sites by Sex and Five-year age group in 33 countries 1953-57 to 1983-87. Nagoya Japan University of Nagoya Press, International Union Against Cancer, 1992.

<sup>6</sup> Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al: Cancer Statistics review, 1973-89, Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Publication Number 92, 2789, 1992.

À medida que mais estudos epidemiológicos sobre LA são publicados, melhor é a nossa percepção dos seus padrões epidemiológicos ao longo do tempo. Alguns dados parecem ser consensuais. A mortalidade global por leucemia<sup>7</sup> tem diminuído de forma marcada nas crianças, e aumentado entre a população idosa. Por outro lado, a incidência de LA tem diminuído ligeiramente na raça caucasiana. Entre os afro-americanos constatou-se uma diminuição da incidência no sexo feminino, que não se verificou no sexo masculino. A sobrevivência relativa aos 5 anos aumentou substancialmente nas crianças desde a década de 70, enquanto que em grupos etários mais avançados apenas se verificou uma ligeira melhoria da sobrevivência. Em relação aos sub-tipos de LA a incidência de LLA é maior nos latinos e parece estar ainda a aumentar; por outro lado a LMA parece estar a aumentar de incidência entre os afro-americanos do sexo masculino.

Em seguida, a título de exemplo, resumimos alguns estudos publicados, de maior ou menor alcance, que focam a distribuição das LA em diferentes populações.

A incidência e mortalidade por doenças malignas hematopoiéticas e linfóides, consideradas na sua globalidade, foram estudadas<sup>8</sup> em Bangalore, na Índia, entre 1982 e 1989. Foram identificados 1.397 casos, representando uma incidência ajustada para a idade de 7,7 e 4,8 por 100.000 habitantes nos sexos masculino e feminino, respectivamente. O “follow-up” activo destes doentes permitiu obter informações acerca de 1.267 doentes (90,7%) e a sobrevivência aos 5 anos foi de 26% para ambos os sexos, valores inferiores aos encontrados em países desenvolvidos.

Um estudo das LA em Côte - D’Or<sup>9</sup>, entre 1980 e 1988, revelou, para uma base populacional de 478.000 habitantes, 188 novos casos de LA de novo e 55 de LA secundárias, o que equivalia a uma taxa bruta de 4,2/100.000 no sexo masculino e 4,5/100.000 no sexo feminino.

---

<sup>7</sup> Patterns of occurrence of the leukaemias. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Eur J Cancer. 1995 Jun; 31A(6): 941-9.

<sup>8</sup> Descriptive epidemiology of lymphoid and haemopoietic malignancies in bangalore, India. Nandakumar A, Anantha N, Venugopal T, Reddy S, Padmanabhan B, Swamy K, Doval D, Ramarao C. Int J cancer. 1995 Sep 27; 63(1): 37-42.

<sup>9</sup> Les leucémies aigues en Côte - d’Or: Incidence, Survie. PM Carli, Ph. Saint - Gilles, F. Bailly, C. Milan et H. Guy. Registre des Hémopathies malignes de Côte - d’or, Dijon, France.

Dados provenientes de Inglaterra, em relação a crianças com menos de 15 anos residentes na zona norte-ocidental, entre 1954 e 1988<sup>10</sup>; permitiu detectar, através de um modelo logarítmico linear, um aumento significativo da LLA (aumento médio por quinquénio de 4%) que não se verificou para a LMA.

Como exemplo de como um pequeno estudo de base hospitalar pode trazer pistas para descobertas importantes apresentamos os resultados de uma investigação de um hospital norte americano. Uma elevada frequência de leucemia promielocítica aguda (LPA) foi constatada entre os doentes com LMA da “Los Angeles County-University of Southern California Medical Center”<sup>11</sup>, excedendo a frequência esperada de 5 a 15%. Dada a alta proporção de doentes de etnia latina neste centro médico, colocou-se a hipótese de este tipo de LMA ocorrer com maior frequência neste grupo. De facto, a proporção de LPA nos doentes de origem Latina (37,5%) revelou-se significativamente superior à verificada nos não latinos (6,5%). Numa tentativa de confirmação destes resultados realizou-se um estudo de base populacional em que foram incluídos todos os dados de distribuição de LA na região de Los Angeles. Este estudo confirmou uma maior frequência de LPA entre os latinos (24,3%) em relação aos não Latinos (8,3%), ( $p = 0,0075$ ). Esta factos mantiveram-se mesmo para as taxas padronizadas, o “odds ratio” ajustado para a idade de LPA nos latinos foi de 9,4 e 3,0 respectivamente no estudo hospitalar e no de base populacional. Não se verificou uma menor proporção dos outros sub-tipos FAB, mas uma predominância das LPA, o que aponta para uma predisposição genética ou ambiental que afecta mais este grupo étnico. Este estudo epidemiológico descritivo, inicialmente de base hospitalar, orientou um estudo de maior dimensão e possibilitou conclusões importantes àcerca de factores etiológicos para as LA.

Em resumo, são estudos como os apresentados, que focam a forma como as LA se distribuem dentro e entre populações e seus subgrupos, que orientam a investigação

---

<sup>10</sup> Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: I. Leukaemia and lymphoma. Blair V, Birch JM. *Eur J Cancer*. 1994; 30A(10): 1490-8.

<sup>11</sup> High Frequency of Acute Promyelocytic Leukemia Among Latinos With Acute Myeloid Leukemia. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols P W, Watkins K J, Levine A M. *Blood*, Vol 87, N° 1 /January 1), 1996: 308 - 313.

de factores de risco, contribuindo para o esclarecimento etiológico. Apresentam-se, de seguida, alguns dos eventuais factores envolvidos na etiopatogenia das LA.

A possibilidade de uma predisposição hereditária, colocada pela identificação de famílias com incidência aumentada de leucemias, não foi confirmada em estudos que focaram o aumento de risco em gémeos de doentes com leucemia que apenas apresentaram uma probabilidade duas vezes maior de desenvolver a doença<sup>12</sup>. A excepção é a leucemia da infância em que se verificou uma concordância em gémeos idênticos de um para quatro<sup>13</sup>.

A associação genética mais marcada ocorre no S. de Down (trissomia do cromossoma 21). Em doentes com este tipo de cromossomopatia verifica-se um risco aumentado em cerca de vinte vezes de leucemia. Na anemia de Fanconi e no S. de Bloom, doenças genéticas com tendência para ruptura de cromossomas, há um risco aumentado para LMA. Doentes com agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X tipo Burton e na telangiectasia-ataxia hereditária há um risco aumentado de neoplasias linfóides, incluindo leucemia. Este aumento de risco também se encontra na agamaglobulinemia congénita e no S. de Wiscott-Aldrich.

Estudos que em que se investigaram factores de risco ambientais detectaram uma importante evidência de associação causal entre a exposição a radiações e o desenvolvimento de LA. A favor desta associação está a evidência de um marcado aumento de incidência de LA nos sobreviventes da explosão da bomba atómica no Japão. Em estudos epidemiológicos foi relativamente fácil obter uma população ampla, em que o factor exposição fosse inequívoco e relativamente bem mensurável, e uma população controle, sem exposição, e verificou-se um risco cerca de dez a quinze vezes aumentado, mais pronunciado para a LLA do que para a LMA, com aumento de risco aparente um a dois anos após a exposição, com um máximo de incidência cinco a seis anos mais tarde e um declíneo gradual posterior, até atingir a linha de base ao fim de quinze anos.

A exposição ao benzeno, parece, também ser um factor de risco para o desenvolvimento de LA. Causa directamente anemia aplástica que, em muitos casos,

---

<sup>12</sup> De Vita, 5<sup>th</sup> Edition

<sup>13</sup> de Vita, 5<sup>th</sup> Edition

evolue para LA ao fim de mais ou menos tempo de citopenia, entre cinco a vinte anos, na sua maioria LMA, especialmente eritroleucemias (M6).

Os vírus são também apontados como possíveis causas para as leucemias. Está documentada a importância do HTLV-1 na leucemia-linfoma de células T do adulto, tanto por estudos sero-epidemiológicos como de biologia molecular, em que foi possível comprovar a integração deste vírus-RNA no genoma das células leucémicas.

No campo das leucemias iatrogénicas, a mais forte evidência encontra-se na associação entre a irradiação terapêutica da espondilite anquilosante e o aumento até cinco vezes da incidência de LA em comparação com a população geral. Outras situações em que a radioterapia está associada a um aumento de incidência de LA são na sua utilização no tratamento da menorragia e do aumento de volume do timo. Também parece haver uma relação entre o desenvolvimento de LA e o uso do torotraste na imagiologia e do fósforo radioactivo na policitemia vera, assim como com a exposição ocupacional a que estão sujeitos técnicos de radiologia e a ocorrência de exposição a radiações na fase pré-natal.

Por leucemias secundárias são designadas aquelas que ocorrem no decurso de outra doença neoplásica maligna. Como exemplo de doenças cujo tratamento tem vindo a ser relacionado com a eclosão de leucemias secundárias citam-se a D. de Hodgkin, os linfomas, o mieloma múltiplo e carcinomas do ovário e da mama. O máximo da incidência de LA ocorre cerca de quatro a cinco anos após o diagnóstico da primeira neoplasia. Morfológicamente a maior parte das LMA secundárias é do subtipo mieloblástico, M<sub>1</sub> e M<sub>2</sub>, com uma menor frequência das formas monocíticas, M<sub>4</sub> e M<sub>5</sub>, e muito raramente promielocíticas.

A doença maligna mais estudada quanto à sua relação com leucemias secundárias é a doença de Hodgkin. Quando não tratada não se associa a aumento de incidência de LA; após o tratamento há aumento do risco para a ocorrência de LMA, mesmo em remissão da doença de Hodgkin. Quanto mais intensivo for o tratamento feito, mais curto é o período latente até ao diagnóstico de LA. O risco de LMA após tratamento por radioterapia isolada é baixo, verificando-se um aumento mais importante deste

risco após quimioterapia; mais significativo com o esquema MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisolona) do que com o ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina). Ainda se verifica que doentes mais idosos têm maior risco para desenvolverem leucemia secundária a doença de Hodgkin.

No mieloma múltiplo existe também um maior risco de leucemia secundária, mais frequentemente com morfologia M<sub>4</sub> e M<sub>5</sub>, e em doentes tratados com melphalan.

Dados do Grupo de Estudos da Policitemia Vera mostraram que, nos seis anos que se seguem ao tratamento, 1% dos doentes tratados apenas com flebotomias desenvolvem LA, contrastando com 6% dos tratados com <sup>32</sup>P e 11% dos tratados com clorambucil.

Após o tratamento do carcinoma do ovário estima-se um risco aumentado em cerca de vinte e uma vezes de ocorrência de leucemia secundária, sendo responsabilizado o uso de agentes alquilantes.

Em relação ao tratamento do cancro do testículo alguns estudos<sup>14</sup> mostram um aumento do risco relativo para leucemias secundárias, quando tratado com quimioterapia, entre 1,3 a 3,4. Este aumento, relativamente baixo, parece estar especialmente relacionado com o uso do etoposídeo<sup>15</sup>. Um outro estudo<sup>16</sup> mostra um aumento de risco de leucemia secundária após o tratamento com etoposídeo, neste caso como droga única na histiocitose de células de Langerhan's.

Há vários estudos sobre leucemias secundárias ao tratamento de cancro da mama. Um estudo caso-control<sup>17</sup> do possível papel etiológico da quimioterapia adjuvante e radioterapia postoperatória no desenvolvimento de leucemia apresenta-se com 4 controlos para cada caso de leucemia, de um coorte de mulheres tratadas por cancro da mama durante os anos de 1970 a 1985. Foram detectados 13 casos de leucemia (0,23%), com um follow-up de 3 a 14 anos; com uma percentagem mais elevada de

---

<sup>14</sup> Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. Bokemeyer C, Schmoll HJ. *J Clin Oncol.* 1995 Jan; 13(1): 283-92.

<sup>15</sup> Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Beyer J, Siegert W. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(1): 58-60.

<sup>16</sup> Increased risk of secondary leukemia after single-agent treatment with etoposide for Langerhan's cell histiocytosis. Haupt R, Fears TR, Rosso P, Colella R, Loiacono G, de Terlizzi M, Mancini A, Comelli A, Indolfi P, Donfrancesco A. *Pediatr hematol Oncol.* 1994; 11(5): 499-507.

casos entre as doentes tratadas com quimioterapia adjuvante. O risco relativo estimado para a ocorrência de leucemia após quimioterapia foi de 14,8. Neste estudo não foi encontrada nenhuma relação entre o tratamento com radioterapia e o desenvolvimento de leucemia, pelo contrário a associação da quimioterapia à radioterapia apresenta um aumento de risco importante.

A LMA após LLC é um acontecimento raro e, no caso da LMC é uma evolução possível da doença, mais do que uma leucemia secundária.

A maior parte dos citostáticos associados ao desenvolvimento de leucemias secundárias são agentes alquilantes<sup>18</sup> que causam lesão do DNA. O risco de leucemia é máximo cinco a dez anos após o início da quimioterapia e diminui a partir daí. A interacção entre quimioterapia e radioterapia não está bem clarificada nem a capacidade leucemogénica de drogas isoladas, embora pareça que esquemas sem mostarda nitrogenada se associem a menor risco.

Foi realizado um estudo caso-controlo<sup>19</sup> para testar a hipótese de aumento da incidência de leucemia e tumores do sistema nervoso central, em adultos, após a exposição a campos magnéticos, como os gerados por linhas de alta-tensão. Encontrou-se um risco relativo elevado para LMA (1,7 para um intervalo de confiança de 95% de 0,8 - 3,5) e de LMC (1,7 para um intervalo de confiança de 95% de 0,7 - 3,8). Avaliando a exposição acumulada nos quinze anos precedentes ao diagnóstico detectou-se um risco relativo estimado para LMA e LMC respectivamente de 2,3 (intervalo de confiança de 95% de 1,0 - 4,6) e 2,1 (intervalo de confiança de 95% de 0,9 - 4,7) para a categoria de maior exposição. Para as LLC e para os tumores do sistema nervoso central, o risco relativo estimado foi perto ou abaixo da unidade.

Um artigo que em que se reviam todos os dados disponíveis sobre o efeito da exposição a campos electromagnéticos<sup>20</sup> concluiu que não haveria evidência de lesão cromossómica directa, sendo a possível acção na génese do cancro controversa e

---

<sup>17</sup> Leukemia in patients with breast cancer following adjuvant chemotherapy and/or postoperative radiation therapy. Hahn P, Nelson N, Baral E. *Acta Oncol.* 1994; 33(6): 599-602.

<sup>18</sup> Secondary malignancies following cancer chemotherapy. Boffetta P, Kaldor JM. *Acta Oncol.* 1994; 33(6): 591-8.

<sup>19</sup> Magnetic fields, leukemia and central nervous system tumors in swedish adults residing near high-voltage power lines. Feychting M, Ahlbom A. *Epidemiology*, 1994 sep; 5(5): 501-9.

inonclusiva. No entanto, há alguma sugestão de se associar a um risco aumentado de leucemia, em particular da infância, através de resultados de estudos de exposição ocupacional por zonas de residência.

Um estudo de tipo ecológico<sup>21</sup> avaliou a relação entre o consumo de água potável, desinfetada com cloro, e a incidência de leucemias, linfomas, cancro do fígado, do pâncreas e dos tecidos moles. A exposição foi estudada entre 1955 e 1970 em 56 municípios finlandeses, através de registos históricos da qualidade da água e seu tratamento. Os casos de cancro foram retirados do Registo de Cancro Finlandês durante os períodos de 1966-1976 e 1977-1989. O risco relativo foi estimado por um modelo de regressão aditivo de Poisson, ajustado para a idade, sexo, classe social, período de duração e grau de urbanismo. Um dos municípios, fornecido com água com níveis mutagénicos de cloro (3.000 net rev/l), a relação exposição/resposta indicava um risco relativo de 1,1 - 1,3 para linfomas e 1,1 - 1,2 para cancro pancreático, comparado com municípios nos quais a água fornecida não apresentava níveis mutagénicos de cloro.

Um outro estudo<sup>22</sup> que se baseou no conhecimento adquirido de que a exposição ao benzeno constitui um factor de risco para o desenvolvimento de leucemia, tentou clarificar os efeitos a longo-prazo da exposição a baixos níveis de benzeno, como os que produzidos pelo uso de gasolina. Foi utilizada a informação acerca do consumo de gasolina e os registos de incidência e mortalidade por leucemia em 19 países da Europa. O consumo de gasolina consistiria uma forma de medir a exposição ao benzeno no ar ambiente. Parece haver uma associação inversa fraca entre a tendência temporal no uso de gasolina e a tendência na mortalidade por leucemia; por outro lado foi encontrada uma associação positiva fraca entre a incidência de LMA ajustada para a idade e o consumo de gasolina por metro quadrado, em 14 dos países estudados. Como críticas a este trabalho pode salientar-se que os resultados encontrados podem

---

<sup>20</sup> Carcinogenic risk of extremely -low-frequency electromagnetic fields: state of the art. Pira E, Zanetti C, Saia B. *Med Lav*. 1994 Nov-Dec; 85(6): 447-62.

<sup>21</sup> Drinking water mutagenicity and leukemia, lymphomas and cancers of the liver, pancreas and soft tissue. Koivusalo M, Vartiainen T, Hakulinen T, Pukkala E, Jaakkola JJ. *Arch Environ health*. 1995 Jul - Aug; 50(4): 269-76.

<sup>22</sup> Gasoline consumption and leukemia mortality and morbidity in 19 European countries: an ecological study. Swaen GM, Slangen JJ. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995; 67(2): 85 - 93.

dever-se a variáveis não controladas, tais como diferenças no prognóstico ou alterações na fiabilidade do diagnóstico ou da sua notificação. Este resultados não são suficientes para demonstrar uma associação entre o consumo de gasolina e a incidência e mortalidade por leucemia nem que essa eventual associação se deva à exposição a baixos níveis de benzeno.

A associação entre a exposição ao benzeno e a incidência de leucecias na infância, foi demonstrada por Knox num estudo recente, mas é criticada por outros autores<sup>23</sup> ; Knox observou que casos e conjuntos de dois ou mais casos de leucemia na infância e de linfomas não Hodgkin ocorriam com maior frequência na proximidade de instalações industriais de vários tipos, em relação a outras populações e locais, supostamente comparáveis. Estes resultados poderão ser larga ou inteiramente artefactuais, e as diferenças aparentes ser consequência de um controle inapropriado dos dados. Knox usou como população de controlo unidades seleccionadas e randomizadas por códigos postais, um procedimento que levou à comparação de individuos residentes em áreas de muito diferente densidade populacional, podendo proporcionar um possível *bias*. Um outro estudo<sup>24</sup> que avaliou a incidência de leucemia e linfoma numa população próxima a instalações petroquímicas não encontrou qualquer aumento de risco.

Tendo em conta o que foi dito podemos interrogarmo-nos se as leucecias, especialmente as da infância, não serão o “preço da modernidade”<sup>25</sup>, como fazia um autor recentemente. Para realçar este aspecto relembram-se os estudos publicados que sugerem uma relação entre a exposição a campos magnéticos e o risco de leucemia na infância. Esta hipótese é suportada não só por estudos epidemiológicos mas também por estudos laboratoriais, como o publicado na revista *Bioelectromagnetics*<sup>26</sup>. Neste estudo dados laboratoriais provenientes do efluxo de cálcio e de experiências de

---

<sup>23</sup> Apparent association between benzene and childhood leukaemia: methodological doubts concerning a report by Knox. Bithell JF, Draper GJ. *J Epidemiol Community Health*. 1995 Aug; 49(4): 437-9.

<sup>24</sup> Incidence of leukaemia and lymphoma in young people in the vicinity of the petrochemical plant at baglan Bay, South Wales, 1974 to 1991.

<sup>25</sup> Is childhood leukemia the price of modernity? Reynolds T. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Apr 19; 87(8): 560-3.

<sup>26</sup> Hypothesis: the risk of childhood leukemia is related to combinations of power-frequency and static magnetic fields. Bowman-JD, Thomas DC, London SJ, Peters JM. *Bioelectromagnetics*. 1995; 16(1): 48-59.

mobilidade diatómica foram usados com a equação giromagnética para preverem a combinação entre os campos magnéticos estáticos e os de 60 Hz (*extremely low frequency* - ELF), que hipoteticamente aumentam o risco de desenvolver leucemia. Os autores detectaram bandas com actividade biológica previsível e tentaram confirmar a sua associação com leucemias na criança, através de dados de um estudo caso-controle realizado em Los Angeles County. Foram avaliados os níveis de radiação magnética nos quartos de 124 casos e 99 controlos; e os resultados encontrados apoiam a hipótese de um aumento de risco de leucemia na infância em relação com os efeitos combinados dos campos magnéticos estáticos e de extrema baixa frequência.

Um outro trabalho<sup>27</sup> tentou avaliar o efeito da mistura de população provocada por grandes projectos de construção (com mais de 1.000 trabalhadores), não-nucleares e em áreas rurais (a mais de 20 Km de um centro urbano) com o aumento de incidência de leucemias agudas da infância e linfomas não-Hodgkin. Para alguns destes locais encontrou-se um aumento de incidência igual ou maior do que o encontrado junto à construção nuclear de Sheffield (67%). Os autores sugerem um agente infeccioso com a causa provável para este aumento de incidência de leucemia.

A possível existência de grupos ou profissões de risco inspirou um trabalho em que se estudou a incidência de cancro entre trabalhadores da indústria farmacêutica<sup>28</sup>. Não foi detectado um aumento da incidência de LA mas um aumento de risco para tumores do urotélio. Ainda sobre as ocupações profissionais, referimos um estudo sueco<sup>29</sup> que avaliou a incidência de doenças malignas hematopoiéticas e linfoproliferativas nas mulheres suecas, por industria e ocupação, desde 1961 até 1979. O risco encontrava-se significativamente aumentado em mulheres que trabalhavam na agricultura, indústria textil, domésticas e empregadas de escritório. Os trabalhadores de linhas telefónicas,

---

<sup>27</sup> Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. Kinlen LJ, Dickson M, Stiller CA. *BMJ*. 1995 Mar 25; 310(6982): 763-8.

<sup>28</sup> Cancer incidence among pharmaceutical workers. Edling C, Friis L, Mikoczy Z, Hagmar L, Lindfors P. *Scand J Work Environ Health*. 1995 Apr; 21(2): 116-23.

<sup>29</sup> Occupation and hematopoietic and lymphoproliferative malignancies among women: a linked registry study. Linet MS, McLaughlin JK, Malker HS, Chow WH, Weiner JA, Stone BJ, Ericsson JL, Fraumeni JF Jr. *J Occup Med*. 1994 Nov; 36(11): 1187-98.

pela sua exposição regular a campos magnéticos, foram também um grupo profissional alvo para um estudo caso-controle de mortalidade por leucemia <sup>30</sup>.

Um outro estudo procurou determinar o risco de cancro linfohematopoiético em pessoas expostas ao poliestireno. Este estudo, do tipo coorte histórico, comparou o número de cancros linfohematopoiéticos diagnosticados de novo na população em estudo com os números esperados na população geral. A população estudada foram os trabalhadores dinamarqueses da indústria de plástico; a população de controle foi a dos trabalhadores de indústrias similares não expostos ao poliestireno. Foi encontrado um risco aumentado de leucemia nos trabalhadores da fase inicial dos plásticos, possivelmente relacionada com a exposição ao poliestireno.

Estudos de mortalidade entre os trabalhadores de indústrias nucleares dos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, com uma população total de 95.673 trabalhadores (85,4% de homens), foram monitorizados em relação à exposição a radiações ionizantes de baixo nível. Os dados estudados<sup>31</sup> permitiram uma avaliação mais precisa dos efeitos carcinogénicos da exposição a radiação de baixo nível, predominantemente radiação do tipo gama. Foram encontradas 15.825 mortes, 3976 das quais foram por cancro. Não foi encontrada qualquer associação entre a dose de exposição e a mortalidade em geral. A mortalidade por leucemia, excluindo a LLC, a causa de morte mais fortemente associada à exposição a radiação nos estudos feitos nos sobreviventes da explosão nuclear do Japão, estava significativamente associada com a dose de radiação externa cumulativa (119 mortes,  $p = 0,046$ ); o mieloma múltiplo apresentava também uma associação, embora mais fraca (44 mortes,  $p = 0,037$ ). O risco relativo para leucemia, excluindo a LLC, foi de 1,22 enquanto que para todos os restantes cancros foi de 0,99.

---

<sup>30</sup> 60 Hertz magnetic field exposure assessment for an investigation of leukemia in telephone lineworkers. Breyse PN, Matanoski GM, Elliott EA, Francis M, Kaune W, Thomas K. *Am J Ind Med.* 1994 Nov; 26(5): 681-91.

<sup>31</sup> Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J. *Radiat Res.* 1995 May; 142(2): 117-32.

Em relação a riscos iatrogénicos, refere-as um estudo sobre a incidência e mortalidade por cancro após arteriografia cerebral com ou sem torotraste <sup>32</sup>. Foi encontrado um aumento da incidência de cancro, principalmente cancro hepático e leucemia, assim como uma mortalidade aumentada entre os doentes expostos ao torotraste, principalmente por cancro e doenças benignas hepáticas.

De 1003 doentes dinamarqueses expostos ao torotraste e que constam do Danish Thorotrast Study<sup>33</sup>, 16 desenvolveram LMA, 8 SMD, 1 LLA e 3 LMC, o que representa para todos os casos um aumento significativo de incidência, que se pode atribuir à exposição em causa.

Nas leucemias das crianças um outro factor de risco que se discute é a exposição dos pais e, portanto, das células germinais antes da concepção, a radiações ionizantes. O Oxford Survey of Childhood Cancer<sup>34</sup> forneceu dados para dizer que não há indicação de que o emprego preconcepção dos pais seja mais importante do que a ocupação pósconcepção, em relação ao risco para todos os cancros da criança e para todas as leucemias. Os dados são consistentes em que, nem a exposição paternal préconcepcional a fontes externas de radiações ionizantes nem a exposição a fontes de radionuclidos sejam um factor de risco importante para o desenvolvimento de leucemias na infância.

---

<sup>32</sup> Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. Andersson M, Carstensen B, Storm HH. *Radiat Res.* 1995 Jun; 142(3): 305-20.

<sup>33</sup> Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. Visfeldt J, Andersson M. *APMIS.* 1995 Jan; 103(1): 29-36.

<sup>34</sup> Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers. Sorahan T, Lancashire RJ, Temperton DH, Heighway WP. *Am J Ind Med.* 1995 Jul; 28(1): 71-8.

### **3. DADOS ESTATÍSTICOS EM PORTUGAL**

E o que é possível saber sobre a epidemiologia das LA em Portugal? Em particular sobre a sua incidência, prevalência e mortalidade?

O ponto de partida para o conhecimento da forma de distribuição de uma doença na população são os registos. Os registos oncológicos, geralmente de base populacional, são a principal fonte de informação para estudos de epidemiologia descritiva e de factores de risco referentes a doenças neoplásicas.

Os registos de base populacional têm por objectivo seguir do ponto de vista epidemiológico determinada doença, agrupando dados essenciais para o cálculo de taxas de incidência, prevalência e mortalidade. A determinação de taxas específicas e padronizadas permite a comparação com dados provenientes de outros registos.

Por outro lado os comuns registos de base hospitalar servem, geralmente, objectivos e necessidades de gestão de recursos hospitalares, e o seguimento de cada doente concreto. A sua base populacional é mais heterogénea e coincide com a área assistencial que o hospital envolve. Os dados neles contidos podem ser enviados para um registo central e poderão ser úteis ao registo oncológico da região onde se inserem.

Os Registos Oncológicos Regionais (ROR) -Norte, Centro e Sul - são a pedra basilar dos registos de base populacional em Portugal.

O ROR foi criado pela Portaria nº 35/88 de 16 de Janeiro do Ministro da Saúde. Aproveitando a então recente integração do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPOFG) no Serviço Nacional de Saúde foram criados os Registos Oncológicos Regionais de Lisboa, do Porto e de Coimbra nos respectivos Centros Regionais do IPOFG. O âmbito territorial do ROR corresponde à área geográfica abrangida pelo respectivo Centro Regional de Oncologia.

Pela mesma portaria é também criado em cada hospital, central ou distrital, o Registo Oncológico (RO), a que compete proceder à colheita de dados relativos a doentes oncológicos dessa instituição e remetê-los, no fim de cada mês, ao ROR da sua área geográfica.

Prevê-se ainda o contacto com instituições privadas de saúde a fim de prestarem colaboração na colheita de dados sobre doentes oncológicos.

A fonte de dados dos RORs é constituída, fundamentalmente, por laboratórios de Anatomia Patológica dos Hospitais Centrais e Distritais e alguns privados. A participação destes últimos tem vindo a aumentar ao longo do tempo. Assim, constata-se uma melhoria constante na colheita de dados coligidos pelo registo. Logo na primeira publicação é referida a possibilidade de duplicação de casos, que, actualmente, se encontra resolvida, e o problema da eventual perda de informação por deficiência na colheita ou no envio de dados.

O recurso aos Laboratórios de Anatomia Patológica pelos RORs aumenta a fiabilidade dos dados, pois o diagnóstico baseia-se, sempre, na morfologia microscópica, que fornece o diagnóstico histológico definitivo.

Nos RORs os dados especificados para cada doente são: o sexo, a idade, a instituição de onde o doente é proveniente, a data de diagnóstico e de registo no ROR, o diagnóstico topográfico e morfológico, a data de óbito ou do último contacto e, eventualmente, o número do processo clínico da instituição de proveniência.

Os códigos usados para identificar os vários tumores estão baseados na adaptação publicada pela OMS da *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O). Esta classificação contém um código topográfico e um código morfológico. Este último é apresentado com 5 dígitos, em que os quatro primeiros identificam o tipo histológico e o quinto indica o seu comportamento biológico (benigno ou maligno). Há ainda um outro dígito que especifica o grau de diferenciação histológica ou o tipo de células nos linfomas e leucemias. O código topográfico especifica o ponto de origem orgânica do tumor.

As leucemias estão incluídas no código topográfico 169 (Sistemas hematopoiético e reticulo-endotelial), que ainda é discriminado em: 169.0 - sangue; 169.1 - medula óssea; 169.2 - baço; 169.3 - sistema reticulo-endotelial (NOS); 169.9 - sistema hematopoiético (NOS). Neste grande grupo é impossível identificar com exactidão as leucemias, pelo que é necessário recorrer aos códigos da morfologia com seis dígitos. A apresentação, habitual, de resultados relativos a este grupo de doenças, seguindo os grandes grupos topográficos, leva à “mistura” de patologias tão diferentes como mielomas, leucemias crónicas, leucemias agudas e outros tipos de tumores do sistema hematopoiético e reticulo-endotelial. As leucemias estão especificadas nos **códigos morfológicos** 980 a 994. Por exemplo, o código 9801 corresponde a leucemia aguda

não especificada, o 9821a leucemia linfóide aguda, o 9830 a leucemia de plasmócitos, o 9841a eritroleucemia, o 9861 a leucemia mielóide aguda, o 9866 a promielocítica aguda.

Os Registos Oncológicos correspondentes a áreas geográficas mais limitadas também podem contribuir com informação importante acerca da ocorrência e mortalidade por doenças neoplásicas. O Registo Oncológico de Vila Nova de Gaia, do âmbito do Concelho de Vila Nova de Gaia, foi criado em 1981. Os resultados deste registo correspondentes ao período de 1983 a 1987 estão publicados no “Cancer Incidence in Five Continents - Volume VI”, publicado pela OMS e pela *International Association of Cancer Registries* (IARC, 1992). É, também, um registo de base populacional, que possibilitou o cálculo de incidências, prevalências e mortalidade específica por cancro. É um bom exemplo de registo oncológico, embora para uma área geográfica restrita. Um artigo realizado com base em dados deste registo, com uma revisão de tumores infantis (até aos 15 anos de idade), respeitante ao período de 1981 a 1991<sup>35</sup>, apresentou resultados relativos a taxas de incidência e de mortalidade para esta população, por idade, sexo e topografia do tumor. Os valores de incidência e de mortalidade apresentados são, respectivamente, 14,1/100.000 e 5,7/100.000, para todos os tumores deste grupo etário, estando referido como grupo de tumores mais frequente, as leucemias. Na mesma publicação são apresentados resultados do estudo das neoplasias malignas de doentes com menos de 15 anos através do Registo Oncológico do Hospital Geral de Santo António<sup>36</sup>, referindo 27,8% de leucemias em 152 tumores.

Realizou-se uma revisão das publicações de dados estatísticos que incluíssem as doenças oncológicas, em Portugal. Referente aos anos de 1980-82 encontrou-se o “Atlas do Cancro em Portugal” da autoria de Cayolla da Motta e J. Marinho Falcão. Outras publicações do Instituto Nacional de Estatística apresentavam dados da

---

<sup>35</sup> Amado J, Matos E, Pinto J, Cruz R, Calheiros JM, Teixeira Gomes J, Ramalho A, Ramalho C, Araújo A, Castro A. Tumeurs Malignes Chez les enfants (1981-1991), Vila Nova de Gaia, Portugal. Rapport Technique du CIRC, n° 20, XVIIIème réunion, Dijon, 20-21 mai 1993.

<sup>36</sup> Torres FO, Amado J. Neoplasies malignes chez l'enfant (0 - 14 ans) dix ans d'enregistrement à l'Hopital Santo António, Porto, Portugal. Rapport Technique du CIRC, n° 20, XVIIIème réunion, Dijon, 20-21 mai 1993.

população e da mortalidade por neoplasia com base em certificados de óbito. Da responsabilidade da Direcção Geral dos Cuidados de Saúde Primários/ Direcção Geral de Saúde existem as publicações “Saúde em números” e “Risco de morrer em Portugal” em dois volumes. O Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde tem, também, dados publicados em: “Elementos Estatísticos: Saúde/92”, “Portugal Saúde” e “Inquérito Nacional de Saúde”. Em todas estas publicações a informação disponível sobre leucemias agudas é escassa, incluída no grande grupo das doenças do sistema hematopoiético, sem especificação ou, até, não lhes é feita qualquer referência.

No Boletim do Hospital Geral de Santo António há uma publicação referente a um estudo de base hospitalar com 344 casos de leucemia, relativos a um período de 10 anos, com início em 1 de Janeiro de 1979<sup>37</sup>. Estes dados correspondem a cerca de 34 leucemias por ano, incluindo agudas e crónicas. Os autores calcularam por grupo etário e tipo de leucemia a taxa de sobrevivência, referindo uma sobrevivência global de 51% ao fim de 60 meses de seguimento. Na mesma revista encontra-se uma revisão, também de base hospitalar, de tumores infantis<sup>38</sup> entre 1981 a 1995, com 89 diagnósticos de leucemias agudas e crónicas em crianças com menos de 15 anos, com 64 do tipo LLA.

A Internet representa uma indispensável fonte de informação, por permitir a recolha de múltiplos dados sobre distribuição de doenças, entre as quais a patologia oncológica, a nível mundial. Pela *homepage* da Organização Mundial de Saúde é possível encontrar a *European Network of Cancer Registries* (ENCR). A título de exemplo, dados da *International Agency for Research on Cancer - European Network of Cancer Registries*, do ano de 1992, refere, em Portugal, 439 novos casos de LA nos homens (*Age Standardized Rate*: 8,0) e 378 nas mulheres (*Age Standardized Rate*: 6,4), num total de 817, a que atribui uma mortalidade de 300 homens e 276 mulheres. Não está referida a fonte desta informação e, no caso de Portugal, os dados são apresentados como valores estimados.

---

<sup>37</sup> Amado J, Matos E, Calheiros JM. Avaliação da sobrevida em doentes leucémicos. Boletim do Hospital Geral de Santo António, vol.4, Dez 1992, 5-14.

<sup>38</sup> Branca R, Amado J, Matos E, Vale J, Coimbra E. “Tumores infantis, Hospital Geral de Santo António, Porto, 1981 - 1995. Boletim do Hospital Geral de Santo António, nº 4, Vol 1, Outubro/Dezembro, 1997.

Uma fonte de informação clínica importante, não baseada em ficheiros dos laboratórios de Anatomia Patológica, como no caso dos RORs, mas em registos clínicos nos processos dos doentes, são as bases de dados dos Grupos de Diagnóstico Homogéneos (GDH). Este registo é o paradigma de um registo de base hospitalar.

Os GDHs são um sistema de classificação de doentes agudos internados, em que se procura relacionar o tipo de doentes com o custo de tratamento. A classificação é feita com base na “International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death” (ICD), para agrupação, posterior, em “Grandes Categorias Diagnósticas” (GCD). As GCD têm significado do ponto de vista médico, de acordo com os órgãos e sistemas, e têm homogeneidade relativamente ao tipo de recursos hospitalares de que necessitam e que consomem, afim de calcular os gastos médicos. São registados, portanto, não só os diagnósticos, de admissão, principal e secundários até 7, mas também, os procedimentos técnicos e cirúrgicos efectuados. A informação provém de registos clínicos do processo de cada internamento, conferidos e codificados por médicos devidamente preparados.

A primeira classificação deste género foi elaborada na Yale University, nos Estados Unidos da América, em 1960. A terceira e última versão é proveniente de New Jersey e data de 1978. A primeira versão portuguesa, originalmente adaptada à nossa realidade com a ajuda de técnicos americanos, foi elaborada em 1983. A partir de 1989 em alguns hospitais, e a partir de 1992 em quase todos, esta classificação começou a ser utilizada de forma sistemática para todos os doentes internados, introduzida em bases de dados, enviadas mensalmente para um organismo dependente da Direcção Geral de Saúde - o Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde (IGIF). Este organismo é responsável por reunir e analisar esta informação, sempre com intuítos de gestão financeira dos recursos de saúde. A classificação adoptada foi a ICD-9-CM (*Clinical Modification*), realizada em 1977, mas publicada só em 1979 pela OMS. Em resumo, o GDH representa um ficheiro elaborado com a finalidade de facilitar a gestão de recursos, mas, paralelamente, engloba muitas informações clínicas fidedignas em relação a todos os doentes com história de internamentos hospitalares.

As variáveis incluídas nos ficheiros dos GDH são múltiplas e muitas delas sem interesse clínico ou epidemiológico. A identificação do doente é feita pelo nome, número do processo (único ou não), número do subsistema de saúde, data de

nascimento, idade, sexo, código de residência (distrito, concelho, freguesia). São registados: o diagnóstico de admissão, o diagnóstico principal e diagnósticos secundários até sete, bem como procedimentos técnicos e/ou cirúrgicos e terapêuticas realizadas, também até um máximo de sete. Há duas variáveis para a especificação do destino final do doente após a alta, em que é possível saber se o doente faleceu durante o internamento, se foi transferido para outro hospital, se foi para o domicílio, se teve alta por exigência, se foi fornecido apoio domiciliário. Uma série de variáveis especificam os vários serviços onde o doente esteve internado, desde o primeiro até ao quarto, com as respectivas datas de internamento e de transferência ou de alta, o que permite calcular o número total de dias de internamento, o número de dias de internamento em cada serviço e informação específica como o número de dias de internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Alguns hospitais incluem outro tipo de informação como, por exemplo, o número mecanográfico do médico responsável pelo internamento, o tipo de admissão (urgente/programada), a proveniência do doente, o médico assistente que o envia.

As informações mais úteis do ponto de vista clínico são as que dizem respeito aos diagnósticos e procedimentos terapêuticos realizados bem como o destino final do doente. Esta informação, associada a características demográficas como a residência, o sexo e a idade, permite a realização de estudos, de base hospitalar, com interesse epidemiológico. Outro tipo de informação como a duração do internamento permite avaliar o peso de cada patologia no internamento hospitalar, informação também útil na perspectiva médica.

No caso específico das LA, o diagnóstico é estabelecido, muitas vezes, apenas pelo resultado do hemograma, com posterior exame directo do esfregaço feito em lâmina, confirmado pelo mielograma e, eventualmente, por citometria de fluxo. Este tipo de procedimentos são realizados fora dos serviços de Anatomia-Patológica, habitualmente nos serviços de Hematologia Clínica ou de Patologia Clínica. São poucos os casos em que se torna necessário realizar biópsia óssea, essa sim, habitualmente, enviada para o serviço de Anatomia-Patológica. Por esta razão metodológica é de prever que ao ROR “escapem”, até de forma frequente, diagnósticos de LA. A contribuir para este facto está a diferença entre a forma como é estabelecido o diagnóstico em tumores sólidos e

os das LA. Os tumores sólidos são frequentemente diagnosticados através da observação clínica pelo médico assistente e referenciados de uma forma programada ao Hospital ou IPO respectivo. Por outro lado, as leucemias são, habitualmente, diagnosticadas através de uma análise urgente e os doentes, por se enquadrarem numa situação de emergência, são orientados para o hospital da área respectiva, que os envia, dentro do organigrama dos serviços assistenciais ao Hospital Central correspondente e capacitado para tratar este tipo de situações com rapidez. Por esta razão, é de esperar que sejam os Hospitais Centrais com serviço de Hematologia Clínica, que recebam a maioria destes doentes e agrupem a maior percentagem dos seus registos.

Tendo em conta esta realidade e sabendo que, desde há alguns anos, os hospitais centrais vêm registando, de forma informatizada, dados de todos os seus internamentos, com especificação dos diagnósticos, de acordo com os grupos de diagnóstico médico homogéneo (GDH), é de supôr que aí se encontre um significativo manancial de dados referentes aos doentes com diagnóstico de LA. Estes dados poder-se-iam obter directamente em cada Hospital ou Instituição de Saúde, ou, mais globalmente no IGIF, uma vez que é para onde todos os hospitais enviam mensalmente os dados de todos os seus internamentos e onde se acumulam estes registos ao longo dos anos.

## **B. OBJECTIVOS**

Com o presente trabalho propusemo-nos realizar um estudo epidemiológico, descritivo, focando as LA em Portugal, na Região Norte e num Hospital Central da Região Norte.

Os resultados obtidos por este estudo deverão servir dois objectivos principais:

- contribuir para um melhor planeamento futuro da assistência hospitalar a doentes com LA,
- fornecer informação epidemiológica necessária à inspiração de estudos futuros orientados para a investigação de factores de risco e de prognóstico das LA em Portugal.

No âmbito do que Abrahamson, em 1983, designou por Cuidados de Saúde Primários de Orientação Comunitária (COPC - “Community Oriented Primary Care”), a Epidemiologia não só fornece aos clínicos uma base racional para decisões quanto ao diagnóstico, prognóstico e tratamento, como é um instrumento indispensável para o cuidado da comunidade como um “doente”. Este trabalho, em que o “doente” será a comunidade de doentes com LA em Portugal, refere-se principalmente à fase preliminar do processo COPC em que a comunidade deve ser definida e descrita e em que se identificam os principais problemas, passando, eventualmente, para a fase seguinte, de diagnóstico comunitário, em que os problemas seleccionados são estudados com maior detalhe.

Os estudos clínicos não respondem, habitualmente, a questões epidemiológicas pois limitam-se à avaliação de doentes em tratamento médico, ignorando casos ligeiros não diagnosticados, problema que não se coloca nas LA, assim como casos graves em que a morte ocorre fora do hospital, igualmente raros no caso particular das LA. Assim, neste caso particular, em que se prevê que todos os doentes existentes sejam tratados em ambiente hospitalar, o estudo clínico realizado com base em registos hospitalares transforma-se também num estudo com relevância epidemiológica, com a possibilidade de se projectar numa base populacional.

A definição de caso, importante para a fiabilidade do estudo e que, em alguns casos pode ser difícil e discutível, porque depende dos limites definidos em cada doente para determinados valores normais, nas LA é clara e objectiva, sob todos os pontos de vista: estatístico, clínico, prognóstico e operacional. O diagnóstico do caso deste estudo tem, além disso, um excelente grau de reprodutibilidade e validade. De facto, o diagnóstico de LA é habitualmente inequívoco pois tanto a clínica e a sua evolução, como a observação do esfregaço de sangue periférico e do aspirado medular, são evidentes, não permitindo qualquer confusão com outra patologia, são facilmente reprodutíveis e, também por isso, os registos clínicos são consideravelmente fiáveis.

O tipo de estudo previsto começa por ser descritivo simples, com o intuito de estabelecer relações entre as características de um grupo de casos, nomeadamente da idade, do sexo e da área de residência, com as da população de que derivam, relativamente a um determinado intervalo de tempo e com base geográfica. O desenho do estudo segundo um estudo transversal, permitirá avaliar a prevalência das LA, procurando descrever o “peso” da doença na população e a sua distribuição.

Em síntese, estabeleceram-se os seguintes objectivos:

1. Seleccionar de entre os registos que incluem informação sobre doenças oncológicas o mais adequado ao estudo epidemiológico das LA em Portugal.
2. Descrever, com base no registo seleccionado, a população de doentes com LA, avaliando a sua distribuição com especial atenção para taxas de incidência, de prevalência e de mortalidade e características demográficas, em Portugal, na Região Norte e num Hospital Central.
3. Avaliar o impacto das LA no internamento hospitalar, para diagnóstico, para tratamento e por complicações, em particular no que se refere à sua duração e custos financeiros.
4. Avaliar o recurso a auto ou alo transplante de medula óssea, com determinação da percentagem de doentes com LA que são transplantados, custos financeiros correspondentes

5. Definir as características ideais de um registo oncológico que permita um melhor seguimento dos doentes com LA e a melhoria da qualidade de informação para futuros estudos clínicos e epidemiológicos.

## **C. POPULAÇÃO E MÉTODOS**

### **1. PRESSUPOSTOS**

O conhecimento do tipo de doença, da sua evolução e do seu tratamento, permite afirmar, em relação às LA, com certa segurança, que o seu diagnóstico e tratamento é sempre realizado em regime de internamento hospitalar. Isto é verdade quer para a maioria dos ciclos de quimioterapia, quer para as múltiplas complicações a que estes doentes estão sujeitos. Portanto, espera-se encontrar a nível hospitalar registos de todos estes doentes, exceptuando algum caso, possivelmente raro, que diagnosticado por um médico particular tenha iniciado e realizado todo o seu tratamento no estrangeiro. Outra possível excepção são os doentes, também raros, que são admitidos num serviço de urgência e que morrem antes de se fazer o diagnóstico ou antes de serem internados, escapando assim aos registos hospitalares de internamento. Como é suficiente o internamento na Sala de Observações para que haja um registo hospitalar, é difícil que falhe um número significativo de doentes.

Em Portugal, os Hospitais capacitados para tratar doentes com diagnóstico de LA são os Hospitais Centrais com serviço de Hematologia Clínica, e será aqui que se deverão encontrar a maior percentagem de registos relativos a estes doentes.

Reportando-nos concretamente à Região Norte, os centros onde se tratam LA de novo são poucos e acredita-se que concentrem os dados de todos estes doentes. O IPOFG- Centro Regional do Norte, o Hospital de S. João, o Hospital de Santo António e, com menor peso, o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, são as únicas instituições que tratam de forma sistemática casos de LA e por onde todos os doentes com este tipo de patologia passam durante alguma fase do seu tratamento, com intenção quer curativa quer paliativa.

O Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia recebe os doentes da Região Entre Douro e Vouga, excluindo os de Aveiro, que são habitualmente enviados para Coimbra. No entanto, só trata doentes idosos, em que a terapêutica é meramente de suporte ou paliativa. Os doentes em que está indicado fazer tratamento de indução e de

consolidação são enviados para o Hospital de Santo António, para o IPOFG ou para o H. de S. João, consoante os casos. Os casos eventualmente diagnosticados no Hospital Regional Militar do Porto são enviados para tratamento ao Hospital de S. João. Na Unidade de Transplantes de Medula do IPOFG - Centro Regional do Porto concentram-se numerosos casos de LA e outras hemopatias malignas mas, para além de algumas delas serem provenientes da região centro, referenciados a partir dos serviços de Hematologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, são na sua totalidade casos já diagnosticados e tratados por outras unidades ou no próprio IPOFG, pelo Departamento de Oncologia Médica.

A incidência e prevalência de base populacional das LA, se calculada com base em registos hospitalares, poderá levar a uma ligeira distorção, da responsabilidade de casos que tenham falecido antes de recorrer a um serviço de saúde ou antes de se estabelecer o diagnóstico o que, pela história natural da doença, é muito pouco provável. De facto a leucemia aguda, embora possa levar à morte com bastante rapidez não é causa de morte súbita e dá sempre um conjunto de sintomas que levam os doentes em causa a recorrerem a um médico e, posteriormente, a um serviço mais diferenciado, onde o diagnóstico genérico de LA é estabelecido com relativa facilidade e rapidez.

Um dos parâmetros epidemiológicos mais importantes é, sem dúvida, a mortalidade. No caso de registos hospitalares esta seria representada apenas pela mortalidade hospitalar. Tendo em conta que a esmagadora maioria dos doentes com LA morre nos hospitais onde é tratada e seguida regularmente, e, se se juntar ao número dos falecidos durante o internamento aqueles que têm alta piorados, que, quase sempre correspondem a situações de progressão da doença e com poucos dias de esperança de vida, acreditamos que se obtenha um valor aproximado ao da mortalidade real hospitalar.

## **2. POPULAÇÃO**

A população em estudo foi definida como o grupo doentes com diagnóstico de LA, incluindo LLA, LMA e outras não especificadas, com confirmação histológica, em Portugal. Dentro desta população seriam identificadas duas subpopulações, a da Região Norte do País e a população dependente do Hospital Central da Região Norte mais representativo, em termos de número de doentes seguidos por LA, desta região.

O período de estudo estabelecido para a identificação dos doentes foi de sete anos, desde o início de 1992 até ao final de 1998.

## **3. MÉTODOS**

A pesquisa seria realizada nos RORs e nos registos hospitalares de DGHs, estes último através do IGIF. Seriam incluídos doentes de todas as idades e de todos os serviços hospitalares. Excluir-se-iam doentes internados na Unidade de Transplantes de Medula Óssea (UTM), pelo motivo, já referido, de serem doentes referenciados a partir de outros serviços e não diagnósticos “de novo”.

Para a identificação da população em estudo utilizaram-se os códigos ICD-O topográficos e, principalmente, os morfológicos correspondentes a LA. Os códigos seleccionados para pesquisa nos DGH foram: 203.1, 204.0, 204.8, 204.9, 205.0, 205.8, 205.9, 206.0, 206.8, 206.9, 207.0, 207.2, 207.8, 208.0, 208.9 ( Tabela 1). Para pesquisa nos RORS seriam utilizados os códigos 9800 a 9940 (9800, 9801, 9804, 9820, 9821, 9824, 9825, 9830, 9840, 9841, 9860, 9861, 9864, 9865, 9866, 9870, 9880, 9890, 9891, 9894, 9900, 9910, 9940 (Tabela 2). Estes códigos deveriam identificar todos os casos de LA e seriam pesquisados quer no registo do diagnóstico principal quer nos secundários, numa tentativa de não perder nenhum caso.

A partir do resultados obtidos em cada um dos registos seria seleccionado para a continuação deste estudo, o mais completo em termos de número global de casos identificados e de informação específica para cada caso.

Os diagnósticos identificados foram recodificados de maneira a serem agrupados em três grandes grupos – LMA, LLA e LA outras – como exemplificado na primeira coluna da tabela 1.

Tabela 1 - Códigos para pesquisa de leucemias agudas nos registos GDHs

RECODIFIC AÇÃO	CÓDIGO	DOENÇA
LA	20310	LEUCEMIA DE PLASMÓCITOS
LA	20800	LEUCEMIA AGUDA, NÃO ESPECIFICADA
LLA	20400	LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA
LLA	20420	LEUCEMIA LINFOIDE SUBAGUDA
LLA	20480	LEUCEMIA LINFOIDE, OUTRAS
LLA	20490	LEUCEMIA LINFOIDE NÃO ESPECIFICADA
LMA	20500	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
LMA	20520	LEUCEMIA MIELOIDE SUBAGUDA
LMA	20580	LEUCEMIA MIELOIDE, OUTRAS
LMA	20590	LEUCEMIA MIELOIDE NÃO ESPECIFICADA
LMA	20600	LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA
LMA	20680	LEUCEMIA MONOCITICA, OUTRAS
LMA	20690	LEUCEMIA MONOCITICA, NÃO ESPECIFICADA
LMA	20700	ERITROLEUCEMIA
LMA	20720	LEUCEMIA MEGACARIOCITICA
LA	20800	LEUCEMIA AGUDA, DE TIPO NÃO ESPECIFICADO
LA	20820	LEUCEMIA SUBAGUDA, NÃO ESPECIFICADA
LA	20890	LEUCEMIA NÃO ESPECIFICADA

Tabela 2. - Códigos para pesquisa de leucemias agudas nos RORs

CÓDIGO	DOENÇA
98000	LEUCEMIA, NÃO ESPECIFICADA
98010	LEUCEMIA AGUDA, NÃO ESPECIFICADA
98040	LEUCEMIA ALEUCÉMICA
98200	LEUCEMIA LINFÓIDE, NÃO ESPECIFICADA
98210	LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
98240	LEUCEMIA LINFÓIDE ALEUCÉMICA
98250	LEUCEMIA PROLINFOCITICA
98300	LEUCEMIA DE PLASMÓCITOS
98400	ERITROLEUCEMIA

98410	ERITRÉMIA AGUDA
98600	LEUCEMIA MIELOIDE, NÃO ESPECIFICADA
98610	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
98640	LEUCEMIA MIELOIDE ALEUCEMICA
98650	LEUCEMIA NEUTROFILICA
98660	LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA
98700	LEUCEMIA BASOFILICA
98800	LEUCEMIA EOSINOFILICA
98900	LEUCEMIA MONOCÍTICA NÃO ESPECIFICADA
98910	LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA
98940	LEUCEMIA MONOCITICA ALEUCÉMICA
99000	LEUCEMIA DE MASTOCITOS
99100	LEUCEMIA DE MEGACARIOCITOS
9940	TRICOLEUCEMIA

A partir dos casos identificados pelo Registo seleccionado foi realizada uma Base de Dados, utilizando o software estatístico *SPSS para Windows 9.0*, para análise posterior, em que seriam incluídas as seguintes variáveis:

- Identificação do doente (numérica codificada);
- Hospital de proveniência;
- Residência (freguesia / concelho / distrito);
- Sexo;
- Data de nascimento;
- Tipo de leucemia aguda (LMA, LLA e LA);
- Identificação de internamentos hospitalares;
  - Data de admissão do internamento
  - Data da alta do internamento
  - Diagnóstico(s) estabelecidos no internamento - principal e secundários
  - Estado do doente à altura da alta hospitalar (vivo / morto).

Esta Base de Dados permitiu a constituição das duas outras subpopulações em estudo, a Região Norte e a do Hospital Central mais representativo, em termos de número de doentes seguidos por LA, desta mesma região.

Foi planeada uma análise descritiva através do mesmo *software* estatístico segundo três pontos principais e nas três populações em estudo.

### **1. Caracterização dos doentes com LA:**

- distribuição global e por subpopulações (Região Norte e Hospital Central) de acordo com ano de diagnóstico, sexo, grupo etário, área de residência e tipo de LA;
- determinação de taxas de incidência, de prevalência e de mortalidade, globais (todo o país) e por subpopulações (região Norte e Hospital Central) e subgrupos (sexo, grupo etário; tipo de LA), com base em estimativas da população portuguesa fornecidas pelo Instituto Nacional de Estatística;
- comparação de diferenças da distribuição por idades entre subgrupos (sexo, tipo de LA) pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney- U;
- descrição de padrões de sobrevivência / mortalidade, pelo Método actuarial, e comparação de subgrupos (sexo, grupos etários, tipo de LA) pelo teste de *logrank*.

### **2. Caracterização de internamentos por LA:**

- número de internamentos e sua duração (média e mediana) global (todo o país), por subpopulações (Região Norte e Hospital Central) e por subgrupos (sexo, grupos etários, tipo de LA);
- comparação da duração de internamentos global e nas subpopulações e por subgrupos, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney- U;
- identificação das principais complicações médicas, identificadas em diagnósticos de admissão ou secundários e sua distribuição em relação com o estado final do doente (vivo ou morto);

- custo médio global de cada internamento por LA, com base no Programa Informático desenvolvido na Tese de Mestrado “Bases de Dados de Grupos de Diagnósticos Homogéneos: mecanismos de exploração em Sistemas de Informação Hospitalar” de José Alberto da Silva Freitas.

### **3. Avaliação de doentes que realizaram transplante de medula óssea:**

- a partir da Base de Dados, foram identificados os doentes que realizaram transplante de medula óssea, em todo o país e a sua distribuição por anos;
- os dados da Unidade de Transplante da Medula do IPOFG-Centro do Porto foram a forma de identificar os doentes da Região Norte que realizaram Transplante de Medula óssea no período de estudo;
- o cálculo do custo médio deste tipo de terapêutica foi realizado através do Programa Informático desenvolvido na Tese de Mestrado “Bases de Dados de Grupos de Diagnósticos Homogéneos: mecanismos de exploração em Sistemas de Informação Hospitalar” de José Alberto da Silva Freitas.

Um aspecto importante a ter em conta é o de estes ficheiros serem o registo de internamentos hospitalares e, portanto, haver uma multiplicação de dados para cada doente, conforme o número de internamentos que cada um teve. No registo de cada internamento há dados que se repetem, como a data de nascimento, o sexo, alguns diagnósticos, a idade, a residência, e outros que vão variando como a causa de admissão, os procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados, a data de internamento e de alta, o número de dias de internamento, outros diagnósticos, etc.

Para estudar os dados fixos o que fizemos foi seleccionar o primeiro internamento de cada doente.

O facto de estes registos serem feitos com base em internamentos e com objectivos de estudo não clínico mas fundamentalmente económico e de gestão de recursos também dificulta a sua análise clínica e epidemiológica: por um lado pela multiplicação dos internamentos para o mesmo doente e por outro lado pelo tipo de dados registados

em cada internamento - há muitos dados burocráticos que não interessam, as complicações surgidas podem-se somente inferir a partir dos diagnósticos de saída dos doentes mas são pouco completas e fidedignas, os procedimentos terapêuticos dos GDHs são só os que têm relevância económica e são muitas vezes omitidos, os resultados são demasiados genéricos (melhorado, piorado, falecido).

Outros pormenores da metodologia seguida e dos aspectos técnicos da constituição dos ficheiros utilizados e das dificuldades informáticas no tratamento estatístico dos dados irão sendo explicitadas à medida que forem sendo apresentados os resultados, pois assim tornam-se mais facilmente compreensíveis e oportunos.

Por último, tentámos ainda pesquisar outros códigos de forma a encontrara os síndromes mielodisplásicos (SMD), para identificar os casos de leucemia aguda que evoluíram a partir de SMD, mas não existe nenhum código nos GDHs que corresponda a SMD unicamente. O que existe são alguns códigos (285.8, 289.9, 284.9) que correspondem a anemias não especificadas ou outras, ainda mais genéricos, o que torna esta base de dados incapaz de detectar estes casos. Também não foi possível detectar nenhum código que correspondesse a alguns sub-tipos FAB de leucemias agudas, tais como a M3; não foi assim possível fazer uma pesquisa dos vários sub-tipos FAB, determinando a incidência relativa, por exemplo, das M3, que parecem ser mais frequentes na população Latina (ver introdução “Dados epidemiológicos internacionais”).

## D. RESULTADOS

### 1 - SELECÇÃO DO REGISTO DE CASOS

Realizou-se uma pesquisa para identificação de casos referentes a LA na base de dados dos GDHs, a partir do IGIF, e nos dados fornecidos pelo Registo Oncológico Regional (ROR).

Inicialmente foram revistas as publicações periódicas do RORENO.

No relatório de **1988** são identificadas um total de 123 leucemias de novo, sem especificar se são agudas ou crónicas.

**Em 1989** relativamente ao sistema hematopoiético e Reticulo-endotelial (código 169) há referência a 204 novos casos, com 27 LMAs, 32 LLAs e 9 LAs.

**Em 1990** há referência a 190 casos de doenças neoplásicas do sistema reticulo-endotelial com 30 LMA, 52 LLA e 16 LA não especificadas.

O Roreno de **1991**, no grupo das doenças neoplásicas do sistema hematopoiético e reticulo-endotelial (código: 169) apresentava um total de 186 novos casos, sendo 108 homens e 78 mulheres, com a seguinte a distribuição por subtipos: LMA - 30, LLA - 27, LLC - 21, LMC - 18, Leucemias agudas não especificadas - 11 e Mieloma Múltiplo (MM) - 30.

**Em 1992** há registo de 17 LMA, 31 LLA e não há referência a LAs não especificadas; há um grupo de “outras leucemias”, que não se sabe se crónicas ou agudas e que são em número de 12.

Na publicação do Roreno de **1993** há 22 LMAs, 14 LLAs e 11 LAs não especificadas.

**Em 1994** há registos de 21 LMAs, 14 LLAs e 21 casos de Leucemias não especificadas.

Os dados de **1995**, e posteriores, ainda estão a aguardar confirmação histológica e publicação, de forma não foi possível a esses dados.

Apresenta-se uma tabela resumo desta pesquisa (Tabela 3), que possibilite uma comparação com os dados obtidos a partir dos ficheiros dos GDHs relativos à mesma região. Como as publicações do ROR existentes são, em parte, anteriores ao período de pesquisa na base dos GDHs, esta comparação não é exacta, embora possa permitir algumas conclusões.

**Tabela 3 - Novos casos por ano no Roreno**

ANO	DIAGNÓSTICOS	NÚMERO TOTAL
1988	(LMA/LLA/OUTRAS)	(123 no total, não especificadas)
1989	(LMA/LLA/OUTRAS)	(27 / 32 / 9)
1990	(LMA/LLA/OUTRAS)	(30 / 52 / 16)
1991	(LMA/LLA/OUTRAS)	(30 / 27 / 11)
1992	(LMA/LLA/OUTRAS)	(17 / 31 / 12)
1993	(LMA/LLA/OUTRAS)	(22 / 14 / 11)
1994	(LMA/LLA/OUTRAS)	(21 / 14 / 21)
1995	(LMA/LLA/OUTRAS)	aguardam publicação

De salientar que nos primeiros anos são mais numerosas as LLAs do que as LMAs, o que faz pensar numa população de base em que predomina a população jovem, fundamentalmente pediátrica.

Os ficheiros do Roreno, de acordo com a ficha de recolha de dados, devem conter a seguinte informação: identificação completa do doente com nome, sexo, data de nascimento, residência, naturalidade, profissão, raça, número da segurança social, informação esta fundamental para o cruzamento de informações e despiste de duplicação de casos; nome da instituição de proveniência do caso, número do registo clínico correspondente, tipo histológico, data do primeiro sintoma e data do diagnóstico. Existe ainda um modelo de *follow-up* para conhecimento da situação do doente: se está vivo, morto ou se foi perdido para *follow-up*. Se o caso em seguimento está vivo este modelo especifica se tem ou não evidência de cancro, se está falecido especifica a causa de morte se foi por cancro ou outra, se está desaparecido diz- qual a data do último contacto do doente vivo. Está ainda previsto o registo dos tratamentos

genéricos que o doente fez ou está a fazer, nomeadamente cirurgia, quimioterapia, hormonoterapia, imunoterapia, radioterapia, radioisótopos, outros ou nenhum.

Nas publicações revistas, não se encontrou qualquer referência ao *follow-up* dos doentes ou a dados de mortalidade, que se reconhecem importantes mas de difícil obtenção.

Comparando estes dados sobre novos casos diagnosticados em cada ano e obtidos pelo sistema de registo utilizado pelo RORENO, com os dados contidos nos GDHs dos Hospitais da Região Norte (tabela 4), podemos ver, rapidamente, que os números são diferentes, com um menor número de casos identificados pelo Roreno, provavelmente pelas razões já expostas em capítulos anteriores.

**Tabela 4 - Comparação de novos casos por ano no Roreno e GDHs**

ANO	LEUCEMIA	RORENO*	GDHs
1991	LMA	30	
	LLA	27	
	LA (não especificadas)	11	
1992	LMA	17	140
	LLA	31	223
	LA (não especificadas)	12	28
1993	LMA	22	123
	LLA	14	103
	LA (não especificadas)	11	37
1994	LMA	21	107
	LLA	14	79
	LA (não especificadas)	21	60
1995	LMA		89
	LLA		87
	LA (não especificadas)		57

Há ainda uma interessante publicação do ano de 1993 com os dados de todo país, em que se juntam resultados dos três Registos Oncológicos Regionais, dando uma panorâmica de todo o país, com cálculos de taxas de incidência padronizada. Para todas as doenças do sistema hematopoiético e reticulo-endotelial é apontada uma taxa de incidência de 7,84, uma taxa de incidência padronizada de 6,76 e uma percentagem de 2,7% no total de doenças neoplásicas malignas (n = 28.075). No conjunto destes e dos tumores malignos dos gânglios linfáticos, que constituíram 2,32% do total, há

referência a 5% de LLAs, 5,9% de LMAs e 12% de outras leucemias. O que corresponde, em números absolutos a **83 LMAs, 70 LLAs e 169 leucemias não especificadas**, no País inteiro durante o ano de 1993.

Na análise da base de dados dos GDHs de todo o País descobrimos, para o ano de **1993, 437 novos casos de LMAs, 349 de LLAs e 103 de LAs**, que são números bem diferentes e mostram claramente que, para o caso concreto das LA, o ROR é insuficiente para detectar todos os casos.

Os registos dos GDHs são aqueles que, como ficou demonstrado, permitiram a identificação de mais casos de LA. Tendo em conta que todas as LAs são diagnosticadas e tratadas em regime de internamento hospitalar é de esperar que os registos dos GDHs incluam praticamente todos os casos. Além disso, possuem um conjunto de dados bastante completo em termos de informação clínica necessária para este estudo, tais como, os diagnósticos principal e secundários, os procedimentos técnicos e cirúrgicos e o resultado final de cada internamento.

A fiabilidade e reprodutibilidade do diagnóstico de caso parece estar garantida pois o diagnóstico de LA é geralmente inequívoco, dado o seu quadro hematológico e a sua evolução clínica.

A qualidade dos registos dos GDHs é considerada boa, pois a codificação é da responsabilidade de médicos, com base em registos clínicos dos processos dos doentes também realizada por médicos especialistas da área que acompanharam os doentes durante todo o internamento.

Os registos por GDHs têm o inconveniente de serem planeados não para preencherem objectivos de estudos clínicos ou epidemiológicos, mas sim, económicos e de gestão de recursos materiais. Desta forma centram-se em internamentos e não em doentes diferentes, este problema poderá ser facilmente torneável se for possível identificar cada doente e agrupar os seus vários internamentos.

A base dos registos dos GDHs não é populacional, como no caso do ROR, mas hospitalar, no entanto, como já foi referido, acredita-se que, no caso particular das LA, todos os casos diagnosticados passem por um internamento hospitalar, pelo que a perda de casos se considera mínima.

Não está previsto, como no ROR, um *follow-up* de cada doente até à morte, mas como os doentes com LA são, quase sempre, internados cada vez que têm alguma complicação ou recaída de doença, é de esperar que a sua morte ocorra no hospital, durante o decurso de um internamento. Assim, no caso partilar da patologia em estudo, parece ser possível o seu seguimento através de registos hospitalares. Claro que isto só é verdade para casos com doença activa, pois os que têm doença controlada ou estão em remissão completa após efectuar todo o tratamento, só poderiam ser detectados por registos de seguimento ambulatorio.

Por todas estas razões optámos por estudar as LA em Portugal com base na análise o mais exhaustiva e rigorosa possível dos dados contidos na base dos GDHs, tendo sempre presente as suas, acima referidas, limitações e características próprias.

## **2 - ESTUDO DOS REGISTOS HOSPITALARES DE GDHs**

Vamos passar a descrever os resultados encontrados na análise da base de dados dos GDHs referentes às LAs de todo o País.

Dado o tipo de Base de Dados obtida a partir do IGIF através da pesquisa pelos códigos correspondentes a LA, definiu-se uma estruturação geral para apresentação dos resultados obtidos após a análise. Desta forma inicia-se por apresentar dados referentes aos diferentes **doentes** identificados com LA, expondo os resultados relativamente a todo o País, à Região Norte e ao Hospital de S. João - Porto. Seleccionamos este hospital, a título de exemplo, por ser o Hospital da Região Norte que trata mais doentes com leucemia aguda e, por este motivo, constituir um bom exemplo da população leucémica aguda num Hospital Central. Nesta fase inicial tenta-se caracterizar o melhor possível a população em estudo, número de doentes, as suas características demográficas, taxas de incidência e de prevalência estimadas de acordo com limitações inerentes a fonte dos dados, padrões de mortalidade / sobrevivência.

Numa fase seguinte apresentam-se resultados relativos ao internamento correspondentes à população de doentes antes caracterizada, procurando descrever a ocupação hospitalar para diagnóstico e tratamento deste grupo de doentes.

Os dados de LA todo o País foram, assim, obtidos a partir dos registos de GDHs pelo IGIF. A pesquisa foi realizada de acordo com os códigos já referidos (Tabela 1). Um dos principais problemas nesta colheita de informação foi a impossibilidade, por parte do IGIF, de identificar os doentes, mesmo através do número do sub-sistema de saúde, dada a actual legislação sobre a protecção e confidencialidade de bases de dados contendo informações pessoais. Foi necessário, por sugestão nossa, identificar cada doente diferente no período em estudo, atribuindo-lhe um número de código, sequencial de ordem, o que facilitou muito a identificação dos doentes e o rigor da análise.

A análise do ficheiro proveniente do IGIF evidencia que os Hospitais Distritais se limitam a ter internamentos de poucos dias, muitas vezes inferiores a 24 horas, no que se refere a doentes com LA, que são rapidamente transferidos para um Hospital Central de referência. Este facto traduz-se numa multiplicação de internamentos de curta duração para o mesmo doente, mas não afecta o restante dos dados

Especificamente para a Região Norte, para além dos dados do IGIF seleccionados para esta região, foi constituída uma base de dados através de uma pesquisa feita directamente nos registos dos GDHs dos Hospitais Centrais da Região Norte - Hospital de S. João, IPOFG-Porto, Hospital de Sto António. Não foi possível obter os dados do Hospital de Vila Nova de Gaia, por se terem perdido após alteração do sistema informático! De qualquer forma os casos provenientes deste hospital são, muito provavelmente, escassos, pois só trata doentes já orientados por outro dos três hospitais referidos, ou casos em que a terapêutica é meramente de suporte, como no caso de alguns doentes idosos. Concretamente, no Hospital de V. Nova de Gaia, não se realiza terapêutica de indução ou de consolidação em doentes com LA.

Esta pesquisa tinha por objectivo ter uma noção, o mais precisa possível, da situação real dos principais índices epidemiológicos sobre as leucemias agudas na Região Norte de Portugal. Durante esta pesquisa os problemas foram-se avolumando!

A primeira dificuldade com que deparamos foi a de que os dados obtidos nos vários hospitais não correspondiam ao mesmo período de tempo e, portanto, para fazer um estudo homogéneo, seria necessário seleccionar, nas bases de dados dos vários hospitais, os dados referentes ao mesmo período de tempo, o que, necessariamente, reduziria o período de estudo e, conseqüentemente, o período de *follow-up* dos doentes identificados. Os dados obtidos directamente nos vários hospitais são comuns a partir de 1992, altura em que se iniciaram os registos dos GDHs no IPOFG - Centro do Porto e no Hospital Geral Sto. António. Neste último Hospital só foi possível obter dados até 1997. Os dados fornecidos pelo IGIF correspondem a todo o período definido para o nosso estudo, desde 1992 até 1998. Do conjunto destes dados houve o cuidado de excluir os doentes tratados na Unidade de Transplantes de Medula do IPOFG - Centro do Porto, alguns deles provenientes da Região Centro.

Como sumariado na tabela seguinte (tabela 5) a informação de cada uma das bases de dados, de cada hospital, não é homogénea. Por vezes, os códigos utilizados e as próprias variáveis, não são as mesmas, o que obrigaria a um significativo esforço de recodificação para possibilitar a análise conjunta destes dados. A própria informação dentro de cada ficheiro GDH também varia ao longo do tempo.

**Tabela 5 - Características dos ficheiros DGH dos hospitais centrais do Norte**

<b>Características</b>	<b>H.S.J.</b>	<b>I.P.O.</b>	<b>H.G.S.A.</b>
<b>Nome</b>	desde 1.1.92	sim	sim
<b>Nº de processo</b>	sim	sim	sim
<b>Nº de doente</b>	desde 1.1.92	sim	sim
<b>Processo clínico único</b>	não	sim	sim
<b>Período de início</b>	<b>1.1.89</b>	<b>2.3.93</b>	<b>1.1.93</b>
<b>Nº do beneficiário</b>	sim (incompleto)	sim (incompleto)	sim (incompleto)
<b>Destino do doente</b>	sim	sim	sim
<b>Resultado final</b>	sim	não	não
<b>Residência</b>	desde 1.1.92	sim (incompleto)	sim
<b>Data de nascimento</b>	desde 1.7.90	sim	sim
<b>Idade</b>	sim	sim	não
<b>Serviço</b>	não	sim	sim
<b>Nº de dias de internam.</b>	sim	sim	não

A título de exemplo, no Hospital de S. João, os dados informatizados obtidos incluem: o nome, mas só a partir de 1990, a data de nascimento, o nº de dias de internamento em cada serviço, o nº do processo, o tipo de admissão, as datas do internamento e da alta hospitalar e respectivo resultado à saída, os diagnósticos de admissão e secundários, os procedimentos técnicos mais importantes realizados no internamento, a proveniência e o destino do doente.

Dados os problemas existentes com a constituição desta base de dados a partir do “somatório” de dados provenientes dos ficheiros GDH dos diversos hospitais Hospitais Centrais da Região Norte, optou-se por estudar, preferencialmente, os dados fornecidos pelo IGIF, também para a Região Norte.

Um outro problema na constituição do ficheiro da Região Norte, foi garantir que os doentes seleccionados pertencessem de facto a esta região. Só assim seria possível realizar um estudo fiável, que pudesse ser projectado para um estudo de base populacional. A Região Norte, em termos de funcionamento do Sistema de Saúde, não corresponde exactamente à Região Administrativa do Norte. Depois de uma investigação cuidadosa dos sistemas de “drenagem” de doentes interhospitalarmente, apurou-se o seguinte: o Distrito de Viseu drena para os Hospitais da Universidade de Coimbra, o Distrito de Aveiro drena os doentes também para a Região Centro, com a excepção de alguns concelhos periféricos do limite Norte, que já drenam para os hospitais centrais do grande Porto, constituindo a Região de “Entre Douro e Vouga”. Consideramos assim como pertencentes à Região Norte os Distritos de Viana do Castelo, de Braga, de Vila Real, de Bragança, de Porto e a Região “Entre Douro e Vouga” (Concelhos Aveiro-Norte). Estas são, também, as áreas englobadas pelo Roreno. Dada a inexistência, em muitos casos do código de residência, optámos por usar a área de drenagem de cada Hospital Distrital ou Central como critério de pertencer ou não à Região Norte, criando na base de dados original uma variável recodificada para distinção dos internamentos da Região Norte.

## 2.1 ESTUDO DE DOENTES COM LEUCEMIA AGUDA

### 2.1.1 PORTUGAL

O número de doentes no período de estudo de 7 anos, e que inclui apenas aqueles em que a data de entrada do primeiro internamento registado é de 1992 ou posterior até 1998, é de **6.500** (num total de 6577 doentes diferentes contidos no ficheiro original proveniente do IGIF, que inclui todos os doentes desde o início deste registo). Sabe-se que a este número de doentes corresponde **17.965** internamentos, o que equivale a uma média de **2,76 internamentos por doente**.

A **média de idades global é de 42,48 anos** (desvio padrão de 28), com uma mediana de 46 anos (variação entre 0 a 95 anos). Retirando os poucos casos, exactamente cinco, em que não se conhece correctamente a idade, referidos na base de dados como tendo 100 anos, a média de idades altera-se pouco, passando para 42,45 anos.

A relação homem/mulher é de 1,15, o que corresponde a uma percentagem de 53,5% de casos do sexo masculino e 46,5% do sexo feminino.

Por tipos de leucemia a média de idades é de 53,5 para as LMAs, 28 para as LLAs e de 42,3 para as LAs não especificadas.

**Tabela 6 - Média de idades por tipo de leucemia**

<b>Tipo de leucemia</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>LMA</b>	3.043	53,51	23,15	59
<b>LLA</b>	2.311	28,00	26,91	17
<b>LA</b>	1.146	42,36	28,50	47
<b>Total</b>	6.500	42,48	27,98	46

Detectou-se uma diferença estatisticamente significativa na distribuição por idades entre LMA e LLA com  $p < 0,0001$  (teste de Mann-Whitney U)

Para a caracterização por grupos etários optou-se por grupos etários amplos (tabela 7)

**Tabela 7 - Distribuição por grupos etários**

<b>GRUPOS ETÁRIOS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Até 15 anos</b>	1.726	26,6
<b>16 -30 anos</b>	816	12,6
<b>31-45 anos</b>	653	10,0
<b>46-60 anos</b>	981	15,1
<b>Mais de 60 anos</b>	2.324	35,8
<b>Total</b>	6.500	100

A distribuição por grupos etários relativamente ao tipo de leucemia está sumariada na tabela seguinte, em que se apresenta também a percentagem para cada subtipo de LA dentro de cada grupo etário (tabela 8). Também aqui é aparente o predomínio de LLA em idades mais jovens e de LMA em idades mais avançadas.

**Tabela 8 - Distribuição por grupos etários e tipos de leucemia**

<b>GRUPOS ETÁRIOS</b>	<b>LMA</b> n (%)	<b>LLA</b> n (%)	<b>OUTRAS</b> n (%)	<b>TOTAL</b> <i>n</i>
<b>Até 15 anos</b>	272 (16)	<b>1.126 (65)</b>	328 (19)	1.726
<b>16-30</b>	318 (39)	367 (45)	131 (16)	816
<b>31-45</b>	<b>405 (62)</b>	151 (23)	97 (15)	653
<b>46-60</b>	<b>589 (60)</b>	218 (22)	174 (18)	981
<b>Mais de 60</b>	<b>1.459 (63)</b>	449 (19)	416 (18)	2.324
<b>Total</b>	3.043	2.311	1.146	6.500

Foi feita uma tentativa de estudo da evolução do numero de casos de LA em cada ano do período de estudo (tabela 9)

Pela visualização destes resultados observa-se um excesso de doentes no primeiro ano do estudo, que correspondem, provavelmente, a doentes diagnosticados em anos anteriores.

**Tabela 9 - Número de doentes por ano de diagnóstico**

<b>Ano de internamento</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>1992</b>	<i>1.174</i>	<i>18,1</i>
<b>1993</b>	889	13,7
<b>1994</b>	891	13,7
<b>1995</b>	843	13,0
<b>1996</b>	937	14,4
<b>1997</b>	883	13,6
<b>1998</b>	883	13,6
<b>TOTAL</b>	<i>6.500</i>	<i>100</i>

Averiguou-se a distribuição por tipo de LA em cada ano do estudo (tabela 10), com percentagens relativas ao ano em causa.

**Tabela 10 - Distribuição dos doentes por tipo de leucemia e ano de diagnóstico**

<b>Ano de internamento</b>	<b>LMA</b> <b>n (%)</b>	<b>LLA</b> <b>n (%)</b>	<b>LA</b> <b>n (%)</b>	<b>TOTALI</b> <b>n</b>
<b>1992</b>	496 (42)	589 (50)	89 (8)	<i>1.174</i>
<b>1993</b>	437 (49)	349 (39)	103 (12)	889
<b>1994</b>	409 (46)	270 (30)	212 (24)	891
<b>1995</b>	361 (43)	277 (33)	205 (24)	843
<b>1996</b>	421 (45)	312 (33)	204 (22)	937
<b>1997</b>	469 (53)	250 (28)	164 (19)	883
<b>1998</b>	450 (51)	264 (30)	169 (19)	883
<b>TOTAL</b>	<i>3.043</i>	<i>2.311</i>	<i>1.146</i>	<i>6.500</i>

Para estudar a mortalidade hospitalar por LA identificou-se a data do último internamento de cada doente (último contacto) e o estado do doente à data da alta deste internamento (vivo / morto). O excesso de 36 doentes em relação aos 6500 considerados anteriormente deve-se à possibilidade de ocorrer um último internamento em 1992 (início do estudo) mas com um internamento inicial anterior, portanto anterior ao início deste estudo. Estes números são apresentados na tabela seguinte (tabela 11) e

correspondem à mortalidade hospitalar real. Detectou-se um total de 1.839 falecidos, o que corresponde a **28,1% de mortalidade hospitalar global** por LA.:

**Tabela 11 - Falecidos - distribuição por anos do último internamento**

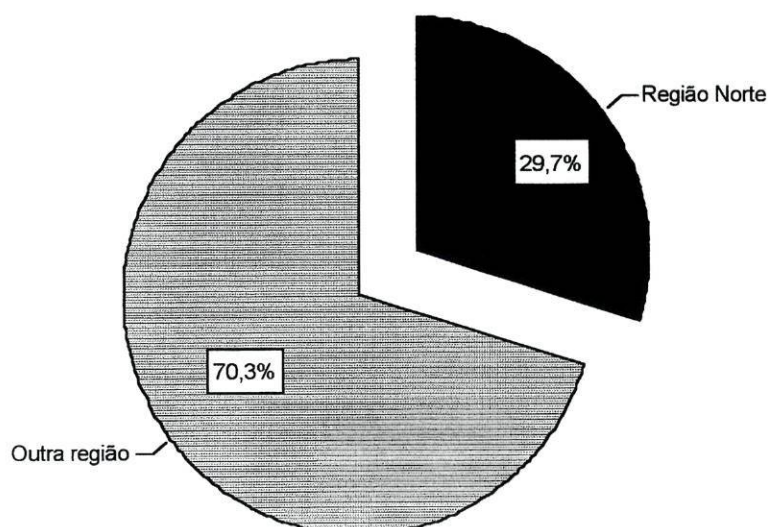
<b>Ano do último internamento</b>	<b>Total</b>	<b>Falecidos</b>	<b>% de falecidos</b>
<b>1992</b>	973	254	26,1
<b>1993</b>	871	255	29,3
<b>1994</b>	885	222	25,1
<b>1995</b>	831	249	30,0
<b>1996</b>	927	283	30,5
<b>1997</b>	947	304	32,1
<b>1998</b>	1.102	272	24,7
<b>Total</b>	<b>6.536</b>	<b>1.839</b>	<b>28,1%</b>

## 2.1.2 REGIÃO NORTE

Restringimos o estudo aos doentes da Região Norte, com o intuito de identificar características particulares a estes doentes.

São 1.929 os doentes pertencentes à região Norte (RN) num total de 6500, ou seja, **29,7%** (figura 1). Sabendo que correspondem a 5.852 internamentos, obtivemos uma média de **3,03 internamentos por doente**, valor ligeiramente superior ao encontrado na análise de todo o país.

**Figura 1 - Gráfico da distribuição de população da Região Norte em relação ao país**



A média global de idades é de **40,16 anos** (desvio padrão de 27,61 anos), com uma mediana de 41 anos (variação: 0 aos 92).

A relação sexos masculino / feminino é de 1,17, o que corresponde a 54% de casos do sexo masculino e 46% do sexo feminino.

Foram determinadas as médias etárias em função do tipo de leucemia (tabela 12), confirmando uma média de idades significativamente mais baixa nos doentes com LLA comparativamente aos com LMA ( $p < 0,0001$ )

**Tabela 12 - Médias de idade por tipo de leucemia (RN)**

<b>Tipo de leucemia</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>LMA</b>	835	50,73	23,81	58
<b>LLA</b>	731	24,21	25,13	12
<b>LA</b>	363	47,08	26,92	52
<b>Total</b>	1.929	40,0	27,82	41

A observação da distribuição de tipo de leucemia por grupos etários confirma a maior percentagem de casos de LLA nas idades mais jovens e de LMA nas mais avançadas.

**Tabela 13 - Grupos etários por tipo de leucemia (RN)**

<b>GRUPOS ETÁRIOS</b>	<b>LMA</b>	<b>LLA</b>	<b>OUTRAS</b>	<b>TOTAL n</b>
<b>Até 15 anos</b>				
<b>n (%)</b>	98 (18)	<b>391 (70)</b>	67 (12)	556
<b>16-30</b>				
<b>n (%)</b>	95 (37)	<b>116 (45)</b>	46 (18)	257
<b>31-45</b>				
<b>n (%)</b>	<b>114 (53)</b>	59 (27)	42 (20)	215
<b>46-60</b>				
<b>n (%)</b>	<b>146 (55)</b>	60 (23)	58 (22)	264
<b>Mais de 60 anos</b>				
<b>n (%)</b>	<b>382 (60)</b>	105 (17)	150 (23)	637
<b>Total</b>	835	731	363	1.929

Na tabela seguinte (tabela 14) está representada a distribuição do número e percentagem de doentes por ano. Observa-se, tal como na análise de todo o país, um número maior de doentes no ano de 1992, que provavelmente correspondem a casos diagnosticados em anos anteriores.

**Tabela 14 - Número de doentes por ano (RN)**

<b>Ano</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>1992</b>	391	20,3
<b>1993</b>	263	13,6
<b>1994</b>	246	12,8
<b>1995</b>	233	12,1
<b>1996</b>	279	14,5
<b>1997</b>	231	12,0
<b>1998</b>	286	14,8
<b>Total</b>	<b>1.929</b>	<b>100</b>

A distribuição por tipos de leucemia está representada na tabela 15.

**Tabela 15 - Distribuição por tipos de leucemia (RN)**

<b>Tipo de leucemia</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>LMA</b>	<b>835</b>	<b>43,3</b>
<b>LLA</b>	731	37,9
<b>LA</b>	363	18,8
<b>Total</b>	<b>1.929</b>	<b>100</b>

Numa abordagem mais global avaliou-se a distribuição por tipo de LA em cada ano de diagnóstico (tabela 16)

**Tabela 16 - Distribuição por anos e por tipos de leucemia (RN)**

<b>Ano</b>	<b>LMA</b>	<b>%</b>	<b>LLA</b>	<b>%</b>	<b>LA</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
<b>1992</b>	140	35,8	223	57,0	28	7,2	391
<b>1993</b>	123	46,8	103	39,2	37	14,1	263
<b>1994</b>	107	43,5	79	32,1	60	24,4	246
<b>1995</b>	89	38,2	87	37,3	57	24,5	233
<b>1996</b>	112	40,1	92	33,0	75	26,9	279
<b>1997</b>	115	49,8	73	31,6	43	18,6	231
<b>1998</b>	149	52,1	74	25,9	63	22,0	286
<b>Total</b>	<b>835</b>	<b>43,3</b>	<b>731</b>	<b>37,9</b>	<b>363</b>	<b>18,8</b>	<b>100,0</b>

O destino final de cada doente no último internamento identificado para cada um deverá representar a mortalidade hospitalar global (tabela 17).

**Tabela 17 - Destino final de cada doente no último internamento (RN)**

<b>Destino após a alta</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Domicilio</b>	1.199	61,6
<b>Outro hospital</b>	223	11,5
<b>Serviço domiciliário</b>	2	0,1
<b>Exigência</b>	55	2,8
<b>Falecido</b>	<b>466</b>	<b>24,0</b>
<b>Total</b>	1.945	100,0

Se considerarmos os doentes que tiveram alta por exigência e os que foram orientados para o Serviço Domiciliário como falecidos, dado que correspondem geralmente a doentes piorados obtém-se uma **mortalidade hospitalar de 26,9%**.

A determinação da média de idades por resultado final do doente, mostrou uma média de idades significativamente mais alta no grupo dos doentes falecidos ( tabela 18).

**Tabela 18 - Média de idades por resultado final (RN)**

<b>Resultado final</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>%</b>
<b>Falecido</b>	523	53,93	62	23,91	26,9
<b>Vivo</b>	1.422	35,09	30	27,16	73,1
<b>Total</b>	1.945	40,16	40	27,61	100,0

Para finalizar apresenta-se um resumo dos principais parâmetros das LA na Região Norte, especificada para cada tipo (tabela 19).

**Tabela 19 - Estudo por tipos de leucemia (RN)**

<b>SUBTIPOS</b>	<b>LMA</b>	<b>LLA</b>	<b>OUTROS</b>
<b>Nº DE DOENTES</b>	835	731	363
<b>NOVOS DOENTES/ANO (em média)</b>	119	104	51
<b>SEXO M/F (%)</b>	50,5/49,5	55,1/44,9	59,8/40,2
<b>MÉDIA DE IDADES</b>	50,7	24,2	47,1
<b>MORTALIDADE HOSPITALAR</b>	35,7%	19,5%	22,2%

## 2.2 ESTUDO COMPARATIVO. TAXAS DE INCIDÊNCIA

Neste capítulo procuramos sintetizar os resultados conjuntos do País, Região Norte e Hospital de S. João, de forma a facilitar a sua comparação. Ainda se tentou determinar taxas de incidência, prevalência e mortalidade por 100.000 habitantes, com as devidas reservas.

Para o cálculo da **incidência** considerou-se como data de diagnóstico a do primeiro internamento de cada doente durante o período do estudo. Reconhece-se a possibilidade, difícil de valorizar, de que primeiros internamentos nos anos do estudo, possam corresponder a doentes diagnosticados previamente, em internamentos que não constam da nossa base de dados, e que agora são reinternados. Este fenómeno prevê-se mais frequente no primeiro ano do estudo e, por isso, as taxas de incidência relativas ao ano de 1992 seriam ligeiramente mais elevadas do que as de anos posteriores, que se aproximariam mais da realidade.

Como população de base para a cálculo de taxas globais, de todo o estudo, utilizou-se a população portuguesa estimada para 1995 (ano médio do nosso período de estudo). Para cálculo de taxas anuais utilizou-se a população estimada para cada ano. Estes dados populacionais são os publicados pelo Instituto Nacional de Estatística, de acordo com as estimativas feitas através de dados do último censo (1991), e foram utilizados os valores referentes a Portugal e à Região Norte.

Tendo estes pressupostos e limitações em mente, iremos falar de incidências estimadas, com a convicção de que os resultados finais constituem uma boa aproximação à realidade, talvez ligeiramente sobre-estimados.

Destacam-se nas tabelas apresentadas, as taxas de incidência ou de prevalência, para o país e para a Região Norte, por 100.000 habitantes, médias ou anuais, por grupo etário ou sexo.

Na Base de Dados com doentes e internamentos entre 1992 e 1998, foram identificados 6500 casos de LA, sendo 29,7 da Região Norte. No Hospital de S. João foram identificados 769 doentes, o que corresponde a cerca de 40% dos doentes da

Região Norte, por isso foi considerado o Hospital mais representativo desta região. Destaca-se uma incidência mais baixa na região Norte comparada com a incidência no País.

**Tabela 20 - Distribuição dos doentes**

<b>Doentes com Leucemia Aguda</b>		
<b>País</b> n (%) <i>t. incidência</i>	<b>Região Norte</b> n (%) <i>t. incidência</i>	<b>Hosp. S. João</b> n (%)
6500 (100)	1929 (29,7)	769 (11,8%) (39,9% da RN)
<b>9,36</b>	<b>7,81</b>	

A evolução do número de diagnósticos novos de LA por ano de estudo, e respectivas taxas de incidência, mostra valores relativamente estáveis (tabela 21). Os valores mais elevados no ano de 1992 serão os mais afastados da realidade, o que se explica pela, como já foi referido, possibilidade de corresponderem a doentes diagnosticados antes do início do estudo.

**Tabela 21 - Distribuição dos doentes por ano de diagnóstico**

	<b>País</b> (6500 doentes) n (%) <i>t. incidência</i>	<b>Região Norte</b> (1929 doentes) n (%) <i>t. incidência</i>	<b>Hosp. S. João</b> (769 doentes) n (%)
1992	1174 (18,1) 11,83	391 (20,3) 11,09	189 (24,6)
1993	889 (13,7) 8,96	263 (13,6) 7,46	124 (16,1)
1994	891 (13,7) 8,98	246 (12,8) 6,97	87 (11,3)
1995	843 (13,0) 8,50	233 (12,1) 6,61	90 (11,7)
1996	937 (14,4) 9,44	279 (14,5) 7,91	104 (13,5)

1997	883 (13,6) 8,90	231 (12,0) 6,55	92 (12,0)
1998	883 (13,6) 8,90	286 (14,8) 8,11	87 (10,8)
Totais	6.500 (100,0)	1.929 (100,0)	769 (100,0)

A distribuição por sexo e grupo etário mostra uma distribuição paralela nas três populações estudadas, com predomínio discreto do sexo masculino, e uma maior percentagem de casos nos grupos etários extremos (tabela 22). Para todos os grupos etários a incidência na Região Norte é mais baixa que a global de todo o país.

**Tabela 22 - Distribuição dos doentes por sexo e grupo etário**

		<b>País</b> <i>(6500 doentes)</i>	<b>Região Norte</b> <i>(1929 doentes)</i>	<b>Hosp. S. João</b> <i>(769 doentes)</i>
		<b>n (%)</b> <i>t. incidência</i>	<b>n (%)</b> <i>t. incidência</i>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	3478 (53,5) <i>10,40</i>	1042 (54,0) <i>8,73</i>	408 (53,1)
	<b>Feminino</b>	3022 (46,5) <i>8,39</i>	887 (46,0) <i>6,96</i>	361 (46,9)
<b>Distribuição por grupo etário</b>				
<b>Grupos Etários</b>	<b>Até aos 15 anos</b>	1726 (26,6) <i>9,89</i>	556 (28,8) <i>8,12</i>	279 (36,3)
	<b>Entre 16 e 30 anos</b>	816 (12,6) <i>4,89</i>	257 (13,3) <i>3,95</i>	92 (12,0)
	<b>Entre 31 e 45 anos</b>	653 (10,0) <i>4,49</i>	215 (11,1) <i>4,04</i>	83 (10,8)
	<b>Entre 46 e 60 anos</b>	981 (15,1) <i>8,11</i>	264 (13,7) <i>6,86</i>	108 (14,0)
	<b>Mais de 60 anos</b>	2324 (35,8) <i>16,67</i>	637 (33,0) <i>15,5</i>	207 (26,9)

Apresentam-se as taxas de incidência por ano para toda a população e para a região Norte, brutas e específicas para o sexo, sendo constante a maior taxa de incidência verificada para o sexo masculino (tabela 23).

**Tabela 23 - Incidências anuais estimadas por sexos**

		<b>País</b> <i>(por 100.000 habitantes)</i>			<b>Região Norte</b> <i>(por 100.000 habitantes)</i>		
		Toda a população <i>(6.500)</i>	Homens <i>3.478</i>	Mulheres <i>3.022</i>	Toda a população <i>1.538</i>	Homens <i>834</i>	Mulheres <i>704</i>
<b>Ano</b>	1993	<b>8,96</b>	<b>9,92</b>	<b>8,07</b>	<b>7,46</b>	<b>7,92</b>	<b>7,13</b>
	1994	<b>8,98</b>	<b>10,46</b>	<b>7,60</b>	<b>6,97</b>	<b>8,28</b>	<b>5,86</b>
	1995	<b>8,50</b>	<b>9,59</b>	<b>7,48</b>	<b>6,61</b>	<b>8,10</b>	<b>5,31</b>
	1996	<b>9,44</b>	<b>10,88</b>	<b>8,11</b>	<b>7,91</b>	<b>9,05</b>	<b>6,97</b>
	1997	<b>8,90</b>	<b>9,48</b>	<b>8,36</b>	<b>6,55</b>	<b>6,98</b>	<b>6,25</b>
	1998	<b>8,90</b>	<b>9,33</b>	<b>8,50</b>	<b>8,11</b>	<b>8,99</b>	<b>7,41</b>

Em particular para a Região Norte determinaram-se as taxas de incidência específicas, anuais, por grupo etário (tabela 24), que confirmam a maior incidência de LA nas idades mais jovens e nas mais avançadas.

**Tabela 24 - Incidências estimadas para a Região Norte, por grupos etários**

		<b>Região Norte (Grupos etários)</b>					
		<b>Taxa de incidência</b> <i>(por 100.000 habitantes)</i>					
<b>Grupos etários</b>		<b>&lt; 15 anos</b>	<b>16 a 30</b>	<b>31 a 45</b>	<b>46 a 60</b>	<b>&gt; 60 anos</b>	<b>Total</b>
<b>Ano</b>	1993	<b>11,13</b>	<b>3,27</b>	<b>3,26</b>	<b>5,98</b>	<b>16,43</b>	<b>7,52</b>
	1994	<b>9,71</b>	<b>3,88</b>	<b>3,29</b>	<b>6,55</b>	<b>13,63</b>	<b>6,96</b>
	1995	<b>9,56</b>	<b>4,41</b>	<b>3,02</b>	<b>5,28</b>	<b>12,26</b>	<b>6,59</b>
	1996	<b>11,53</b>	<b>3,88</b>	<b>4,08</b>	<b>8,01</b>	<b>14,65</b>	<b>7,89</b>
	1997	<b>7,17</b>	<b>3,12</b>	<b>5,26</b>	<b>7,10</b>	<b>12,2</b>	<b>6,53</b>
	1998	<b>6,89</b>	<b>5,17</b>	<b>4,21</b>	<b>7,10</b>	<b>20,10</b>	<b>8,09</b>

Para cada subtipo de leucemia foi determinado o número, a percentagem e a taxa de incidência (tabela 25), que evidencia o predomínio das LMA.

**Tabela 25 - Doentes por tipo de leucemia**

Classificação da leucemia aguda		País (6500 doentes)	Região Norte (1929 doentes)	Hosp. S. João (769 doentes)
		n (%) <i>t. incidência</i>	n (%) <i>t. incidência</i>	n (%)
Leucemia (LMA)	mielóide	3043 (46,8) 4,38	835 (43,3) 3,38	334 (43,4)
Leucemia linfóide (LLA)		2311 (35,6) 3,32	731 (37,9) 2,96	327 (42,5)
"Leucemia aguda" (LA)		1146 (17,6) 1,65	363 (18,8) 1,47	108 (14,0)

A evolução por tipo de leucemia e por ano, do número de casos diagnosticados, mostrou, com excepção do ano de 1992, uma preponderância das LMA (tabela 26).

**Tabela 26 - Doentes por anos e tipo de leucemia**

Ano	Tipo de leucemia	País (6500 doentes)	Região Norte (1929 doentes)	Hosp. S. João (769 doentes)
1992				
n (%)		1174 (18,1)	391 (20,3)	189 (24,6)
	LMA n (%)	496 (42,3)	140 (35,8)	69 (36,5)
	LLA n (%)	589 (50,2)	223 (57,0)	108 (57,1)
	"LA" n (%)	89 (7,5)	28 (7,2)	12 (6,3)
1993				
n (%)		889 (13,7)	263 (13,6)	124 (16,19)
	LMA n (%)	437 (49,2)	123 (46,8)	57 (46,0)
	LLA n (%)	349 (39,2)	103 (39,2)	63 (50,8)

*"Leucemias agudas em Portugal"*

	<b>"LA" n (%)</b>	103 (11,6)	37 (14,1)	4 (3,2)
<b>1994</b>				
<b>n (%)</b>		891 (13,7)	246 (12,8)	87 (11,3)
	<b>LMA n (%)</b>	409 (46,0)	107 (43,5)	38 (43,7)
	<b>LLA n (%)</b>	270 (30,3)	79 (32,1)	31 (35,6)
	<b>"LA" n (%)</b>	212 (23,7)	60 (24,4)	18 (20,7)
<b>1995</b>				
<b>n (%)</b>		843 (13,0)	233 (12,1)	90 (11,7)
	<b>LMA n (%)</b>	361 (42,8)	89 (38,2)	35 (38,9)
	<b>LLA n (%)</b>	277 (32,9)	87 (37,3)	36 (40,0)
	<b>"LA" n (%)</b>	205 (24,3)	57 (24,5)	19 (21,1)
<b>1996</b>				
<b>n (%)</b>		937 (14,4)	279 (14,5)	104 (13,5)
	<b>LMA n (%)</b>	421 (45,0)	112 (40,1)	46 (44,2)
	<b>LLA n (%)</b>	312 (33,3)	92 (33,0)	36 (34,6)
	<b>"LA" n (%)</b>	204 (21,7)	75 (26,9)	22 (21,2)
<b>1997</b>				
<b>n (%)</b>		883 (13,6)	231 (12,0)	92 (12,0)
	<b>LMA n (%)</b>	469 (53,1)	115 (49,8)	44 (47,8)
	<b>LLA n (%)</b>	250 (28,3)	73 (31,6)	31 (33,7)
	<b>"LA" n (%)</b>	164 (18,6)	43 (18,6)	17 (18,5)
<b>1998</b>				
<b>n (%)</b>		883 (13,6)	276 (14,8)	83 (10,8)
	<b>LMA n (%)</b>	450 (51,0)	149 (52,1)	45 (54,2)
	<b>LLA n (%)</b>	264 (30,0)	74 (25,9)	22 (26,5)
	<b>"LA" n (%)</b>	169 (19,0)	63 (22,0)	16 (19,3)

A distribuição do tipo de LA é semelhante em ambos os sexos (tabela 27) e a distribuição por grupos etários mostra um predomínio de diagnósticos de LLA em idades mais jovens e de LMA em idades mais avançadas (tabela 27).

**Tabela 27 - Doentes por sexo e tipo de leucemia**

			<b>País</b> <i>(6.500 doentes)</i> n (%)	<b>Região Norte</b> <i>(1.929 doentes)</i> n (%)	<b>Hosp. S. João</b> <i>(769 doentes)</i> n (%)
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	<b>LMA</b>	1.523 (23,4)	422 (21,8)	175 (22,7)
		<b>LLA</b>	1.305 (20,0)	403 (20,9)	166 (21,6)
		<b>"LA"</b>	650 (10,0)	217 (11,2)	67 (8,7)
	<b>Feminino</b>	<b>LMA</b>	1.520 (23,4)	413 (21,4)	159 (20,6)
		<b>LLA</b>	1.006 (15,5)	328 (17,0)	161 (20,9)
		<b>"LA"</b>	496 (7,6)	146 (7,5)	41 (5,3)
<b>Doentes por grupos etários e tipo de leucemia</b>					
<b>Grupos etários</b>	<b>&lt; 15 Anos</b>	<b>LMA</b>	272 (4,2)	98 (5)	50 (6,5)
		<b>LLA</b>	1126 (17,3)	391(20)	213 (27,7)
		<b>"LA"</b>	328 (5)	67 (3,5)	16 (21)
	<b>16-30 anos</b>	<b>LMA</b>	318 (4,9)	95 (5)	35 (4,6)
		<b>LLA</b>	367 (5,6)	116 (6)	39 (5,1)
		<b>"LA"</b>	131 (2)	46 (2,4)	18 (2,3)
	<b>31 –45 anos</b>	<b>LMA</b>	405 (6,2)	114 (6)	50 (6,5)
		<b>LLA</b>	151 (2,3)	59 (3,1)	21 (2,7)
		<b>"LA"</b>	97 (1,5)	42 (2,2)	12 (1,6)
	<b>46-60 anos</b>	<b>LMA</b>	589 (9,1)	146 (7,6)	60 (7,8)
		<b>LLA</b>	218 (3,4)	60 (3,1)	26 (3,4)
		<b>"LA"</b>	174 (2,7)	58 (3)	22 (2,9)
	<b>Mais de 60 anos</b>	<b>LMA</b>	1459 (22,4)	382 (20)	139 (18)
		<b>LLA</b>	449 (7)	105 (5,4)	28 (3,6)
		<b>"LA"</b>	416 (6,4)	150 (7,8)	40 (5,2)

Organizou-se uma apresentação global de médias e medianas de idade, que possibilitasse a sua comparação (tabela 28). Verificou-se uma média de idades mais baixa na região Norte e ainda inferior no Hospital de S. João.

**Tabela 28 - Média de idades**

<b>Idade (anos)</b>	<b>País (6.500 doentes)</b>	<b>Região Norte (1.929 doentes)</b>	<b>Hosp. S. João (769 doentes)</b>
<b>Média ± desvio padrão</b>	42,48 ± 27,98	40,0 ± 27,82	35,48 ± 27,59
<b>Mediana</b>	46	41,0	33
<b>Mínimo / Máximo</b>	0 / 96	0 / 92	0 / 92

A avaliação das médias e medianas das idades por tipo de LA, confirmou, nas três populações, idades significativamente mais baixas nos doentes com diagnóstico de LLA comparativamente aos doentes com LMA (tabela 29).

**Tabela 29 - Média de idade por tipo de leucemia**

<b>Tipo de leucemia</b>	<b>País</b>	<b>Região Norte</b>	<b>Hosp. S. João</b>	
<b>Idade (anos)</b>				
<b>LMA</b>	<b>Média ± desvio padrão</b>	53,5±23,1	50,7±23,8	48,6±24,3
	<b>Mediana (max/min)</b>	59	58	55
<b>LLA</b>	<b>Idade média ± desvio padrão</b>	28,0±26,9	24,2±25,1	18,4±21,9
	<b>Mediana (max/min)</b>	17	12	9
	<b>*p&lt; 0,0001</b>	<b>*p&lt; 0,0001</b>	<b>*p&lt; 0,0001</b>	

\* teste não paramétrico de Mann-Whitney

Para uma determinação, ainda que estimada de taxas de **prevalência** na população em estudo, tentou-se identificar, em cada ano de estudo, um internamento para cada um dos doentes internados nesse ano, no sentido de obtermos o número de todos os doentes que tiveram pelo menos um internamento hospitalar nesse ano. Este valor traduziria a prevalência de doentes com doença activa, que obrigou a um ou mais tratamentos hospitalares em regime de internamento. Não estão incluídos os doentes que, por se encontrarem em remissão completa, sem doença activa, são seguidos em ambulatório, assim como aqueles que, apesar de terem doença activa, não foram internados nesse ano. Tendo em conta que na Base de Dados possuímos informação acerca de todos os internamentos, mesmo os de curta duração, é difícil que este segundo tipo de doentes - com doença activa a serem seguidos em ambulatório- não sejam contabilizados, pois não é de esperar que um doente com leucemia aguda activa (resistente, em recaída, etc) passe um ano inteiro sem ter pelo menos um internamento por alguma complicação, para fazer quimioterapia (nem que seja paliativa) ou para terapêutica de suporte.

Outra forma de se avaliar a prevalência de doentes com LA no período deste estudo é através do cálculo do número de doentes acumulados ao longo do estudo.

Tendo em conta o número total de doentes diferentes (6.500) durante o nosso período de estudo (7 anos) e retirando a este número os doentes falecidos (1.945), obtemos 4.555, que será um valor aproximado da prevalência média durante o último ano. Se considerarmos, como já foi referido, o valor do primeiro ano de estudo como um valor mais próximo da prevalência de doença activa nesse ano, do que da incidência, para encontrar os valores acumulados nos anos subsequentes será necessário somar os novos doentes diagnosticados em cada ano e descontar os falecidos do ano anterior (tabela 30).

**Tabela 30 - Prevalência hospitalar estimada e valor cumulativo de doentes para todo o País**

<b>Ano</b>	<b>Prevalência (por 100.000 hab.)</b>	<b>Novos casos</b>	<b>Falecidos</b>	<b>Valor cumulativo</b>
1992	1.195	1.174	254	1.174
1993	1.095	889	255	1.809

1994	1.088	891	222	2.445
1995	1.066	843	249	3.066
1996	1.163	937	283	3.754
1997	1.121	883	304	4.354
1998	1.144	883	272	4.933

Estes valores não são prevalências reais, que se espera serem valores estáveis, mas são valores cumulativos de doentes ao longo do nosso período de estudo.

Para avaliar a **mortalidade** por LA, foram executados cálculos de mortalidade, de facto de mortalidade hospitalar, projectados para taxas de mortalidade calculadas por 100.000 habitantes/ano (tabela 31). O facto de só conhecermos a mortalidade hospitalar implica uma sub-estimação importante em relação à mortalidade real por LA. De novo se lembra que o facto de existir um maior número de doentes em cada população, deve-se ao facto de incluírem doentes que faleceram no ano de 1992 mas que foram diagnosticados em anos anteriores e, como tal, excluídos da análise antes realizada.

**Tabela 31 - Mortalidade por ano**

Ano	País (6536 doentes)		Região Norte (1945 doentes)		Hosp. S. João (774 doentes)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	Vivos 4.697 n	Mortos 1.839 n(%)	Vivos 1.422 n	Mortos 523 n(%)	Vivos 550 n	Mortos 224 n(%)
1992	719	254 (26,1)	235	87 (27,0)	111	35 (24,0)
1993	616	255 (29,2)	183	78 (29,9)	76	42 (35,6)
1994	663	222 (25,0)	163	64 (28,2)	53	23 (30,3)
1995	582	249 (29,9)	170	66 (28,0)	57	33 (36,7)

1996	644	283 (30,5)	195	65 (25,0)	72	29 (28,7)
1997	643	304 (32,1)	176	70 (28,5)	71	34 (32,4)
1998	830	272 (24,6)	300	93 (23,7)	110	28 (20,3)
<b>Total</b>	<b>4.697</b>	<b>1.839 (28,3)</b>	<b>1.422</b>	<b>523 (26,9)</b>	<b>550</b>	<b>224 (28,9)</b>
<b>Taxa de mortalidade</b>		<b>2,64</b>		<b>2,11</b>		

O estudo da mortalidade por sexo não mostrou diferenças muito significativas (tabela 32). O número de mortos, sua percentagem e estimativa da taxa de mortalidade são significativamente superiores nos grupos etários mais avançados. Em relação ao tipo de LA verifica-se uma mortalidade superior no grupo de doentes com LMA (tabela 32).

**Tabela 32 - Mortalidade por sexo**

		<b>País (6536 doentes)</b>		<b>Região Norte (1945 doentes)</b>		<b>Hosp. S. João (774 doentes)</b>	
		<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>	
		Vivos	Mortos	Vivos	Mortos	Vivos	Mortos
		4.697	1.839 (28,1)	1.422	523 (26,9)	550	224(28,9)
		n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
		<b>t. mortalidade</b>		<b>t. mortalidade</b>			
Sexo	Masculino	2.526	972 (27,8) <b>2,90</b>	782	269 (25,6) <b>2,25</b>	286	123 (30,1)
	Feminino	2.171	867 (28,5) <b>2,40</b>	640	254 (28,4) <b>1,99</b>	264	101 (27,7)
<b>Mortalidade por grupos etários</b>							
Grupos etários	Até aos 15 anos	1.575	147 (8,5) <b>1,20</b>	507	51 (9,1) <b>1,02</b>	255	22 (7,9)
	16-30	661	170 (20,5) <b>1,01</b>	208	56 (21,2) <b>0,86</b>	72	25 (25,8)

	31-45	464	194 (29,5) <i>1,33</i>	158	60 (27,5) <i>1,12</i>	56	28 (33,3)
	45-60	649	335 (34,0) <i>2,76</i>	182	83 (31,3) <i>2,15</i>	68	38 (35,8)
	Mais de 60 anos	1.348	993 (42,4) <i>7,12</i>	367	273 (42,7) <i>6,64</i>	99	111 (52,9)
<b>Mortalidade por tipos de leucemia</b>							
Tipo de leucemia aguda	LMA	1.872	1.142 (37,9) <i>1,64</i>	527	292 (35,7) <i>1,18</i>	199	119 (37,4)
	LLA	1.793	465 (20,6) <i>0,66</i>	570	138 (19,5) <i>0,56</i>	246	65 (20,9)
	“LA”	1.032	232 (18,4) <i>0,33</i>	325	93 (22,2) <i>0,37</i>	105	40 (27,6)

A avaliação de média de idades consoante o resultado final à data da alta (vivo/morto), evidenciou uma média de idades significativamente superior no grupos dos doentes falecidos durante o internamento, resultado constante nas três populações (tabela 33).

**Tabela 33 - Médias de idade conforme o resultado final**

Destino final		País	Região Norte	Hosp. S. João
	<b>Idade (anos)</b>			
<b>Vivos</b>	Média ± ±desvio padrão	37,3±27,7	35,1±27,1	28,9±25,8
	Mediana	34	30	18
<b>Mortos</b>	Idade média ± ±desvio padrão	56,1±23,1	53,9±23,9	52,7±23,4
	Mediana	63	62	60
		*p< 0,0001	*p< 0,0001	*p< 0,0001

\*teste não paramétrico de Mann-Whitney

## 2.3 DISTRIBUIÇÃO POR DISTRITOS

A distribuição por País e Região Norte foi realizada de acordo com as áreas de drenagem para os vários hospitais, já que não havia informação sobre a área de residência de muitos dos doentes.

Com a informação existente e tendo consciência de que existem mais de 2.000 casos sem código de residência, arriscamos no entanto fazer a distribuição dos casos existentes por área de residência. Como os casos sem código de residência são mais frequentes nos primeiros anos do nosso período de estudo e como o que nos interessa é saber a distribuição do número por anos e por distritos, optámos por seleccionar somente os 3 últimos anos do nosso período de estudo, por serem os anos em que uma maior percentagem de doentes tem código de residência.

Esta tabela (34) poderia servir para calcular, em relação a estes anos, as taxas de incidência por Distrito e por 100.000 habitantes, tentando detectar *clusters* eventuais.

**Tabela 34 - Frequência de novos casos por ano e por Distrito (1996 a 1998)**

<b>Distrito de residência</b>	<b>1996</b>	<b>%</b>	<b>1997</b>	<b>%</b>	<b>1998</b>	<b>%</b>
<b>Aveiro</b>	45	5,3	32	4	50	6,5
<b>Beja</b>	15	1,8	16	2	21	2,7
<b>Braga</b>	49	5,8	50	6,3	53	6,8
<b>Bragança</b>	20	2,4	15	1,9	13	1,7
<b>Castelo Branco</b>	27	3,2	20	2,5	9	1,2
<b>Coimbra</b>	24	2,8	19	2,4	25	3,2
<b>Évora</b>	6	0,7	5	0,6	9	1,2
<b>Faro</b>	22	2,6	28	3,5	41	5,3
<b>Guarda</b>	7	0,8	13	1,6	12	1,6
<b>Leiria</b>	32	3,8	21	2,6	26	3,4
<b>Lisboa</b>	251	29,7	258	32,5	178	23
<b>Portalegre</b>	10	1,2	8	1	7	0,9
<b>Porto</b>	118	14	99	12,5	129	16,7
<b>Santarem</b>	50	5,9	53	6,7	48	6,2
<b>Setubal</b>	75	8,9	71	9	56	7,2
<b>Viana do Castelo</b>	14	1,7	12	1,5	21	2,7
<b>Vila Real</b>	24	2,8	16	2	22	2,8
<b>Viscu</b>	25	3	27	3,4	36	4,7
<b>Horta</b>	0		0		0	
<b>Ponta Delgada</b>	1	0,1	1	0,1	0	
<b>Funchal</b>	0		1	0,1	1	0,1
<b>Terceira</b>	1	0,1	0		3	0,4
<b>Faial</b>	0		1	0,1	2	0,3
<b>Pico</b>	0		2	0,3	0	
<b>S. Miguel</b>	4	0,5	2	0,3	3	0,4
<b>Madeira</b>	12	1,4	8	1	9	1,2
<b>PALOPs</b>	7	0,8	6	0,8	0	
<b>Brasil</b>	1	0,1			0	
<b>Países CEE</b>	1	0,1	1	0,1	0	
<b>Outros</b>	4	0,5	8	1	0	
<b>Total</b>	<b>845</b>	<b>100</b>	<b>793</b>	<b>100</b>	<b>774</b>	<b>100</b>
<b>Desconhecidos</b>	92		90		109	
<b>Total</b>	937		883		883	

## **2.4 PADRÕES DE SOBREVIVÊNCIA**

### **2.4.1 PORTUGAL**

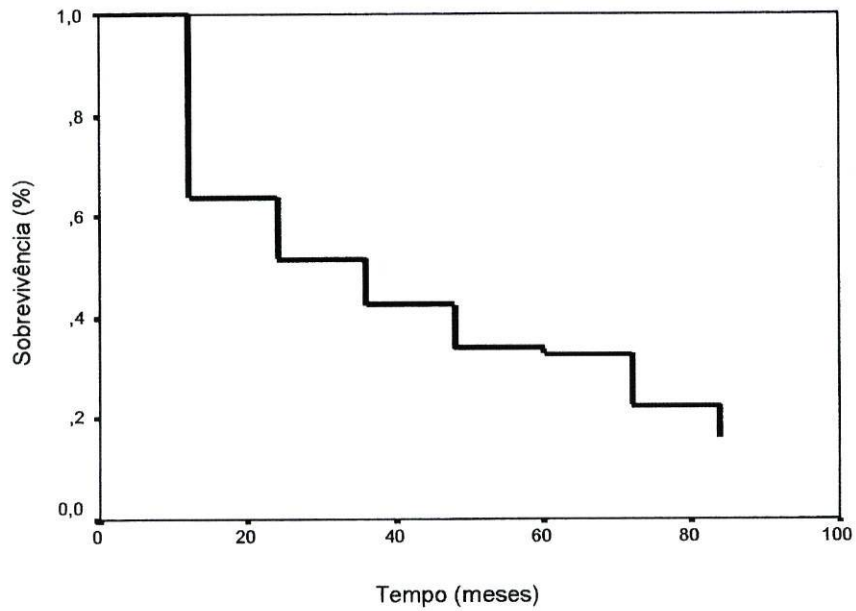
A partir da base de dados proveniente do IGIF foi seleccionado para cada caso de LA a data de entrada do primeiro internamento e a data de alta do último internamento, assim como o estado final do doente, recodificado para vivo ou morto. Com esta informação pretendia-se um seguimento dos doentes, em tratamento hospitalar por LA, no período antes definido de 1992 a 1998. Nesta base de dados foi incluída informação relativa a 6500 doentes diferentes, abrangendo todo o país.

Nesta base de dados foram consideradas as seguintes variáveis para estudo estatístico de padrões de sobrevivência / mortalidade hospitalar: identificação do doente, identificação da região de proveniência, identificação do hospital de proveniência, idade na altura da admissão e grupo etário respectivo, sexo, subtipo de LA, tempo de seguimento (diferença entre data de entrada no primeiro internamento e data de alta do último internamento), estado do doente à altura da data de alta do último internamento (vivo ou morto).

O estudo de padrões de sobrevivência neste grupo de doentes apresenta as restrições, já referidas, de incluir apenas doentes em tratamento de LA ou suas complicações em meio hospitalar, e, portanto, se referir apenas a mortalidade hospitalar, ignorando a informação importante de doentes em ambulatório. No entanto, parece ainda ser válida a sistematização e discussão destes resultados.

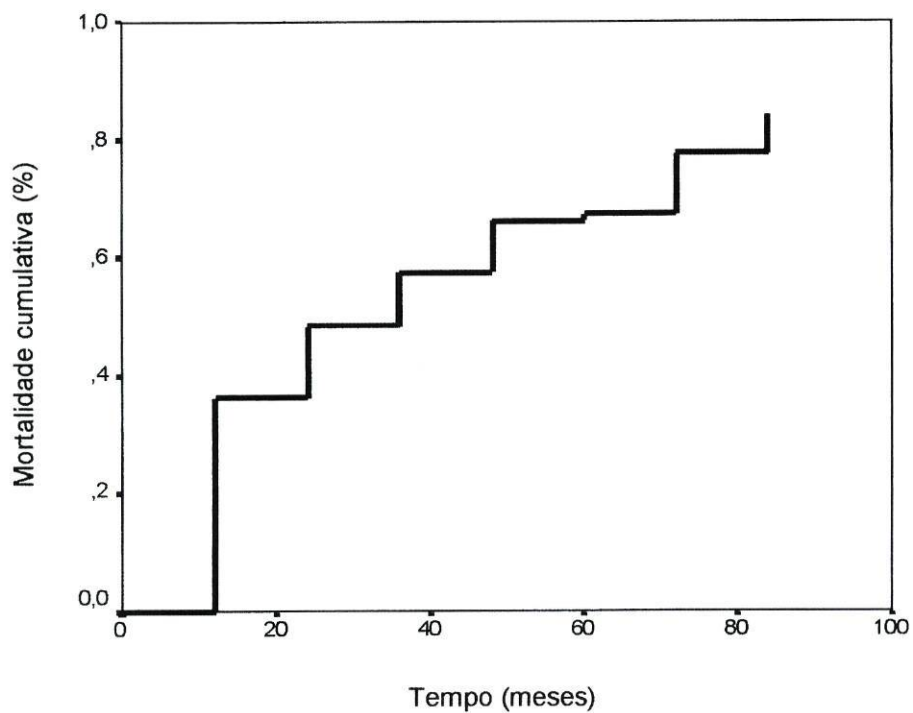
A sobrevivência global destes doentes está representada na figura 1, correspondendo a uma sobrevivência mediana de 26,1 meses, com sobrevivência global aos 5 anos de 33% (englobando os três tipos de leucemia).

Figura 2 – Gráfico representativo da sobrevivência cumulativa



A figura 3 apresenta a correspondente mortalidade cumulativa para este grupo de doentes:

Figura 3 – Gráfico representativo da mortalidade cumulativa



Foram avaliados parâmetros gerais com eventual impacto na sobrevida de doentes em tratamento por LA, e cuja informação possuíamos nesta base de dados: sexo, idade, tipo de leucemia (especificamente LMA e LLA).

Na Tabela 35 sintetizam-se os resultados obtidos, especificamente para a sobrevivência mediana, sobrevivência aos 5 anos e diferenças entre os grupos estimadas pelo *logrank test*. Encontraram-se diferenças com significado estatístico nas sobrevivências entre grupos etários e entre tipos de LA, conferindo sobrevivências mais curtas a grupos etários mais avançados e a doentes com LMA.

Tabela 35 – Parâmetros de sobrevivência por sexo, grupos etários e tipo de LA

Tipo	Grupos	N	Sobrevivência mediana (meses)	Sobrevivência aos 5 anos (%)	p ( <i>logrank test</i> )
Sexo	Masculino	3478	28,5	30%	p=ns
	Feminino	3022	22,9	35%	
Grupo etário	Até aos 15 anos	1726	Superior a 72	65%	p< 0,0000
	16-30 anos	816	28,4	32%	
	31-45 anos	653	18,4	18%	
	46-60 anos	981	17,7	15%	
	mais de 60 anos	2324	11,0	18%	
Tipo de LA	LMA	3004	13,8	16%	p< 0,0000
	LLA	2234	43,1	45%	

Apresentam-se as curvas de mortalidade cumulativa, respectivamente na Figura 4 de acordo com o sexo, na Figura 5 com os grupos etários, na Figura 6 o tipo de LA.

Figura 4 – Gráfico representativo da mortalidade cumulativa de acordo com o sexo

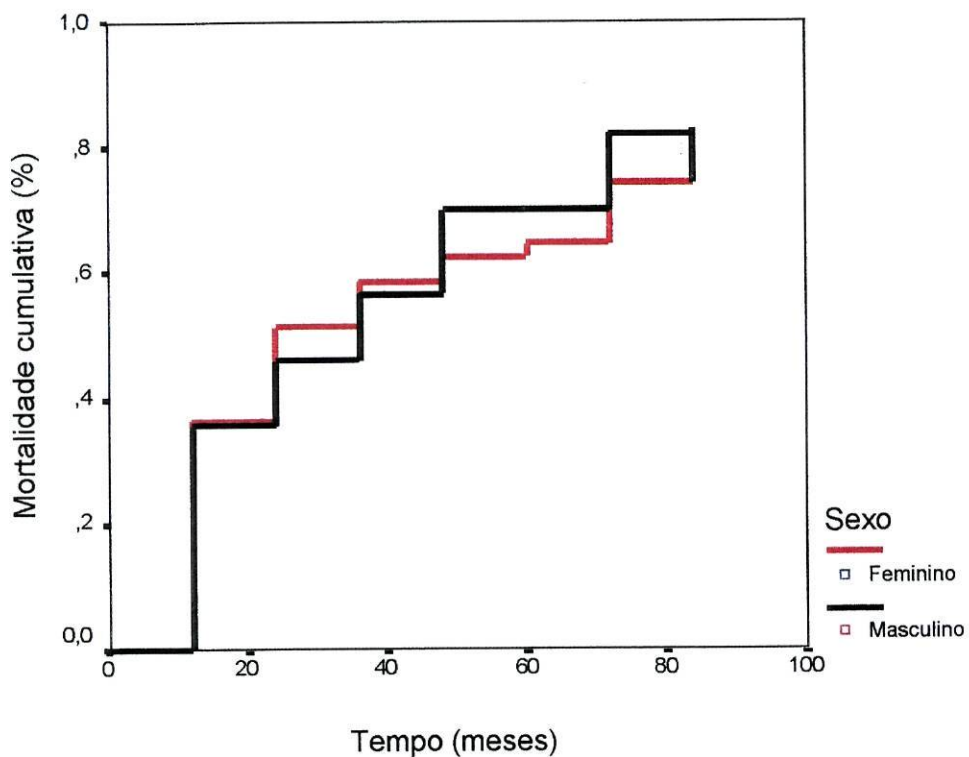


Figura 5 – Gráfico representativo da mortalidade cumulativa de acordo com os grupos etários

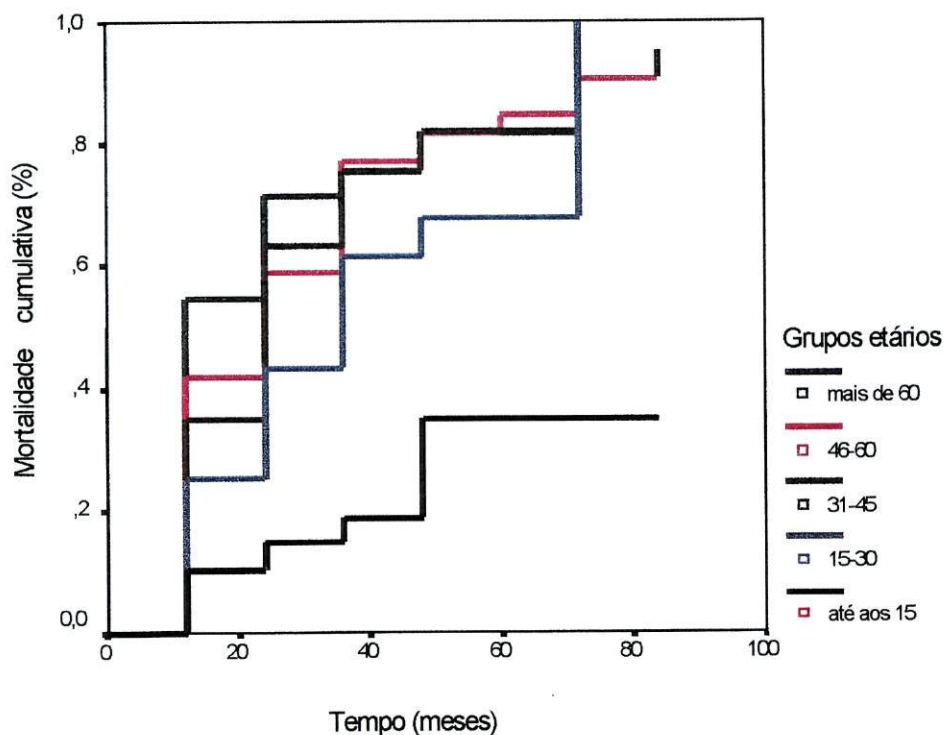
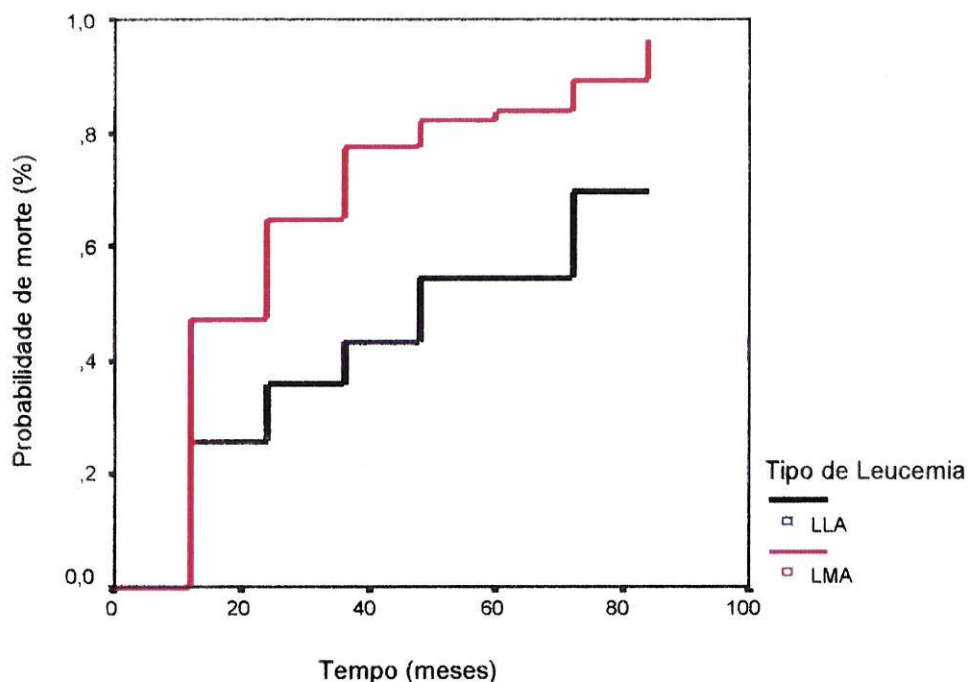


Figura 6 – Gráfico representativo da mortalidade cumulativa de de acordo com o tipo de leucemia aguda



## 2.4.2 REGIÃO NORTE

De seguida apresentaremos os mesmos resultados para a **Região Norte de Portugal**, na forma de curvas de sobrevivência e de mortalidade cumulativas de morte hospitalar, tendo em atenção as limitações já enunciadas para a mesma análise em relação a todo o país.

Inicialmente apresentam-se as curvas de sobrevivência (figura 7) e de mortalidade (figura 8) cumulativas globais, para toda a população da Região Norte do nosso estudo.

Figura 7 – Gráfico representativo da sobrevivência cumulativa

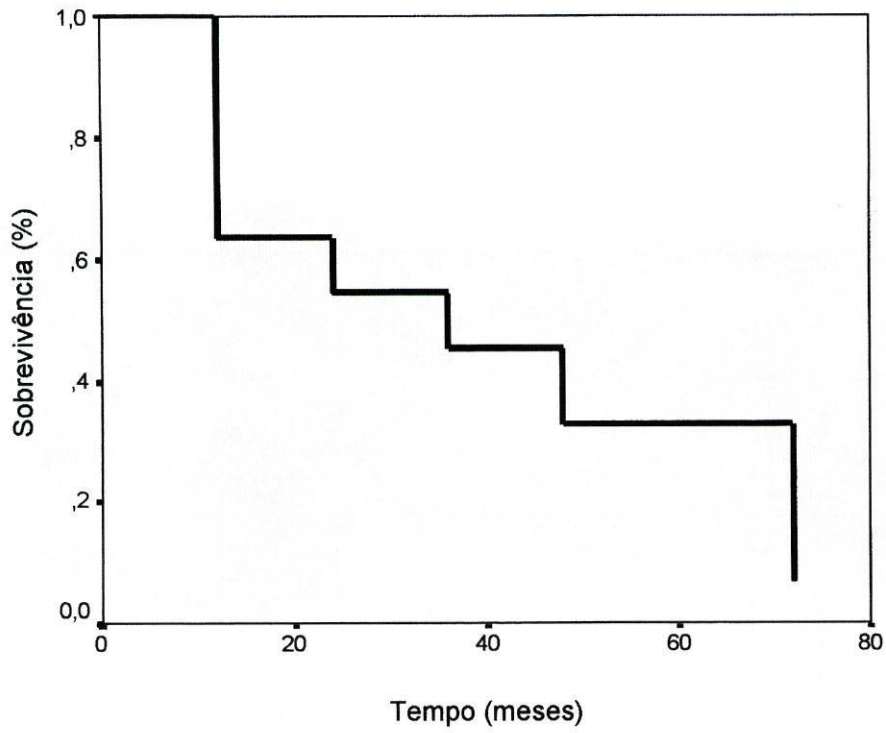
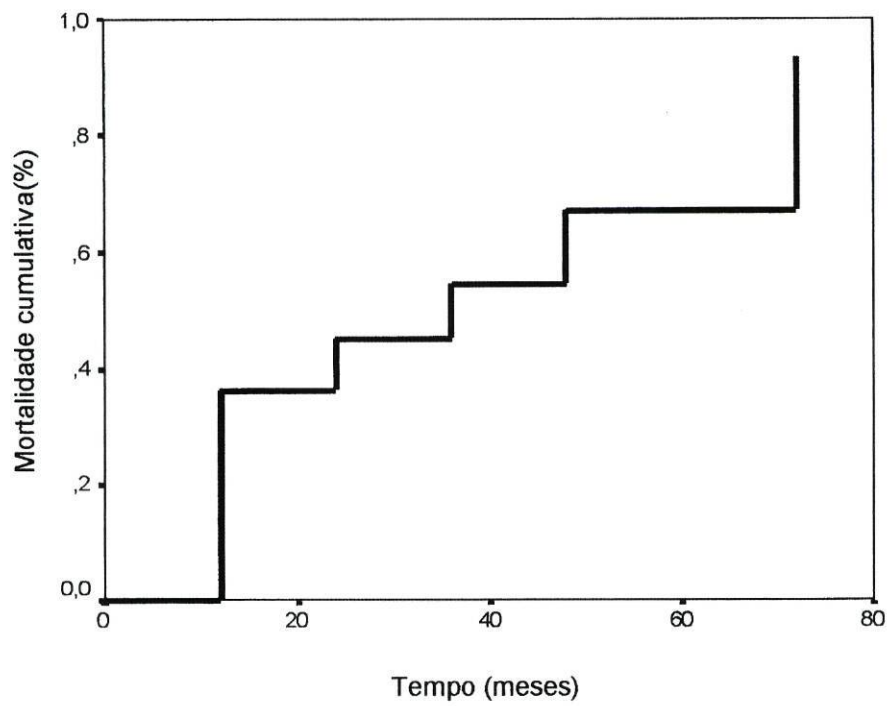


Figura 8 - Gráfico representativo da mortalidade cumulativa



Apresenta-se um resumo dos parâmetros de sobrevivência por sexo, grupos etários e tipo de LA, com análise comparativa pelo teste de *logrank* (tabela.....). Identificaram-se sobrevivências inferiores nos grupos etários mais avançados e na LMA, com diferença estatisticamente significativa, tal como na análise da população correspondente a todo o país.

**Tabela 36 – Parâmetros de sobrevivência por sexo, grupos etários e tipo de LA**

		N	Sobrevivência mediana (meses)	Sobrevivência aos 2 anos (%)	Sobrevivência aos 5 anos (%)	p ( <i>logrank test</i> )
Sexo	Masculino	1042	37,11	62%	24%	p=ns
	Feminino	887	32,03	56%	42%	
Grupo etário	Até aos 15 anos	556	Superior a 60	89%	65%	p< 0,0000
	16-30 anos	257	28,04	59%	—	
	31-45 anos	215	19,62	40%	—	
	46-60 anos	264	23,0	49%	—	
	mais de 60 anos	637	11,18	35,6%	19,8%	
Tipo de LA	LMA	817	18,76	45%	27,7%	p< 0,0000
	LLA	694	42,5	69%	39,7%	

Passamos agora a apresentar os gráficos de probabilidade cumulativa de morte por sexo (figura 9), por grupos etários (figura 10), e por tipo de leucemia (figura 11).

Figura 9 – Gráfico representativo da mortalidade cumulativa de acordo com o sexo

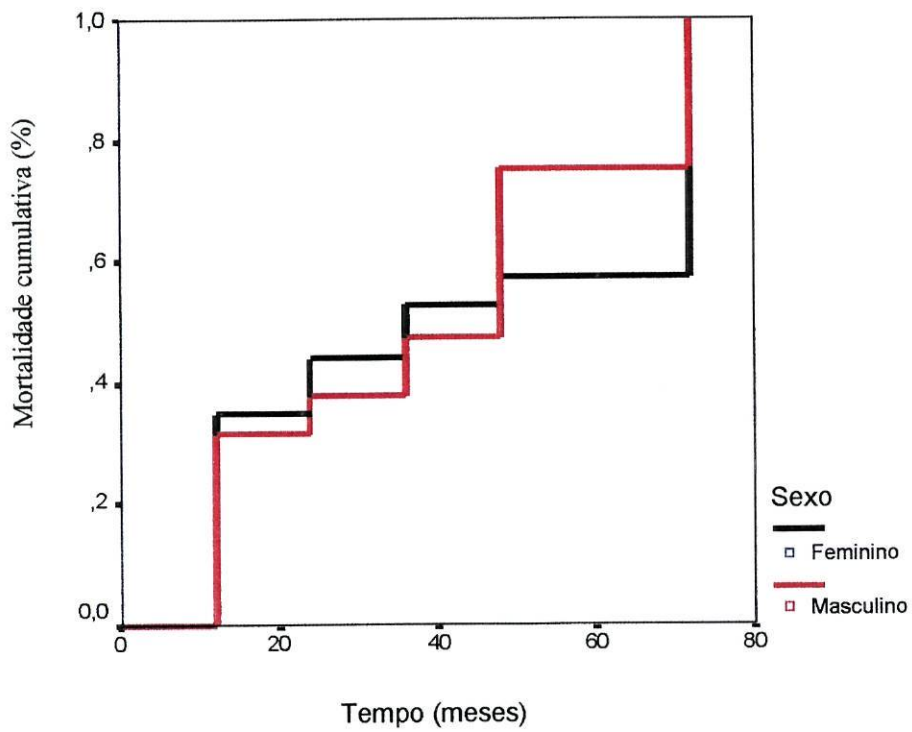


Figura 10 - Gráfico representativo da mortalidade cumulativa de acordo com grupos etários

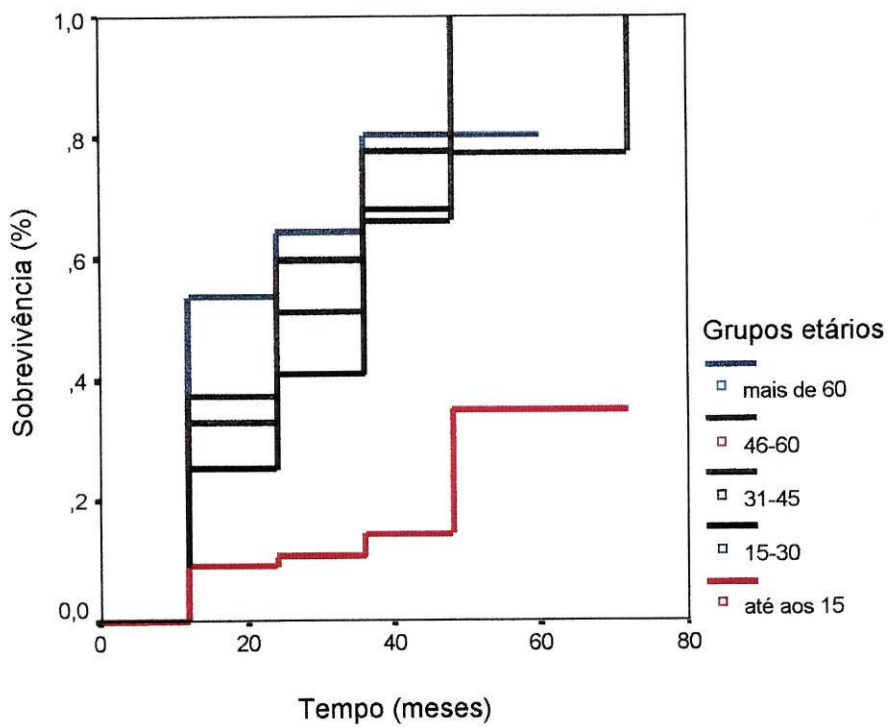
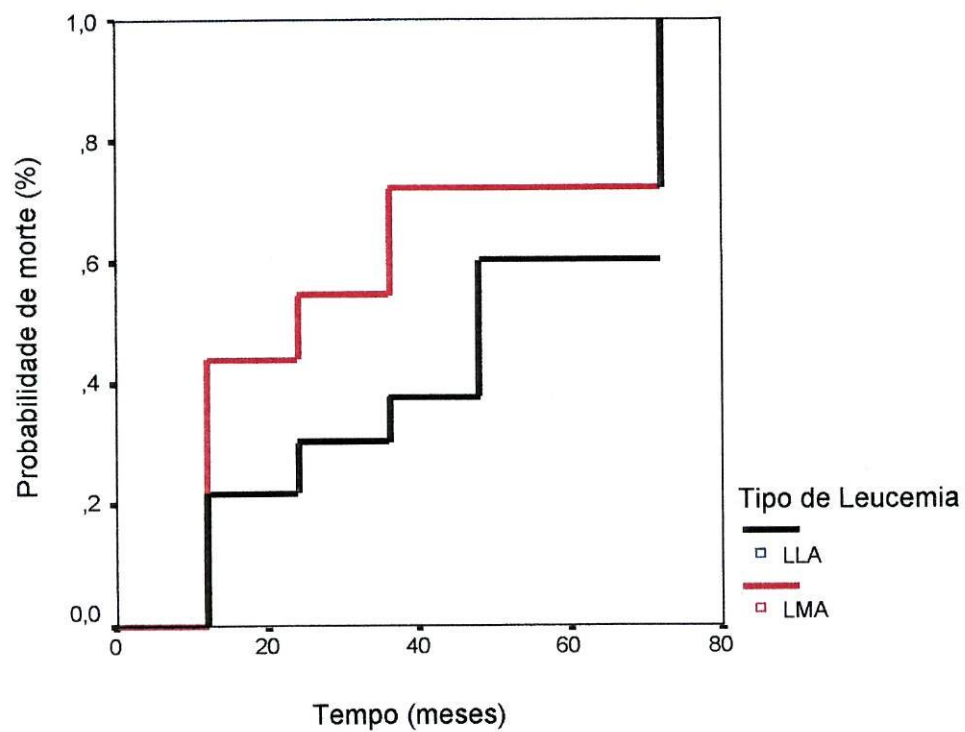


Figura 11 – Gráfico representativo da mortalidade cumulativa de acordo com o tipo de leucemia



## 2.5 ESTUDO POR INTERNAMENTOS

O número total de internamentos no período de 1992 a 1998 foi de 17.965. Este capítulo subdivide-se em dois, um relativo à população do País e outra à da Região Norte.

### 2.5.1 PORTUGAL

A distribuição dos internamentos por ano evidencia alguns casos internados em 1991 que tiveram alta no ano de 1992. No estudo dos novos casos optámos por excluir estes doentes porque era do nosso interesse incluir apenas os novos casos do período em estudo, ou seja, doentes cujo primeiro internamento fosse neste período. De qualquer forma, nunca poderemos excluir os doentes que, tendo sido diagnosticados antes de 1992, são reinternados em anos posteriores por recaídas, para completar um tratamento ou por complicações. Estes doentes foram incluídos no estudo de internamentos por LA, que apresentamos agora, pois foram doentes que estiveram internados em 1992.

A distribuição do número de internamentos pelos anos do período do estudo mostra uma percentagem maior nos primeiros dois anos (tabela 37).

**Tabela 37 - Número de internamentos por ano**

<b>Ano de internamento</b>	<b>Nº</b>	<b>Percentagem</b>
<b>1992</b>	<b>2.908</b>	<b>16,2</b>
<b>1993</b>	<b>2.765</b>	<b>15,4</b>
<b>1994</b>	2.444	13,6
<b>1995</b>	2.291	12,8
<b>1996</b>	2.584	14,4
<b>1997</b>	2.561	14,3
<b>1998</b>	2.412	13,4
<b>TOTAL</b>	<i>17.965</i>	<i>100,0</i>

No entanto o número de internamentos após 1993 permanece relativamente estável, com ligeiras variações (figura 12)

**Figura 12 - Representação gráfica do nº de internamentos por ano (1992-1998)**



No estudo do tempo de duração dos internamentos verificou-se uma média de duração relativamente constante, mas com um grande desvio padrão (tabela 38).

Salienta-se, pela análise de frequências, que existe um grande número de internamentos com menos de 24 horas de duração, ou seja, um dia, o que, obviamente faz reduzir muito o tempo de duração média dos internamentos. Estes internamentos de curta duração correspondem, habitualmente, a internamentos em “Hospital de Dia” com o fim de realizar tratamento com quimioterapia ou suporte transfusional, como se pode verificar pelos procedimentos técnicos ou cirúrgicos referidos na base dos GDHs. Um ainda maior número de casos de internamentos de curta duração, corresponde a internamentos em Hospitais Distritais, sem capacidade para tratar este tipo de doentes, e que imediatamente transferem o doente para o Hospital Central que lhe dá apoio. Por

outro lado, há registo de alguns internamentos muito prolongados, com quase um ano de duração! Os internamentos muito prolongados poderão corresponder a doentes que são submetidos a tratamentos sucessivos com, eventualmente, períodos muito curtos de saída do hospital, sem alta clínica.

Tendo em conta estas possibilidades de introdução de erros na avaliação do tempo de duração dos internamentos e no sentido de se obterem valores mais fiáveis, tentou-se, por um lado, excluir os internamentos de muito curta duração (menos de 1 dia) e, por outro, fraccionar os internamentos excessivamente prolongados, este último constituindo um procedimento mais complicado que não se conseguiu efectuar. Quando se eliminam os internamentos com duração inferior a dois dias, que correspondem a 6.376, detecta-se uma alteração na duração média de cada internamento para 20,1 dias, com um desvio padrão de 25 dias e uma mediana de 11. Acredita-se que este valor esteja mais próximo da realidade.

Sabendo que na base existem 6.577 doentes diferentes e que cada um dos 17.965 internamentos totais dura em média 13,08 dias, podemos dizer que cada doente está internado, em média, 35,7 dias; se fizermos as contas só com os internamentos de mais de um dia de duração este número altera-se pouco, para 35,4 dias

**Tabela 38 - Média de tempo de internamento (distribuição por anos)**

<b>Ano de internamento</b>	<b>Média (dias)</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>1992</b>	12,05	25,85	3
<b>1993</b>	11,75	22,47	2
<b>1994</b>	13,11	22,37	4
<b>1995</b>	14,83	24,48	5
<b>1996</b>	13,05	19,81	4
<b>1997</b>	13,08	19,76	5
<b>1998</b>	14,18	20,09	6
<b>TOTAL</b>	<b>13,08</b>	<b>22,3</b>	<b>4</b>

Optámos por uma solução intermédia de excluir os internamentos de zero dias (inferiores a 24 horas), que são em menor número, realizando o estudo para um total de 13.300 internamentos.

A distribuição por ano e por tipo de diagnóstico mostrou, em todos os anos um maior número de internamentos por LLA (tabela 39)

**Tabela 39 - Distribuição do número de internamentos por ano consoante o diagnóstico**

<b>Ano de internamento</b>	<b>LMA</b>	<b>LLA</b>	<b>LA</b>	<b>Total</b>
<b>1992</b>				
<b>n (%)</b>	718 (38)	1.064 (57)	97 (5)	1.879
<b>1993</b>				
<b>n (%)</b>	716 (43)	844 (51)	107 (6)	1.667
<b>1994</b>				
<b>n (%)</b>	666 (40)	727 (43)	284 (17)	1.677
<b>1995</b>				
<b>n (%)</b>	648 (36)	777 (44)	359 (20)	1.784
<b>1996</b>				
<b>n (%)</b>	693 (34)	943 (46)	426 (21)	2.062
<b>1997</b>				
<b>n (%)</b>	815 (40)	824 (40)	411 (20)	2.050
<b>1998</b>				
<b>n (%)</b>	784 (36)	951 (44)	446 (20)	2.181
<b>TOTAL</b>	<b>5.040</b>	<b>6.130</b>	<b>2.130</b>	<b>13.300</b>

No ano de 1992 a percentagem de internamentos por LLA é superior à dos outros anos, o que pode dever-se ao número de doentes diagnosticados em anos anteriores que continuaram o seu plano de tratamento neste ano ou tiveram recaídas ou complicações com necessidade de internamento. A influência deste factor, provavelmente, esbate-se nos anos seguintes e é inevitável pela necessidade de haver um *cut-off* no nosso período de estudo. A única forma de evitar este problema seria localizar no ficheiro dos anos anteriores esses doentes e excluí-los deste estudo. Isto seria possível com a identificação exacta dos doentes, dado este que, por motivos éticos, não nos foi possível obter.

Com o objectivo de avaliar o “peso “ relativo do tipo de LA na duração do internamento, determinou-se a média de duração do internamento por tipo de leucemia (tabela 40).

Estes resultados sugerem uma média de dias de internamento por LLA substancialmente inferior, comparativamente à LMA ( $p < 0,0001$ ). Portanto, a descida da média geral de duração dos internamentos pode ser á custa da menor média de duração de internamento no caso das LLAs, que são em maior número.

**Tabela 40- Média de dias de internamento por tipo de leucemia**

<b>Tipo de leucemia</b>	<b>Nº</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>LMA</b>	5.465	22,08	25,91	13
<b>LLA</b>	10.045	8,19	18,63	2
<b>LA</b>	2.455	13,13	21,2	6
<b>TOTAL</b>	17.965	13,08	22,3	4

Em resumo verifica-se um maior número de doentes com LMA, com menor número de internamentos mas mais prolongados, comparativamente aos doentes com LLA que sendo em menor número têm mais internamentos mas mais curtos.

Na base de dados está especificado o destino após alta hospitalar de cada internamento, e identificam-se 9,7% de mortes durante o internamento (tabela 41).

**Tabela 41- Destino final do doente em cada internamento**

<b>Destino após a alta</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentagem</b>
<b>Domicilio</b>	15.147	84,3
<b>Outro hospital</b>	918	5,1
<b>Serviço domiciliário</b>	15	0,1
<b>Exigência</b>	139	0,8
<b>Falecido</b>	1.746	9,7
<b>Total</b>	17.965	100,0

Com base no que foi referido anteriormente, de que doentes que tiveram alta por exigência ou que foram orientados para serviço domiciliário, correspondem habitualmente a doentes piorados, que acabam por falecer em casa, poder-se-ão incluir estes doentes no grupo dos falecidos. Num estudo realizado a partir do ficheiro do

Hospital de S: João, em que existe uma variável que especifica o estado em que o doente teve alta hospitalar, esta ideia é confirmada, pois estes doentes correspondem a doentes piorados.

Na análise da média de idades por resultado final à data da alta do internamento forma incluídos como falecidos estes três grupos de doentes (tabela 42).

**Tabela 42 - Média de idades por resultado final**

<b>Resultado final</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>Falecido</b>	1.900	10,6	21,58	27,9	13
<b>Vivo</b>	16.065	89,4	12,07	21,32	4
<b>Total</b>	17.965	100	13,08	22,3	4

Em termos globais, pensando na ocupação de camas hospitalares com casos de LA, obtem-se, em todo o País, um total de **234.982 dias** de internamento neste período de 7 anos de estudo, o que dá uma **média anual de 33. 569 dias**.

**Dividindo este número pelo número de dias do ano, obtemos o número de camas com 100% de ocupação que seriam necessárias em todo o País para tratar este tipo de doentes: seriam 92 camas.**

Se se aplicar esta informação aos valores económicos atribuídos pelos GDHs pode ter-se uma ideia aproximada dos gastos de saúde com o tratamento desta patologia. Isso permitiria fazer comparações com o grau de ocupação e gastos económicos por outras patologias que, sendo mais frequentes, têm menor carga de tratamento hospitalar.

Foram executados os cálculos relativos aos gastos com todos os internamentos por leucemia aguda, em todo o País, de acordo com o GDH atribuído a cada um e, tendo em conta uma actualização periódica destes valores, publicada no Diário da República. Foram utilizados os valores publicadas nos Diários da República de 1.11.96; aplicados aos internamentos cuja data de alta coincidia com o período em que essa valorização estava em vigor.

Foram contabilizados todos os GDHs de todos os internamentos de doentes com o diagnóstico principal ou secundário de leucemia aguda. Portanto, incluíram-se não só os valores correspondentes aos GDHs dos internamentos em que a causa era

directamente a leucemia aguda, para diagnóstico, para tratamento da leucemia aguda ou para tratamento de complicações directamente imputáveis à leucemia, mas também aqueles internamentos em que, um doente com leucemia aguda é internado por uma patologia não directamente relacionada com a sua doença de base, o que, apesar de possível, será pouco frequente.

A título de exemplo nos GDHs que entraram em vigor a 1.11.96, publicados no Diário da República nº 297 de 24.12.1996, ao código 405 (leucemia aguda sem grandes procedimentos no bloco operatório e com idade maior de 17 anos) é atribuído o valor de 1.174.000\$00 para uma demora média esperada de 13,1 dias; ao código 473 (leucemia aguda sem grandes procedimentos no bloco operatório e com idade maior de 17 anos) é atribuído o valor de 2.476.600\$00 para uma demora média esperada de 22,8 dias; ao código 492 (quimioterapia com leucemia aguda como diagnóstico secundário) é atribuído um valor de 507.300\$00, para uma demora média de 3,8 dias e ao código 481 (transplante de medula óssea) é atribuído o valor de 13.264.200\$00.

Utilizaram-se estes valores para o cálculo de gastos dos anos de 1997 e 1998 (tabela 43). Na última linha desta tabela estão especificados os gastos em transplantes de medula óssea, para 39 casos de transplante de medula óssea em 1997 e 52 em 1998.

O valor é elevado devido ao elevado preço tabelado para o procedimento de transplante de medula óssea, que talvez já não se justifique dado que a maior parte deles são realizados com enxerto de células hematopoiéticas periféricas, o que reduz muito o seu custo, além de que o preço deveria ser diferente consoante fosse um auto ou alo transplante, dado também as diferenças de custos e de média de dias de internamento.

**Tabela 43- Gastos por internamentos por LA**

<b>Ano</b>	<b>1997 (n = 2.561)</b>	<b>1998 (n = 2.412)</b>
<b>Média de custo por internamento</b>	1.492.786\$00	1.556.959\$00
<b>Mediana</b>	1.174.000\$00	1.174.000\$00
<b>Desvio padrão</b>	1.708.157\$00	1.945.234\$00
<b>Máximo/Mínimo</b>	13.264.200\$00 52.500\$00	13.264.200\$00 89.800\$00
<b>Somatório por ano</b>	3.823.025.300\$00	3.755.384.800\$00
<b>Valor gasto em transplantes</b>	517.303.800\$00 (n = 39)	689.738.400\$00 (n = 52)

## 2.5.2 REGIÃO NORTE

Passamos à investigação de características particulares a internamentos de doentes provenientes da região Norte.

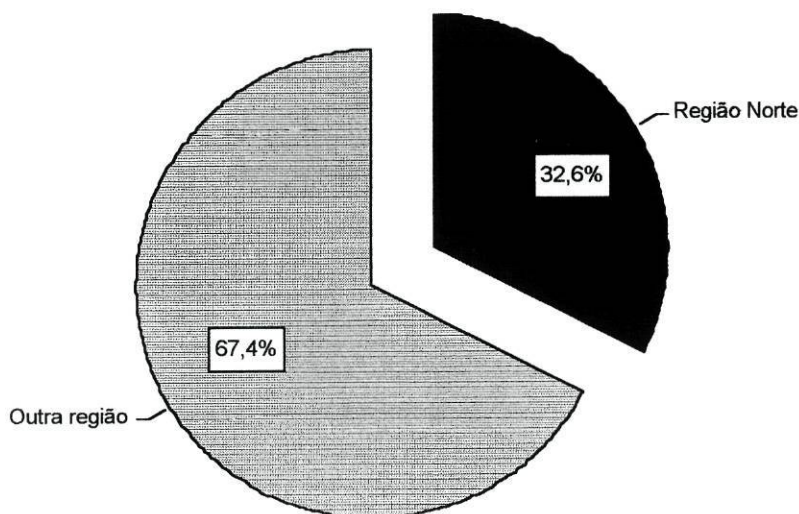
A avaliação dos internamentos da Região Norte por LA em relação a todo o País mostra 32,57% de internamentos por LA especificamente para esta região (tabela 44), que correspondem a, aproximadamente 30% da globalidade dos doentes.

**Tabela 44 - Número de internamentos por Região**

Região	Número	Percentagem
Norte	5.852	32,57
Outras	12.113	67,43
Total	17.965	100

Procurou-se representar a distribuição do número de internamentos da Região Norte em relação ao resto do País (figura 13).

**Figura 13 - Representação gráfica da percentagem de internamentos da Região Norte em relação ao resto do País**



A distribuição dos internamentos por ano, mostrou a maior percentagem no ano de 1992 e, a mais baixa no ano de 1994 (tabela 45).

**Tabela 45 -Número de internamentos por ano (RN)**

<b>Ano</b>	<b>Número de internamentos</b>	<b>Percentagem</b>
<b>1992</b>	1.054	18,0
<b>1993</b>	892	15,2
<b>1994</b>	613	10,5
<b>1995</b>	733	12,5
<b>1996</b>	828	14,1
<b>1997</b>	830	14,2
<b>1998</b>	902	15,4
<b>Total</b>	<b>5.852</b>	<b>100</b>

Através do cálculo da média de dias de internamento e a sua variação detectou-se uma média de 13,82 dias, com uma mediana de 5 e um desvio padrão de 22,33. A distribuição destes dados por ano mostrou pequenas variações (tabela 46)

**Tabela 46 -Média de dias de internamento por anos (RN)**

<b>Ano</b>	<b>Média de dias de inter.</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>1992</b>	12,59	37,25	11
<b>1993</b>	12,58	23,19	12
<b>1994</b>	15,61	22,22	10
<b>1995</b>	16,17	22,77	10
<b>1996</b>	13,53	20,02	7
<b>1997</b>	12,43	19,70	7
<b>1998</b>	14,92	19,94	10
<b>Total</b>	<b>13,82</b>	<b>24,20</b>	<b>10</b>

Sabendo que a média da duração de cada internamento na Região Norte é de 13,82 dias, para todos os internamentos ( $n = 5.852$ ) e de 18,36 dias para os internamentos com mais de 24 horas de duração ( $n = 4.373$ ), para um total de doentes é de 1.958, podemos dizer que **cada doente está, em média, 41,3 dias ou 41,0 dias internado,**

consoante fizemos os cálculos respectivamente para todos os internamentos ou para os com duração superior a um dia.

O número total de dias de internamento por LA ao longo destes 7 anos de estudo foi de 80.281 dias, o que dá uma média anual de 11.469 dias. Dividindo este número pelo número de dias do ano, obtém-se o número de camas necessárias para tratar estes doentes, com uma taxa de ocupação de 100%. Para a Região Norte seria de 32 camas.

Estes números sugerem que, apesar da LA não ser uma patologia muito frequente, consome bastantes recursos hospitalares, nomeadamente em dias de internamento, ou seja, em ocupação de camas.

A distribuição por ano de internamento e por tipo de LA mostra que os doentes com LLA têm maior número de internamentos do que os doentes com LMA (tabela 47).

**Tabela 47 -Número de internamentos por ano e por tipo de leucemia (RN)**

<b>Ano de internamento</b>	<b>LMA</b>	<b>LLA</b>	<b>LA</b>	<b>Total</b>
<b>1992</b>				
<b>n (%)</b>	216 (20)	809 (77)	29 (3)	1.054
<b>1993</b>				
<b>n (%)</b>	238 (27)	612 (69)	42 (4)	892
<b>1994</b>				
<b>n (%)</b>	161 (26)	358 (58)	94 (15)	613
<b>1995</b>				
<b>n (%)</b>	230 (31)	376 (51)	127 (17)	733
<b>1996</b>				
<b>n (%)</b>	235 (28)	435 (53)	158 (19)	828
<b>1997</b>				
<b>n (%)</b>	233 (28)	459 (55)	138 (17)	830
<b>1998</b>				
<b>n (%)</b>	304 (34)	437 (48)	161 (18)	902
<b>TOTAL</b>	<b>1.617</b>	<b>3.486</b>	<b>749</b>	<b>5.852</b>

A determinação da média de duração dos internamentos por tipo de leucemia mostra que os internamentos por LLA são mais curtos (tabela 48). O número total de dias de internamento por LMA é de 36.414, ligeiramente superior ao total dos dias de

internamento por LLA, que é de 33.082. Tendo em conta que há um excesso de 350 doentes com LMA em relação ao número de doentes com LLA, espera-se que cada um dos doentes com LLA gaste, proporcionalmente, mais recursos de internamento do que cada um dos doentes com LMA.

**Tabela 48 - Média de dias de internamento por tipos de leucemia (RN)**

<b>Tipo de leucemia</b>	<b>Nº</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>LMA</b>	1.617	22,52	24,17	14
<b>LLA</b>	3.486	9,49	20,27	3
<b>LA</b>	749	15,2	21,74	6
<b>TOTAL</b>	5.852	13,82	22,33	5

O estudo da orientação dos doentes após cada internamento revelou 8% de doentes falecidos (tabela 49).

**Tabela 49 - Destino final do doente em cada internamento (RN)**

<b>Destino após a alta</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Domicilio</b>	5.053	86,3
<b>Outro hospital</b>	255	4,4
<b>Serviço domiciliário</b>	2	0,01
<b>Exigência</b>	70	1,2
<b>Falecido</b>	472	8,1
<b>Total</b>	5.852	100

Os internamentos em que o doente tem alta por exigência ou com apoio do serviço domiciliário, que correspondem, geralmente, a situações em que o doente tem alta piorado, foram incluídos no grupo dos falecidos (tabela 50). Mesmo assim, a percentagem de internamentos correspondentes a falecimentos é baixa; a esmagadora maioria dos casos o doente tem alta para o domicílio ou é transferido para outro hospital. Verifica-se que os internamentos em que os doentes morrem são, em média, mais demorados, do que aqueles em que os doentes têm alta vivos (tabela 50). Realça-se que a mortalidade 9,3% diz respeito a todos os internamentos e não a doentes; não é, portanto, representativa da mortalidade hospitalar.

**Tabela 50 - Média de dias de internamento por situação à data da alta (RN)**

<b>Resultado final</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mediana</b>
<b>Falecido</b>	544	9,3	21,24	23,09	14
<b>Vivo</b>	5.308	90,7	13,06	22,11	5
<b>Total</b>	5.852	100	13,82	22,33	5

### 2.5.3 INTERNAMENTOS - ESTUDO CONJUNTO

Realizou-se um estudo conjunto das três populações, todo o país, Região Norte e Hospital de S. João, que permitisse algumas comparações.

Procurou-se descrever, para cada uma das populações o número de internamentos por ano e identificou-se um número mais elevado de internamentos nos dois primeiros anos (tabela 51).

**Tabela 51- Distribuição do número de internamentos por ano**

<b>Ano</b>	<b>País n (%)</b>	<b>Região Norte n (%)</b>	<b>Hosp. S. João n (%)</b>
1992	2908 (16,2)	1054 (18)	544 (16,9)
1993	2765 (15,4)	892 (15,2)	599 (18,6)
1994	2444 (13,6)	613 (10,5)	358 (11,1)
1995	2291 (12,8)	733 (12,5)	429 (13,3)
1996	2584 (14,4)	828 (14,1)	456 (14,2)
1997	2561 (14,3)	830 (14,2)	444 (13,8)
1998	2412 (13,4)	902 (15,4)	388 (12,1)
<b>Total</b>	<b>17695 (100)</b>	<b>5852 (100)</b>	<b>3218 (100)</b>

A distribuição da média de duração dos internamentos por ano permitiu verificar pequenas diferenças entre a duração dos internamentos da Região Norte e do Hospital de S. João em relação a todo o país (tabela 52).

**Tabela 52 - Médias de duração de internamento por anos (em dias)**

<b>Ano</b>		<b>País</b>	<b>Região Norte</b>	<b>Hosp. S. João</b>
<b>1992</b>	Média ± desvio padrão	18,65 ± 30,18	19,18 ± 35,83	11,51 ± 22,7
	Mediana (máx; min)	8 (1-743)	9 (1-743)	2 (0 - 2099)
<b>1993</b>	Média ± desvio padrão	19,49 ± 26,21	18,10 ± 22,70	10,25 ± 18,71
	Mediana (máx; min)	10 (1-368)	10 (1-149)	3 (0 - 147)
<b>1994</b>	Média ± desvio padrão	19,10 ± 24,79	17,37 ± 21,76	±16,06 ± 22,63
	Mediana (máx; min)	10 (1-327)	9 (1-184)	7 (0 - 184)
<b>1995</b>	Média ± desvio padrão	19,04 ± 26,25	17,45 ± 22,25	14,94 ± 22,34
	Mediana (máx; min)	9 (1-412)	7 (1-135)	5 (0 - 135)
<b>1996</b>	Média ± desvio padrão	16,35 ± 20,92	14,17 ± 19,33	13,48 ± 20,04
	Mediana (máx; min)	7 (1-224)	5 (1-163)	5 (0 - 1639)
<b>1997</b>	Média ± desvio padrão	16,34 ± 20,84	13,09 ± 18,80	11,48 ± 20,11
	Mediana (máx; min)	8 (1-248)	5 (1-184)	4 (0 - 184)
<b>1998</b>	Média ± desvio padrão	15,69 ± 20,56	15,60 ± 19,45	15,45 ± 22,57
	Mediana (máx; min)	7 (1-248)	7 (1-133)	5 (0 - 133)
<b>Total</b>	Média ± desvio padrão	17,67 ± 24,31	16,23 ± 23,38	12,99 ± 21,3
	Mediana (máx; min)	8 (1-743)	7 (1-743)	4 (0 - 209)

Comparou-se a duração média dos internamentos por tipo de LA nas três populações que mostrou, de forma constante, uma maior duração, em média, dos internamentos por LMA (tabela 53 ).

**Tabela 53- Média de duração de internamento por tipo de leucemia**

		<b>País</b>	<b>Região Norte</b>	<b>Hosp. S. João</b>
<b>LMA</b>	Média ± desvio padrão	28,89 ± 26,15	23,46 ± 24,21	26,54 ± 27,43
	Mediana (máx; min)	16 (1-327)	15,5 (1-209)	21 (0 – 209)
<b>LLA</b>	Média ± desvio padrão	13,43 ± 22,32	12,17 ± 22,22	7,8 ± 15,73
	Mediana (máx; min)	5 (1-743)	5 (1-743)	3 (0 – 184)
<b>“LA”</b>	Média ± desvio padrão	15,13 ± 22,09	15,99 ± 22,01	16,51 ± 23,27
	Mediana (máx; min)	7 (1-368)	6,5 (1-163)	7 (0 – 163)

O estudo da duração média dos internamentos por tipo de leucemia e por doente mostrou valores mais elevados para os doentes com LMA, o que reforça a ideia, já referida.(tabela 54 ).

**Tabela 54 -Médias de total de dias de internamento por doente**

		<b>País</b>	<b>Região Norte</b>	<b>Hosp. S. João</b>
<b>Média de nº internamentos por doente</b>	LMA	1,79	1,93	2,22
	LLA	4,34	4,76	6,79
	LA	2,14	2,06	2,75

	<b>Total</b>	2,76	3,03	4,15
<b>Média de nº de dias de internamento por doente</b>	LMA	39,0	43,4	58,9
	LLA	35,5	45,1	52,9
	LA	28,1	31,3	45,4
	<b>Total</b>	36	41,8	53,9

Também nas três populações o tempo de duração dos internamentos correspondentes a doentes falecidos foram mais longos comparativamente aos dos doentes que tiveram alta vivos (tabela 55).

**Tabela 55 -Média de dias de internamento por estado final**

		<b>País</b>	<b>Região Norte</b>	<b>Hosp. S. João</b>
<b>Mortos</b>	Média ± desvio padrão	21,58 (27,9)	21,24 (23,09)	23,22 (24,02)
	Mediana (máx; min)	13 (0-368)	14 (0-140)	18 (0-136)
<b>Vivos</b>	Média ± desvio padrão	12,07 (21,32)	13,06 (22,11)	12,21 (20,88)
	Mediana (máx; min)	4 (80-743)	5 (0-743)	4 (0-209)

Nas tabelas anteriores optou-se por excluir os internamentos de zero dias e, por isso, os números totais são ligeiramente diferentes dos apresentados anteriormente.

Por último apresenta-se um resumo representativo da distribuição do número de internamentos por tipo de leucemia e por ano (tabela 56).

Tabela 56 - Número de internamentos por tipo de leucemia e por ano

Ano	Tipo de leucemia	País n (%)	Região Norte n (%)	Hosp. S. João n (%)
1992	LMA	718 (38,2)	216 (20,5)	92 (16,9)
	LLA	1.064 (56,6)	809 (76,8)	440 (80,9)
	"LA"	97 (5,2)	29 (2,8)	12 (2,2)
	Total	1.879 (14,1)	1054 (18,0)	544 (16,9)
1993	LMA	716 (43,0)	238 (26,7)	122 (20,4)
	LLA	844 (50,6)	612 (69,6)	472 (78,8)
	"LA"	107 (6,4)	42 (4,7)	5 (0,8)
	Total	1.667 (12,5)	892 (15,2)	599 (18,6)
1994	LMA	666 (39,7)	161 (26,3)	73 (20,4)
	LLA	727 (43,4)	358 (58,4)	236 (65,9)
	"LA"	284 (16,9)	94 (15,3)	49 (13,7)
	Total	1.677 (12,5)	613 (10,5)	358 (11,1)
1995	LMA	648 (36,3)	230 (31,4)	107 (24,9)
	LLA	777 (43,6)	376 (51,3)	256 (59,7)
	"LA"	359 (20,1)	127 (17,3)	66 (15,4)
	Total	1.784 (13,4)	733 (12,5)	429 (13,3)
1996	LMA	693 (33,6)	235 (28,4)	110 (24,1)
	LLA	943 (45,7)	435 (52,5)	257 (56,4)
	"LA"	426 (20,7)	158 (19,1)	89 (19,5)
	Total	2.062 (15,5)	828 (14,1)	456 (14,2)
1997	LMA	815 (39,8)	233 (28,1)	98 (22,1)
	LLA	824 (40,2)	459 (55,3)	251 (56,5)
	"LA"	411 (20,0)	138 (16,6)	95 (21,4)
	Total	2.050 (15,4)	830 (14,2)	444 (13,8)
1998	LMA	784 (35,9)	304 (33,7)	104 (26,8)
	LLA	951 (43,6)	437 (48,4)	201 (51,8)
	"LA"	446 (20,4)	161 (17,8)	83 (21,4)
	Total	2.181 (16,4)	902 (15,4)	388 (12,1)
<b>Total</b>		13.300	5.852	3.218

## **2.6 COMPLICAÇÕES**

Uma das **potencialidades desta base de dados em termos clínicos** deve-se ao facto de, para cada internamento, estarem codificados até 7 diagnósticos e até 7 procedimentos terapêuticos (cirúrgicos ou não cirúrgicos).

Desta forma, é possível, saber não só o diagnóstico principal do doente em causa mas também o problema que foi responsável pelo seu internamento (causa de admissão), eventuais complicações que tenham surgido durante o internamento e doenças associadas. É também possível saber, para cada internamento, se o doente fez quimioterapia, biópsias, exames auxiliares de diagnóstico, introdução de catéteres, transfusões, cirurgias de qualquer tipo ou outros procedimentos técnicos.

Claro que o preenchimento destas variáveis depende muito do médico codificador e da informação registada pelo clínico que tratou e deu alta ao doente. A folha de alta, onde há lugar para muitas destas informações, nem sempre é preenchida em todos os seus itens e o codificador pode não conseguir chegar a essa informação. Esta informação sofre, portanto, de uma tendência genérica para a sub-estimação.

Em relação às variáveis de diagnósticos podem, por exemplo, permitir identificar as principais complicações infecciosas ocorridas durante cada internamento ou a frequência de outras principais complicações durante internamentos em que os doentes morreram e possibilitar a comparação entre estas complicações com as dos internamentos em que os doentes tiveram alta melhorados, identificar os agentes dos episódios de sepsis (nos casos em que este agente foi detectado e registado), conhecer causas de internamento e tentar relacionar a causa de admissão com o resultado final do internamento.

A título de exemplo apresentamos um quadro resumo com uma selecção feita a partir dos três primeiros diagnósticos secundários, onde habitualmente são registadas as complicações, agrupandas por órgãos e sistemas (tabela 57).

Tabela 57 - Complicações registadas nos internamentos

Complicação	Todos os internamentos n= 17695		Internamentos em que o doente faleceu n= 1849	
	N	%	N	%
<b>Neutropenia febril</b>	1464	8,27	150	8,11
<b>Infecções fúngicas localizadas</b>	185	1,04	34	1,84
<b>Infecções fúngicas sistémicas</b>	80	4,45	13	0,70
<b>Aspergilose</b>	67	0,38	14	0,76
<b>Outras inf. fúngicas não especificadas</b>	20	0,11	7	0,38
<b>Pneumonia</b>	615	3,47	238	12,9
<b>Tuberculose</b>	61	0,34	12	0,65
<b>Amigdalite aguda</b>	33	0,19	9	0,49
<b>Bronquite aguda</b>	29	0,16	10	0,54
<b>Outras inf das vias aéreas</b>	43	0,24	7	0,38
<b>Sepsis estafilocócica</b>	184	1,03	35	1,89
<b>Sepsis por gram-</b>	180	1,02	62	3,35
<b>Sepsis por outros</b>	20	0,11	11	0,59
<b>Sepsis sem agente especificado</b>	104	0,59	84	4,54
<b>Hemorragia intra-cerebral</b>	112	0,63	96	5,19
<b>Insuficiência renal aguda</b>	108	0,61	55	2,97
<b>Insuficiência renal crónica</b>	35	0,19	19	1,03
<b>Outras lesões renais</b>	47	0,26	15	0,81
<b>Hemorragias digestivas altas</b>	12	0,07	6	0,32
<b>Gastroenterites tóxicas</b>	105	0,59	15	0,81
<b>Toxicidade hepática</b>	80	0,45	25	1,35
<b>Insuficiência cardíaca</b>	163	0,92	56	3,03

São referidas as percentagens deste tipo de complicações em relação ao número total de internamentos e em relação ao número de doentes falecidos. Se a pesquisa tivesse sido feita nos restantes 6 campos de diagnóstico é provável que estas percentagens se elevassem e poder-se-ia calcular com mais rigor a percentagem de determinado tipo de complicações. Podem obter-se informações com importância clínica como, por exemplo, de que a percentagem de infecções fúngicas sistémicas é

significativamente superior nos doentes falecidos em relação ao total dos internamentos; o mesmo se verifica em relação às pneumonias.

No que se refere a procedimentos terapêuticos pode saber-se quantos doentes foram admitidos para quimioterapia, quantos fizeram este ou outro tipo de tratamento durante o internamento, se colocaram cateter venoso central, se estiveram internados e durante quanto tempo numa Unidade de Cuidados Intensivos, a que manobras invasivas foram sujeitos, se fizeram auto ou alotransplante...

Este tipo de informação possibilita a realização de estudos do tipo clínico, contribuindo para a resposta a questões que os clínicos colocam frequentemente: quais os principais e mais frequentes agentes infecciosos isolados?, quais as principais complicações surgidas nos internamentos de doentes com LA?, quais as que têm pior prognóstico por ocorrerem, de forma significativa, mais vezes nos doentes que morrem?

A fiabilidade destes dados poderá não ser a mais desejável mas, para grandes números, em que a consulta directa aos processos clínicos seja inviável, e, em que os dados estejam referidos nos registos, esta análise pode ser muito útil e permitir detectar problemas a nível nacional, regional ou de um Hospital, ao longo do tempo. Permite não só fazer uma análise transversal para um determinado momento, como, também, se se considerar um período de tempo mais ou menos longo, estudar a evolução desses mesmos problemas e confronta-la com possíveis explicações.

### 3 - TRANSPLANTES

Um dos outros objectivos deste trabalho era calcular, depois de analisados todos os doentes com LA da Região Norte, a percentagem de doentes com Leucemia Aguda que realizaram transplante de medula óssea e comparar esse resultado com valores de referência da Europa e com valores esperados.

Para saber quantos doentes foram transplantados neste período de tempo recorreremos ao ficheiro da Unidade da Região Norte que realiza auto e alo transplantes de medula óssea, localizada no IPO - Porto. No Hospital de S. João começou-se, muito recentemente, a realizar auto-transplantes, mas, neste período de estudo, o número ainda não é relevante.

O ficheiro pedido continha uma selecção dos casos transplantados com o diagnóstico de leucemia aguda, diagnosticada no período em estudo, provenientes da Região Norte e o respectivo resultado (tabela 58).

**Tabela 58 - Comparação entre o número total de doentes e os doentes transplantados (RN)**

Anos	Nº de doentes	Transplantes	%	Falecidos (nº e percentagem)
1992	391	4	1	2 (50%)
1993	263	0	0	-
1994	246	0	0	-
1995	233	11	4,7	5 (45%)
1996	279	12	4,3	8 (66%)
1997	231	11	4,7	4 (36%)
1998	286	22	7,6%	7 (32%)
<b>Total</b>	1.929	60	3,1%	26 (43%)

Pesquisando, no ficheiro de todo o país, os códigos referentes ao transplante de medula óssea (auto e alo) é também possível saber o total de transplantes efectuados em cada ano em todo o País. Depois é fácil compará-los com o número total de novos doentes no mesmo ano e ter uma noção desta proporção. Claro que, em cada ano, os doentes transplantados são, provavelmente, na sua grande maioria, diagnosticados em

anos anteriores, mas como este fenómeno se vai repetindo todos os anos e não há grandes variações na incidência annual, a comparação é útil (tabela 59).

**Tabela 59 - Distribuição dos doentes transplantados por anos**

<b>Anos</b>	<b>Nº de doentes</b>	<b>Transplantes</b>	<b>%</b>
<b>1992</b>	1.174	32	2,7
<b>1993</b>	889	22	2,4
<b>1994</b>	891	43	4,8
<b>1995</b>	843	39	4,6
<b>1996</b>	937	40	4,2
<b>1997</b>	883	39	4,4
<b>1998</b>	883	52	5,8
<b>Total</b>	6.500	262	4,03

A melhor forma de encontrarmos a percentagem europeia de doentes com Leucemia Aguda que são transplantados, foi a de consultar as publicações dos grandes estudos prospectivos europeus promovidos pela EORTC em que os doentes são randomizados para Auto ou Alo - transplante ou terapêutica convencional.

Não encontramos valores dos dados reais globais, ou seja, estudos epidemiológicos que comparem os valores de incidência com o número de casos transplantados.

Há ainda alguns artigos que discutem a nível teórico a percentagem ideal de casos que deveriam ser transplantados. Excluem-se em primeiro lugar os doentes com mais de 50 anos de idade (cerca de 10% nas LLAs e 50% nas LMAs). Em seguida, seleccionam-se a percentagem de casos que entram habitualmente em primeira remissão completa para as LMAs (70%) ou em segunda remissão completa para as LLAs (30%), pois nesta última habitualmente só se avança para transplante em segunda remissão completa (a estes haveria que somar a percentagem daqueles que teriam indicação para transplante em primeira remissão completa por terem índices de mau prognóstico). Dentre este pool de doentes é depois necessário calcular a percentagem de casos que têm dador compatível para apreciar os que poderão ser

sujeitos a alotransplante com dador compatível aparentado. A fórmula que dá a probabilidade é  $P = 1 - 0,25^n$ , em que  $n$  é o número de irmãos que cada doente tem (em média um irmão, na Europa). O valor aproximado médio é de 25% a 35% com dador compatível. Os outros serão ilegíveis para Auto-transplante.

Na publicação dos primeiros resultados do protocolo AML 10 da EORTC<sup>39</sup> os resultados mostram que de uma amostra total de 1886 doentes com LMA, 1.509 (80%) entraram em remissão completa (RC) tendo sido elegíveis para randomização 1.131 ( 378 = 25%, fizeram alotransplante alogénico por terem dador aparentado compatível). Destes 70 morreram em RC, 60 recaíram e 620 não foram randomizados (79 escolheram auto-transplante, 481 recusaram mais tratamentos e 60 perderam-se para o estudo por outras razões). Dos 381 (33,6%) que prosseguiram o estudo, 131 fizeram auto-transplante. Portanto, do total de 1.509 doentes que entraram em remissão completa houve 378 que fizeram alotransplante e 131 auto-transplante (um total de **33,7% ou 26,9%** se considerarmos em relação a todos os doentes inicialmente inscritos, de acordo com os critérios de admissão ao protocolo). Estes números já nos dão uma ideia aproximada da percentagem de doentes que poderão ter indicação para fazer transplante de medula óssea, em relação às LMAs.

---

<sup>39</sup> Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JKH, Gray RG, Wheatley K. *The Lancet*, vol 351, March 7, 1998.

## **E. COMENTÁRIOS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

### **1. LIMITAÇÕES**

As dificuldades encontradas na realização deste trabalho são o primeiro ponto que me parece importante comentar, já que nos pode ajudar a fazer sugestões de melhoria dos nossos registos oncológicos, hospitalares e populacionais e também dar uma ideia do grau de fiabilidade dos dados apresentados e das ressalvas que é preciso ter em consideração.

#### **Em primeiro lugar, o sistema de protecção de dados.**

Nos ficheiros provenientes dos GDHs, concretamente nos fornecidos pelo IGIF, não foi possível identificar os doentes diferentes a não ser através de um número de código, sequencial, não identificativo. Dadas as características dos ficheiros dos GDHs, organizados por internamentos diferentes e não por doentes, esta falta fez com que não fosse possível excluir os doentes que tinham sido diagnosticados antes do nosso período de estudo e, portanto, calcular incidências e prevalências exactas.

Bastaria que cada doente fosse identificado com, por exemplo, o número do subsistema de saúde para poder excluir os doentes com o diagnóstico anterior ao nosso período de estudo. Este número não fere, quanto a mim, a protecção de dados pessoais já que muito dificilmente é convertível em nome e identifica razoavelmente bem cada doente. Para identificar o doente tem ainda mais vantagens do que o nome, pois por vezes aparecem dois doentes diferentes com o mesmo nome. O problema de o mesmo doente ser internado por vezes com sub-sistemas diferentes em internamentos diferentes é pouco ou nada provável nesta patologia, de tipo interno, com internamentos prolongados, em que habitualmente a entidade responsável é sempre a Segurança Social e não qualquer tipo de seguro ou outro sub-sistema de saúde.

Por último a obrigação de segredo profissional a que os médicos estão obrigados é uma protecção segura para, mesmo que fosse fornecida a identificação completa dos doentes, esta fosse respeitada.

### **Em segundo lugar as fontes dos registos.**

Seria necessário que, no Roreno, se utilizasse, como fonte de registos, não só os Laboratórios de Anatomia Patológica mas também os centros de citometria de fluxo, os Serviços de Hematologia Clínica e, até, os próprios GDHs, que poderiam ser de uma grande ajuda na identificação de novos casos, já que grande parte da patologia oncológica passa por algum tipo de internamento hospitalar, para cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou terapêutica de suporte e cuidados paliativos. Isto é especialmente importante no caso da patologia estudada neste trabalho, como se viu.

As fontes dos GDHs são os processos clínicos consultados pelos médicos codificadores e contêm não só registos clínicos efectuados por outros médicos mas também exames auxiliares de diagnóstico objectivos pelo que a sua fiabilidade é boa.

### **Em terceiro lugar o tipo de obstáculos, humanos e materiais, encontrados.**

A obtenção dos dados informatizados não é fácil.

Em relação aos dados dos GDHs as dificuldades foram várias. Por um lado as sucessivas alterações dos sistemas informáticos, nos vários hospitais, fizeram com que se perdessem dados pela própria alteração feita ou porque não existem computadores com suficiente memória para ir acumulando os dados, sendo estes guardados em diskets que depois se perdem ou não se podem somar ao novo sistema informático. De qualquer forma, como os dados foram sendo sempre enviados para o IGIF, neste organismo, que dá uma resposta boa e fiável, encontra-se uma preciosa reserva de dados que podem e devem ser utilizados para fins de investigação clínica, desde que seja fornecida a identificação dos doentes.

Em relação aos dados do ROR é difícil o acesso aos dados informatizados e o material que existe publicado é escasso. A última publicação do Roreno é de 1994, os dados de 1995 já estão prontos mas ainda não publicados e os de 1996 ainda estão em

tratamento, não havendo resultados definitivos. Em relação aos dados das leucemias agudas não se consegue saber os resultados finais, os vários sub-tipos, etc.

## **2 – DISCUSSÃO**

### **2.1 BASE DE REGISTOS IDEAL**

A base de registos ideal, em relação às leucemias agudas, teria que ser baseada nos laboratórios de Anatomia Patológica mas também nos Serviços de Hematologia Clínica e nos Laboratórios de Imunofenotipagem dos Hospitais Centrais.

De facto, a identificação dos vários casos, poderia ganhar muito com a utilização dos GDHs. Mesmo o doente que morre no Serviço de Urgência, pouco depois de ter sido diagnosticado, desde que tenha sido internado na Sala de Observações, aparece nos registos dos GDHs.

Claro que se houvesse registos informatizados também das consultas ou um processo único em todos os hospitais, em que a ida a uma consulta hospitalar fosse também contabilizada, então os registos seriam muito mais completos e seria possível fazer um follow-up dos doentes para além do internamento hospitalar.

Seria também muito importante que os registos dos diagnosticos incluíssem o sub-tipo FAB das leucemias e, já agora, que os síndromes mielodisplásicos ou anemias refractárias com excesso de blastos tivessem também um código próprio.

Em relação às variáveis que seria útil registar seria a identificação, o mais completa possível, para evitar duplicação de casos; o destino do doente mas também com o status hematológico à data da alta (remissão completa, recaída, doença residual, doença resistente, doença em progressão) e a data exacta de diagnóstico.

## 2.2 COMENTÁRIOS AOS RESULTADOS OBTIDOS

Os únicos dados que se podem comparar aos dados da literatura internacional são as taxas de incidência, as médias de idade, o tipo de distribuição das leucemias pelos grupos etários e, eventualmente a sobrevivência média estimada a partir das curvas de probabilidade cumulativa de mortalidade hospitalar.

O valor médio de incidência ao longo destes 7 anos de estudo (9,36 no País todo e 7,81 na Região Norte) está dentro dos valores médios europeus. A média para todo o País está mais próxima dos países do Norte da Europa, em que as incidências são ligeiramente superiores às do Sul da Europa. A distribuição por sexos, com uma incidência ligeiramente maior para o sexo masculino (10,4 comparado com 8,39) é um dado já conhecido<sup>40</sup>. A menor taxa de incidência da região Norte em relação a todo o País verifica-se não só nos valores globais mas também na distribuição por sexos, grupos etários e tipos de leucemia e, por isso, não parecem estar relacionados com uma estrutura demográfica diferente da população em causa. Seria interessante procurar a causa desta diferença, com estudos por distritos e incluindo factores ambientais.

Verifica-se também a estabilidade de incidência descrita ao longo dos anos estudados e não se verifica nenhum aumento sustentado na população mais idosa, descrita na literatura<sup>41</sup>. Na Região Norte no ano de 1998 verifica-se um aumento percentual no grupo dos mais idosos (> 60 anos) e uma diminuição no grupo de menos de 15 anos. Esta alteração é substancialmente diferente às pequenas ondulações que aparecem no restante período de estudo.

Em relação aos tipos de leucemia também se verifica a distribuição bimodal da LLA, com um pico de incidência maior na infância e outro pico, menor, nos idosos e com uma média e mediana de idades bastante abaixo das LMAs. Confirma-se também

---

<sup>40</sup> Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al: Cancer Incidence in Five Continents. Vol 6. Lyon, IARC Scientific publications Number 120, 1992.

<sup>41</sup> Kinlen LJ: Leukemia. In Doll R, Fraumeni JF, Muir CS (eds): Trends in Cancer Incidence and Mortality. Cancer Surveys 1994, 19/20, 475-491.

a maior incidência das LMAs nos grupos etários mais avançados, com uma média e mediana de idades, bastante acima das LLAs.

Em relação ao estudo comparativo das características demográficas das populações, verifica-se uma população relativamente mais jovem na Região Norte e no hospital de S. João, com médias e medianas de idades ligeiramente abaixo do conjunto do País. A distribuição por sexos é idêntica.

A tabela realizada para os anos de 1996 a 1998 com a distribuição dos doentes por Distritos de residência é talvez um dos resultados mais importante e só não se podem fazer grandes comentários, taxas de incidência e comparações, devido ao elevado número de registos em que esta informação é omissa. Seria muito interessante ter os valores exactos, com a sua evolução ao longo dos anos e a possibilidade de fazer taxas específicas de incidência e de mortalidade.

A mortalidade hospitalar é sensivelmente estável, com algumas flutuações, dificilmente valorizáveis, e é significativamente menor nas LLAs, conforme o descrito na literatura e nos grupos etários mais jovens<sup>42</sup>. Comparando o País com a Região Norte, verifica-se uma menor mortalidade hospitalar na Região Norte (26,9 para 28,1%), dificilmente valorizável. Os valores da mortalidade hospitalar são isto mesmo, não se podendo comparar à mortalidade de base hospitalar

Nas curvas de mortalidade cumulativa hospitalar os números aproximam-se mais da realidade das sobrevivências médias publicadas, embora se mantenham claramente subestimadas. De qualquer forma podem servir como estimativas comparáveis dentro do País ou com estimativas semelhantes feitas com a mesma base.

Em relação ao estudo sobre os internamentos, aquele que me parece mais importante é a duração média de permanência em internamento por doente, que é elevada, estável ao longo dos anos em estudo e semelhante, com pequenas diferenças, entre as várias sub-populações estudadas. O facto de serem números elevados reflecte concerteza a sua gravidade e dependência de cuidados diferenciados de saúde mas pode também reflectir uma má organização e suporte da parte ambulatória do sistema

---

<sup>42</sup> Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al (eds): Cancer Statistics Review, 1973 -89, Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Publication Number 92, 2789, 1992.

assistencial. Seria interessante ter este tipo de dados de outros países, para podermos compará-los.

Em relação ao estudo realizado sobre as complicações detectadas durante o internamento parece-me importante salientar a maior frequência de pneumonias e de infecções fúngicas sistémicas nos doentes falecidos no internamento. Este dado, que é difícil de valorizar inteiramente pelas razões explicadas, deveria ser confirmado por estudos prospectivos e, a confirmar-se, poderia ser um bom incentivo para a investigação de novas profilaxias e tratamentos mais eficazes. Verifica-se um maior número de bacteriémias e sepsis por bactérias gram + do que por gram -, o que está descrito na literatura para os doentes neutropénicos, após a introdução das profilaxias antibióticas. Estes dados poderiam ter sido muito mais explorados, e poderei fazê-lo em estudos posteriores mais dirigidos.

Outro dado importantíssimo é o que se obtém a partir do valor médio do número de dias de internamento por ano, devidos a doentes com leucemia aguda. Se dividirmos esse número médio pelo número de dias de um ano, obtemos o número de camas necessárias, em média, para tratar este tipo de doentes. Este número é ligeiramente sub-estimado pois pressupõe uma taxa de ocupação de 100%, situação que nem sempre é possível, pelas irregularidades de afluxo dos doentes e pela gestão localizada das camas. Fazendo estas contas obtemos uma necessidade mínima de 92 camas para todo o País, 31 camas para a Região Norte e 16 camas para o Hospital de S. João dedicadas exclusivamente aos doentes com leucemia aguda.

Outro dado interessante deste estudo, relacionado com a gestão de recursos de saúde, é comparar os gastos do tratamento dos doentes com e sem recurso ao transplante de medula óssea. Utilizando como base o conteúdo da tabela 43- “Gastos por internamentos por LA” é possível, com algum grau de aproximação, atingir este objectivo.

Ao fazer este cálculo deve ser lembrado que os doentes tratados com transplante fizeram antes quimioterapia convencional, até entrar em remissão completa, e que o custo atribuído ao transplante pode estar nivelado por cima, pelo mais dispendioso, que é concerteza o alo-transplante com medula óssea. A média dos doentes tratados com quimioterapia convencional é de 4.524.423\$00 e o dos tratados com transplante é de

13.264.200\$00, valor que corresponde ao custo atribuído pelos GDHs de 1996 em diante.

Esta diferença poder-se-á esbater se os custos de transplante forem diferenciados em auto e alo e com o uso de medula óssea colhida no bloco ou a células hematopoiéticas periféricas.

Muitos outros comentários e críticas se podem fazer a todos os resultados obtidos, que foram muitos e que ainda poderiam ter sido mais.

Como clínico, este estudo serviu-me para conhecer melhor a população dos doentes que diariamente trato, e abriu-me horizontes para orientar estudos posteriores, mais dirigidos na investigação de factores de risco e de prognóstico e de eficácia de condições de tratamento.

## **F. CONCLUSÕES**

1. Os registos dos Grupos de Diagnóstico Médico Homógeneo são registos clínicos de base hospitalar que permitem detectar e caracterizar de uma forma satisfatoriamente completa a população nacional e regional de doentes com leucemia aguda em tratamento, com doença activa.
2. A partir deste registo hospitalar é possível retirar dados importantes também do ponto de vista clínico e assistencial, que podem permitir uma melhor gestão dos recursos existentes, um controlo de qualidade dos serviços prestados, a eventual identificação de factores de prognóstico relevantes no período de internamento dos doentes agudos.
3. Estes registos são mais completos e permitem detectar mais casos do que os Registos Oncológicos Regionais, nos seus moldes actuais, em relação à patologia em estudo neste trabalho.
4. Em relação à incidência, parece haver uma relativa estabilidade dos valores ao longo dos últimos 7 anos, tanto no estudo por grupos etários como no estudo por tipo de leucemias agudas. Verifica-se uma menor incidência de leucemias agudas na região Norte quando comparada com a de todo o País. Esta diferença, que é ligeira, mantém-se no estudo por grupos etários e tipos de leucemia, pelo que não parece dever-se a uma estrutura etária diferente.
5. Verifica-se um tempo de internamento médio por doente e por internamento com algumas flutuações mas relativamente semelhante para os doentes internados em hospitais da Zona Norte e para todo o País. Esta semelhança verifica-se não só em relação à média de dias de internamento por cada episódio de internamento mas também ao número médio de internamentos por doente. Os valores são no geral elevados o que reflecte a gravidade da doença e a sua dependência dos cuidados diferenciados hospitalares mas pode também estar relacionado com o mau funcionamento do sistema assistencial ambulatorio.
6. Os doentes com leucemia aguda em Portugal e na Região Norte consomem uma quantidade importante de recursos hospitalares, proporcionalmente ao seu número.
7. No estudo das principais complicações registadas durante o internamento, parece haver uma associação importante entre as infecções fúngicas sistémicas e as

pneumonias com a mortalidade. Verifica-se também o maior número de sepsis e bacteriémias por bactérias gram positivas, descrita na literatura, desde que se iniciaram as profilaxias sistemáticas mais eficazes para as gram negativas, mas sem relação evidente com a mortalidade. Partindo destes dados, seria interessante confirmá-los através de estudos prospectivos e, caso se confirmassem, desenvolver medidas mais eficazes de profilaxia e tratamento das infecções fúngicas sistémicas e das pneumonias.

8. No tratamento das leucemias agudas na Região Norte de Portugal e no País no seu conjunto, recorre-se poucas vezes ao auto ou alo transplante de medula óssea, sendo esta modalidade terapêutica usada numa percentagem de casos bastante menor do que a que seria esperada e da que se regista nos grandes estudos europeus promovidos pela EORTC. Seria útil criar as condições para que se pudesse recorrer a esta modalidade terapêutica sempre que indicado, já que está provado aumentar a sobrevivência deste tipo de doença, apesar de, pelos dados disponíveis em termos de custos de GDHs, parecer ser mais dispendioso.
9. As características demográficas da população estudada é sobreponível aos trabalhos publicados noutros países, no que diz respeito à distribuição dos dois grandes tipos de leucemia aguda estudados, à sua distribuição por faixas etárias, sexo, médias de idade.
10. Não foi possível calcular, com um grau de aproximação razoável, as prevalências e mortalidades específicas e, portanto, as padronizadas. Esta dificuldade deveu-se ao tipo de registo, realizado com base em internamentos hospitalares, sem registos das consultas do ambulatório. As curvas de probabilidade cumulativa de mortalidade hospitalar fornecem uma boa estimativa da mortalidade real, com base nos dados dos registos dos GDHs. Esta estimativa parece aproximar-se dos valores publicados na literatura em relação à sobrevivência, no seu global e por tipos de leucemia, faixas etárias e sexo, sem entrar em linha de conta com outros factores.

## **G. RESUMO**

As leucemias agudas são um tipo de patologia oncológica que exige um tratamento agressivo e atempado, condições de tratamento muito específicas, com recurso habitual a longos internamentos hospitalares em que os recursos humanos e materiais são dispendiosos e escassos.

O conhecimento do seu número e evolução é importante não só para prever o seu afluxo às unidades de saúde e dotá-las dos meios suficientes mas também para estudar a sua evolução, identificar factores de risco, avaliar métodos de tratamento e a sua eficácia relativa e saber qual a sua sobrevivência nas nas condições de tratamento actualmente existentes.

Os dados existentes e publicados sobre a incidência, prevalência, mortalidade e características demográficas desta população de doentes são escassos em Portugal e, porventura, os mais deficientes de entre toda a patologia oncológica, dado o seu carácter agudo e o seu diagnóstico eminentemente citológico.

Neste trabalho fazemos uma revisão sobre os dados internacionais conhecidos sobre as características epidemiológicas das leucemias agudas e revemos alguns estudos que ilustram a importância dos conhecimentos epidemiológicos no estudo dos factores de risco desta patologia.

Revemos seguidamente os dados publicados em Portugal sobre a epidemiologia da leucemia aguda no nosso país e os vários tipos de registos existentes e disponíveis, tentando avaliar a sua importância em termos de identificação o mais completa possível dos novos casos por ano, fiabilidade de registo e riqueza de conteúdo clínico.

Escolhemos, para análise o mais exaustiva possível, os registos informatizados dos Grupos de Diagnóstico Médico Homogéneo (GDH) existentes nos hospitais portugueses e concentrados no Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde

(IGIF). Sendo um registo de base hospitalar, provou ser, pelas características peculiares da patologia em estudo, o mais completo e fiável dos registos nesta matéria.

Constituímos uma base de dados com os elementos fornecidos pelo IGIF, com a pesquisa feita nos registos de todos os hospitais portugueses entre 1992 e 1998, relativa a internamentos de doentes por leucemia aguda. Nesta análise foram estudados todos os doentes e todos os internamentos com o diagnóstico de leucemia aguda, em Portugal, na Região Norte e num hospital central desta Região. A base de dados foi analisada estatisticamente com a ajuda de um programa SPSS.

Procuraram-se as principais características demográficas desta população, todos os novos doentes por ano, a sua distribuição geográfica, a mortalidade e também se estudou a taxa e características da ocupação hospitalar destes doentes.

Na Região Norte, com base nos valores populacionais conhecidos, calcularam-se as taxas de incidência, prevalência e mortalidade. São valores estimados, dadas as características dos registos mas, pelos resultados e pelas características que se expõem no capítulo dos pressupostos e métodos, próximos da realidade e satisfatoriamente rigorosos.

Estudou-se ainda a frequência do recurso a transplante de medula óssea na população da Região Norte, comparando-a com os dados internacionais publicados e conhecidos.

Termina-se concluindo com uma exposição das dificuldades e limitações encontradas, com o destaque e comentários aos principais resultados obtidos e com a sugestão de algumas melhorias possíveis e desejáveis no registo e análise de este tipo de dados em relação às leucemias agudas.

## H. SUMMARY

Acute leukaemia are a kind of oncology pathology which demands a timely and aggressive treatment with the recourse of long and frequent admissions to hospital where the human and material resources are usually complex and of difficult availability.

It is of vital importance to know as exactly as possible the number of such cases and their evolution not only in order to preview their inflow into the health units and to provide them with the necessary means but also in order to study their evolution, to identify risk factors, to adopt the adequate methods of treatment and to evaluate their relative efficacy, as well as to know their survival rate in the treatment conditions at our disposal at the moment.

The figures until now published about the incidence, the prevalence, the mortality and demographic characteristics of this population of patients are scanty in Portugal and most certainly the most insufficient of all oncology pathology, given that we are dealing with an acute disease whose diagnosis is mainly cytological.

This work is a review of the international recognised figures about the epidemiological characteristics of acute leukaemia. In it we have examined some relevant studies that illustrate the importance of epidemiological knowledge in the study of the risk factors of this pathology.

We have also reviewed the figures published in Portugal on the epidemiology of acute leukaemia in our country and the several types of existent available registers, trying to evaluate their importance in relation to the identification, as complete as possible, of new cases per year, liability of register and abundance of clinical contents.

We have chosen, to be analysed as thoroughly as possible, the computer dates of the registers from Diagnosis Related Group (DRGs), existent in Portuguese Hospitals and concentrated in the Informatic and Financial Administration Institute of Health (IGIF). Being as it is a hospital based register, it has proved to be, owing to the particular characteristics of the pathology in study, the most complete and trustworthy of all registers on this matter.

We have made a data base with information provided by IGIF, with the research done in the registers of all the Portuguese Hospitals between 1992 and 1998, relating

to admissions to hospital whose diagnosis was acute leukaemia in Portugal, in the Northern Region and in a Central Hospital in this area. This data base was statistically analysed with the help of a SPSS programme.

We have searched the principal demographic characteristics of this population, all the new patients per year, their geographical distribution and mortality rate. We have also studied these patient's rate of admission to hospital and its characteristics.

In the Northern Region, the incidence, prevalence and mortality rates were calculated, based on the commonly recognised population values. These are estimated values, according to the characteristics of the registers but, by the results and by the characteristics that are referred in the chapter of assumptions and methods, they are very close to reality and satisfactorily rigorous.

We have also studied how frequent it is the recourse to blood marrow transplantation in the population in study, comparing it with the international figures, already known and published.

Finally we refer the difficulties and limitations encountered, commenting on the principal results obtained and suggesting some possible and desirable improvements in the register and analysis of this type of information about acute leukaemia.

## AGRADECIMENTOS

**Ao Dr. José Alberto da Silva Freitas**, Matemático do Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina do Porto, autor de uma tese de mestrado sobre mecanismos de exploração das bases de dados de Grupos de Diagnósticos Homogéneos, pela indispensável ajuda na elaboração e organização da base de dados, sem a qual este trabalho não seria possível.

**À Dr.<sup>a</sup>. Noémia de Fátima Salgado Afonso**, Médica do Serviço de Clínica Oncológica V do Instituto Português de Oncologia, pela ajuda na análise estatística dos dados e a preciosa orientação epidemiológica.

**Ao Professor Doutor João Amado**, do Laboratório de Saúde Comunitária do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, orientador da tese, que, desde o início acreditou e me apoiou na realização deste trabalho, ao longo dos seus altos e baixos.

**Ao Professor Doutor José Eduardo Guimarães**, orientador da tese, por todo o trabalho realizado em conjunto no tratamento dos doentes que foram o *material* deste trabalho e pela sua orientação e melhor compreensão do tema.

**Ao Professor Doutor Fernando Oliveira Torres e a todos os meus Professores** da parte escolar do Curso de Mestrado, pelos horizontes novos que me rasgaram no campo da Oncologia.

**Ao Professor Doutor Altamiro da Costa Pereira**, Director do Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina do Porto, pela disponibilidade que sempre mostrou e pelas facilidades que me concedeu tão amavelmente.

**À Dr.<sup>a</sup>. Maria do Céu Valente**, funcionária do IGIF, pela prestimosa e preciosa ajuda na colheita de dados.

**Ao Dr. Óscar Candeias**, Chefe de Serviço de Medicina Interna do Hospital de S. João, pelo trabalho em conjunto e pelos incentivos que me deu para a realização deste trabalho.

**Ao Dr. Guimarães dos Santos**, Director do Departamento de Oncologia Cirúrgica I do Instituto Português de Oncologia, grande dinamizador e coordenador deste Mestrado, pelos incentivos e facilidades que me concedeu.

**Ao Dr. Fernando Lopes** e todo o pessoal do Serviço de Informática do Hospital de S. João, pela sua disponibilidade.

**À Dr<sup>a</sup> Ana Moreira** e a todo o pessoal do Gabinete do Roreno, pela sua disponibilidade.

**Ao Dr. Pedro Pimentel**, Director de Serviço e **Dr. Fernando Campilho**, médicos da Unidade de Transplantes da Medula Óssea do Instituto Português de Oncologia do Porto, pela orientação dada nas suas áreas.

**Aos meus colaboradores mais directos** do Serviço de Medicina 2 do Hospital de S. João, pelo apoio que sempre me deram no tratamento dos doentes neutropénicos que são assitados neste Serviço, pela nossa equipa médica.