



Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade da Beira Interior



CANCRO DO PULMÃO:

Grupos etários extremos – Que diferenças?

Estudo comparativo de variáveis clínicas, epidemiológicas e sócio-demográficas em grupos etários extremos, com seguimento na Unidade de Oncologia do Hospital Sousa Martins no período de 1 de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2008.

Dissertação de Mestrado

Mariana Marinho Moreira

Orientadora: Dr.^a Maria Filomena Luís

Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina

Covilhã, Junho de 2009

Aos meus pais, o meu sol e a minha lua

*Adoramos a perfeição, porque não a podemos ter; repugná-la-íamos, se a tivéssemos.
O perfeito é desumano, porque o humano é imperfeito.*

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a várias pessoas que me influenciaram e ajudaram neste árduo, mas compensador, percurso académico e pessoal e na realização do presente trabalho.

Gostaria de expressar todo o meu reconhecimento à minha orientadora, Dra. Maria Filomena Luís, por me ter aberto as portas de um novo mundo: o mundo da investigação científica feita com rigor.

Aos meus pais e irmão, por todo o amor e carinho, por serem o meu exemplo e os pilares da minha vida, por estarem sempre disponíveis para mim e por serem o meu porto seguro.

Aos meus verdadeiros amigos, que me acompanharam nestes 6 anos de descobertas.

A todos os que cruzaram o meu caminho e com os quais, de forma directa ou indirecta, pude aprender algo mais, que me permitiu moldar o meu carácter e a minha forma de estar na vida.

A Deus, por ser a minha força inspiradora e motriz.

RESUMO

O aumento da incidência de Cancro do pulmão (0,5% ao ano) ^{2,5} ocorre, em paralelo, com o aumento do consumo de tabaco, ^{2-4,17} embora o envelhecimento cada vez maior da população também seja um factor importante. ¹

Existem aspectos particulares dos pacientes jovens com CP que diferem dos idosos: incidência aumentada nas mulheres, incidência aumentada de adenocarcinomas e pior prognóstico. ²¹

Num artigo recente de Sarah Payne, «Smoke like a man, die like a man?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer», esta considera que a especificidade inerente ao sexo feminino advém de factores ligados ao sexo (diferenças biológicas condicionadas pelas variações hormonais) e de factores ligados ao género, ou seja, padrões de comportamento condicionados pela sociedade e cultura envolventes. ¹⁵

Objectivo geral:

- Investigar o efeito da idade em variáveis clínicas e sócio -demográficas em dois grupos etários de doentes definidos como extremos numa amostra de doentes com CP seguidos na Unidade Oncológica do Hospital Sousa Martins, no período de 1 de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2008 com idade ≤ 55 anos e ≥ 75 , fazendo o enquadramento na população local e nos seus hábitos de vida.

Material e métodos:

Estudo retrospectivo dos processos dos utentes seleccionados segundo critérios de inclusão e exclusão em dois grupos: Jovens (idade ≤ 55 anos - GJ) e Idosos (idade ≥ 75 anos - GI).

Resultados:

No período considerado foram seguidos 135 doentes com o diagnóstico de cancro do pulmão dos quais 24,4% (33) do sexo feminino e 75,5% (102) do sexo masculino.

O grupo jovem e o grupo de idosos estudados representam respectivamente 6,7% e 30,4% do global de doentes com seguimento no período considerado.

Verificou-se um predomínio de doentes do sexo masculino no grupo de idosos, enquanto que o grupo de jovens foi integralmente constituído apenas pelo sexo masculino.

O tabaco foi um factor de risco evidenciado no grupo de jovens 77,7% e em 66,7% do grupo de idosos. Registou-se uma carga tabágica elevada nos dois grupos 36,4 UMA e 26,8 UMA respectivamente no GI e GJ. Não se identificaram hábitos tabágicos no sexo feminino.

Predominaram os carcinomas de não pequenas células em ambos os grupos sendo a variante epidermóide mais frequente nos homens do grupo de idosos. Nas mulheres o tipo de neoplasia mais frequente foi o adenocarcinoma que esteve presente em 100% dos casos. O carcinoma de células pequenas ocorreu em 11,1% no GJ e 12,1% no grupo de idosos.

Em ambos os grupos, géneros e tipos histológicos predominaram os estádios avançados não passíveis de terapêuticas potencialmente curativas.

Verificou-se uma demora média de diagnóstico superior no grupo de adultos jovens ($7\pm 5,84$ meses) comparativamente ao grupo de idosos ($4\pm 2,87$ meses). Dentro do grupo dos idosos a demora média de diagnóstico foi menor no sexo feminino.

Em termos de sobrevida esta foi superior no grupo de idosos ($11,7\pm 9,56$ meses) do que no grupo jovem ($10,9\pm 9,56$ meses). Dentro do grupo de idosos as mulheres apresentaram melhor sobrevida: ($12,2\pm 8,53$ meses versus $11,5\pm 10,09$ meses nos homens do mesmo grupo)

Conclusão:

- A idade é um factor de risco bem documentado de cancro do pulmão, considerando diferença significativa na representatividade de elementos em grupos extremos. O grupo jovem e o grupo de idosos estudados representam respectivamente 6,7% e 30,4% do global de doentes com seguimento no período considerado.
- No nosso estudo encontraram-se diferenças acentuadas nas variáveis analisadas em relação aos dois grupos (jovens versus idosos) já bem documentados na literatura. Não se verificou significado estatístico para a maioria das variáveis o que se deve ao reduzido número de elementos da amostra sobretudo do grupo jovem.
- A caracterização da amostra e os achados nos dois grupos distanciados por duas décadas permitiu conhecer algumas particularidades da população da região que podem justificar a não concordância com alguns dados da literatura, devido a factores ligados ao género, que determinam padrões de comportamento

condicionados pela sociedade e cultura envolvente de uma população envelhecida diferente de populações de predomínio urbano.

- A investigação em pequenas unidades regionais reveste-se de interesse não pelo significado estatístico de variáveis, que geralmente são bem evidentes nos grandes estudos da literatura, mas pelo conhecimento de amostras com características inerentes a uma região, determinadas por padrões de comportamento condicionados pela sociedade e cultura envolventes. Este conhecimento é fundamental na compreensão da nossa realidade comparada com achados por vezes discrepantes da literatura, sobretudo em doenças onde a predisposição genética interaja como ambiente como no cancro do pulmão.

Palavras-chave: cancro de pulmão, idade, sexo, demora no diagnóstico, estadiamento, sobrevida, mortalidade, tabagismo e tipo histológico.

ABSTRACT

The increased incidence of lung cancer (0.5% per year)^{2,5} occurs in parallel with the increase of tobacco consumption,^{2-4,7} although the increasingly aging population is also an important factor.¹

There are aspects of young patients with lung cancer that differ from the elderly: increased incidence in women, increased incidence of adenocarcinomas and worse prognosis.²¹

In a recent article by Sarah Payne, «Smoke like a man, die like a man?: A review of the relationship between gender, sex and lung cancer», the author considers that the specificity inherent in the female comes with factors related to sex (differences influenced by hormonal biological changes) and factors related to gender, or patterns of behavior conditioned by the society and the surrounding culture.¹⁵

General objective:

- To investigate the effect of aging on clinical and socio-demographic variables in two age groups of patients defined as extreme in a sample of patients with lung cancer followed by the Oncology Unit of Hospital Sousa Martins, a period from 1 January 2003 to 31 December 2008 aged ≤ 55 years and ≥ 75 , taking into consideration the local population and their living habits.

Material and methods:

A retrospective study of patients clinical charts, selected according to criteria of inclusion and exclusion in two groups: young (age ≤ 55 years - GJ) and elderly (age ≥ 75 years - GI).

Results:

In the period considered 135 patients were followed with the diagnosis of lung cancer of which, 24.4% (33) were female and 75.5% (102) male.

The young and the elderly group studied represent respectively, 6.7% and 30.4% of the overall patients in the follow-up period considered.

There was a predominance of male patients in the elderly group, while the younger was only constituted by males.

Tobacco was an evident risk factor in the younger group 77.7% and in 66.7% of the elderly group. There was a high smoking load in both GI and GJ, 36.4 UMA and 26.8 UMA respectively. No smoking habits were identified in females. The non-small cell carcinomas were more prevalent in both groups, being the epidermoid variant most common in the men of the elderly group. In women the most common type of malignancy was adenocarcinoma that was present in 100% of cases. The small cell carcinoma occurred in 11.1% of the GJ and 12.1% of the GI.

In both groups, gender and histological types were more predominate in the advanced stages of non-potentially curative therapies.

There was an average delay of diagnosis higher in the group of young adults (7 ± 5.84 months) compared to the elderly group (4 ± 2.87 months). Within the group of the elderly the average delay of diagnosis was lower in females.

In terms of survival, it was higher in the elderly group (11.7 ± 9.56 months) than in the young group (10.9 ± 9.56 months). Within the elderly group the women showed better survival: (12.2 ± 8.53 months versus 11.5 ± 10.09 months in males of the same group).

Conclusion:

- Age is a well documented risk factor for lung cancer, considering differences in representation of elements in extreme groups. The group of elderly couple and the group studied represent respectively 6.7% and 30.4% of overall patients with follow-up period considered.
- In our study we found marked differences in the variables analyzed in the two groups (young versus elderly) already well documented in the literature. There was no statistical significance for most variables; this is due to the reduced numbers of elements in the sample, mainly in the young group.
- The characterization of the sample and the findings in the two groups (apart by two decades) helped to identify some particularities of the region's population that can justify the disagreement with some data in the literature, due to factors related to gender, that determine patterns of behavior conditioned by society and culture involved in an aging population, different to predominantly urban populations.
- Research on small regional units is of interest, not for the statistical significance of variables, which in the literature are evident in larger studies, but for the knowledge of samples with characteristics of a region, determined by patterns of behavior conditioned by society, culture and surroundings. This knowledge is fundamental to our understanding of reality compared with sometimes divergent findings in the literature, especially in the diseases where genetic predisposition interacts with the environment such as lung cancer.

Keywords: lung cancer, age, sex, delay in diagnosis, staging, survival, mortality, smoking and histological type.

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
CP	Cancro do pulmão
INS	Inquérito Nacional de Saúde
GJ	Grupo adulto jovem
GI	Grupo idosos
CPNPC	Carcinoma do pulmão de não pequenas células
CPPC	Carcinoma de pulmão de pequenas células

Quadro 1 – Lista de abreviaturas e respectivo significado

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Lista dos dez principais tipos de cancro - novos casos estimados e mortes estimadas por cancro - EU, 2008.....	8
--	---

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Lista de abreviaturas e respectivo significado.....	xiii
Quadro 2 – Quadro-resumo das variáveis utilizadas neste estudo e sua operacionalização.....	24

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Estatísticas descritivas das características sócio-demográficas, clínicas e epidemiológicas dos doentes da amostra.....	33
Tabela 2 – Relação entre tipo histológico e estadiamento segundo os grupos etários.....	34
Tabela 3 – Relação entre género e tipo histológico.....	35
Tabela 4 – Relação entre género e carga tabágica.....	36
Tabela 5 – Relação entre tipo histológico e estadiamento para o grupo dos jovens.....	37
Tabela 6 – Relação entre tipo histológico e estadiamento para o grupo dos idosos.....	38
Tabela 7 – Relação entre carga tabágica e estadiamento.....	40

Tabela 8 – Relação entre estadiamento e demora no diagnóstico.....40

Tabela 9 – Correlação entre as variáveis carga tabágica, demora no diagnóstico e
sobrevivida segundo os grupos etários.....43

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	x
Lista de abreviaturas.....	xiv
Índice de figuras.....	xv
Índice de quadros.....	xv
Índice de tabelas.....	xv

Capítulo 1 – Introdução

1.1. Introdução.....	2
1.2. Objectivos.....	5

Capítulo 2 – Contextualização do tema

2.1. Perspectiva geral do cancro do pulmão no mundo e em Portugal.....	7
2.2. Idade.....	9
2.3. Diferenças entre géneros.....	10
2.4. Factores de risco.....	11
2.5. Diagnóstico.....	14
2.6. Tipos histológicos.....	14
2.7. Estadiamento.....	16
2.8. Mortalidade.....	18

2.9. Sobrevida.....	18
2.10. Perspectivas futuras.....	19

Capítulo 3 – Materiais e Métodos

3.1. Domínio da investigação e hipótese inicial.....	23
3.2. Tipo de estudo.....	23
3.3. Variáveis e sua operacionalização.....	24
3.4. Amostra.....	25
3.5. Instrumentos.....	26
3.6. Procedimentos.....	27
3.7. Estatística.....	27

Capítulo 4 – Resultados

4.1. Caracterização da amostra.....	31
4.1.1. Análise descritiva das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos doentes	31
4.1.2. Análise bivariada das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos doentes.....	35
4.1.2.1. Características dos doentes com neoplasia do pulmão segundo o género.....	35
4.1.2.2. Características dos doentes com neoplasia do pulmão segundo o tipo histológico.....	37
4.1.2.3. Características dos doentes com neoplasia do pulmão segundo o estadiamento.....	39

4.2. Influência da idade nas características clínicas e epidemiológicas dos doentes.....	41
Capítulo 5 – Discussão dos Resultados.....	45
Capítulo 6 – Conclusões.....	56
Bibliografia.....	59
Anexos.....	66

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A nível mundial, o cancro de pulmão é responsável por mais de um milhão de novos casos por ano, ^{1-4,7} sendo, de todos os tumores malignos, aquele cuja incidência não pára de aumentar, independentemente da raça, condições sócio-económicas ou geográficas. ⁷ O aumento da sua incidência (0,5% ao ano) ^{1,5} ocorre, em paralelo, com o aumento do consumo de tabaco, ^{1-4,7} embora o envelhecimento cada vez maior da população também seja um factor importante. ⁷

É uma doença incomum nos jovens, mas apesar disso, cerca de 5-10% dos pacientes diagnosticados têm idade inferior a 50 anos. ²¹⁻²³ Nos homens há um predomínio da sexta década e nas mulheres na sétima década. ¹

Existem aspectos particulares dos pacientes jovens com CP que diferem dos idosos: incidência aumentada nas mulheres, incidência aumentada de adenocarcinomas e pior prognóstico. ²¹

Segundo um estudo europeu, os hábitos tabágicos são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de CP nos homens e 60% dos casos nas mulheres. ¹⁵ Esta intensa associação entre CP e tabagismo é demonstrada desde 1950 por diversos estudos. ¹⁷ O risco de desenvolver CP está associado a diferentes características, apresentando uma forte relação com a duração do tabagismo ^{1,11,26,32} e, em menor proporção, com a quantidade de tabaco fumada por dia, ^{1,7,11,15,26,32} tipo de tabaco e padrões de inalação.

Apesar da maioria dos pacientes ser sintomático, o diagnóstico continua a ser feito em fase tardia da doença, ^{13,19,25} sendo apenas 20% dos pacientes diagnosticados em fases iniciais. ¹⁷

Vários estudos revelam uma incidência de adenocarcinoma superior nos pacientes jovens, enquanto que o carcinoma epidermóide predomina nos idosos.^{20,22-24}

Duffie et al²⁴ relataram que homens e mulheres desenvolvem diferentes subtipos de CP (mulheres têm mais adenocarcinomas) e que as pacientes do sexo feminino parecem desenvolver adenocarcinoma numa idade mais precoce e com menor exposição ao tabagismo.

Num estudo comparativo entre jovens e idosos, Gadgeel et al²² concluíram que a distribuição dos estádios foi diferente, com 4,8% dos pacientes jovens em estágio I ou II, comparativamente com 19,7% dos idosos. Kurt et al,²⁰ obtiveram que a maioria dos pacientes com CPNPC, em ambos os grupos foi diagnosticada com doença avançada (69% nos jovens e 83% nos idosos).

Verifica-se que os pacientes jovens apresentam estágio mais avançado de doença,^{22,23} situação que se pode ficar a dever a um nível inferior de suspeição que leva ao atraso no diagnóstico. No entanto Kuo et al²⁴ não obtiveram diferenças na severidade inicial da apresentação da doença entre jovens e idosos.

Há vários estudos que se debruçam sobre a sobrevida em paciente com CP, por vezes com resultados contraditórios. A maioria dos estudos sugere que pacientes jovens com cancro do pulmão (CP) apresentam doença mais avançada ao diagnóstico, mais agressiva e com pior prognóstico, o que leva a uma sobrevida inferior, quando comparado com os idosos.

Outros dados da literatura, sugerem que a taxa de sobrevida está relacionada com a idade do paciente, mas também com a biologia do cancro, tipo histológico e estágio.¹²

O presente trabalho visa o estudo de uma amostra de doentes com diagnóstico de cancro do pulmão com seguimento na Unidade Oncológica do Hospital Sousa Martins no período de 1 de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2008 subdivididos em 2 grupos etários definidos como extremos. Procede-se á caracterização da amostra, e comparação de resultados com os descritos na literatura e ao estudo comparativo entre os dois grupos e interpretação de resultados com enquadramento demográfico na região.

OBJECTIVOS

Objectivo geral:

1. Investigar o efeito da idade em variáveis clínicas e sócio-demográficas em dois grupos etários de doentes definidos como extremos numa amostra de doentes com CP seguidos na Unidade Oncológica do Hospital Sousa Martins, no período de 1 de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2008 com idade ≤ 55 anos e ≥ 75 , fazendo o enquadramento na população local e nos seus hábitos de vida.

Objectivos específicos:

1. Comparar os resultados obtidos nos dois grupos com os dados da literatura.
2. Caracterizar os parâmetros quanto a desvios da normalidade.
3. Caracterizar quais as alterações predominantes nas variáveis estudadas na nossa amostra.
4. Tentar inferir sobre a influência da idade nas variáveis estudadas nos dois grupos partindo do estudo comparativo dos dois grupos.

**CAPÍTULO 2 – CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA DO
TEMA**

CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA DO TEMA

2.1 Perspectiva geral do cancro do pulmão no mundo e em Portugal

O CP, considerado uma doença rara no princípio do século XX, tem alcançado proporções alarmantes em todo o mundo, sendo considerado um problema de saúde pública a nível mundial, que não deve ser negligenciado. ⁴⁻⁷

A nível mundial, o cancro de pulmão é responsável por mais de um milhão de novos casos por ano, ^{2-4,7} sendo, de todos os tumores malignos, aquele cuja incidência não pára de aumentar, independentemente da raça, condições sócio-económicas ou geográficas. ⁷ O aumento da sua incidência (0,5% ao ano) ^{2,5} ocorre, em paralelo, com o aumento do consumo de tabaco, ^{2-4,7} embora o envelhecimento cada vez maior da população também seja um factor importante. ⁷

A incidência de CP corresponde a 13% dos novos casos de cancro. ^{3,8} Vários estudos, ^{6,12-15} revelam que o CP se apresenta como a segunda neoplasia maligna mais comum, após o cancro da próstata e mama para homens e mulheres, respectivamente. Como se verifica pela figura 1, nos EUA, o CP ocupa a segunda posição na lista de novos casos de cancro, para ambos os sexos e quando analisado o número de mortes estimadas por cancro, este representa a principal causa de morte em homens e mulheres.

De realçar ainda que o número total de mortes atribuídas aos dois outros tipos de cancro mais comuns (próstata e colo-rectal no homem e mama e colo-rectal na mulher) não ultrapassa o número de mortes atribuídas ao CP.

Cancro do pulmão: Grupos etários extremos – Que diferenças?

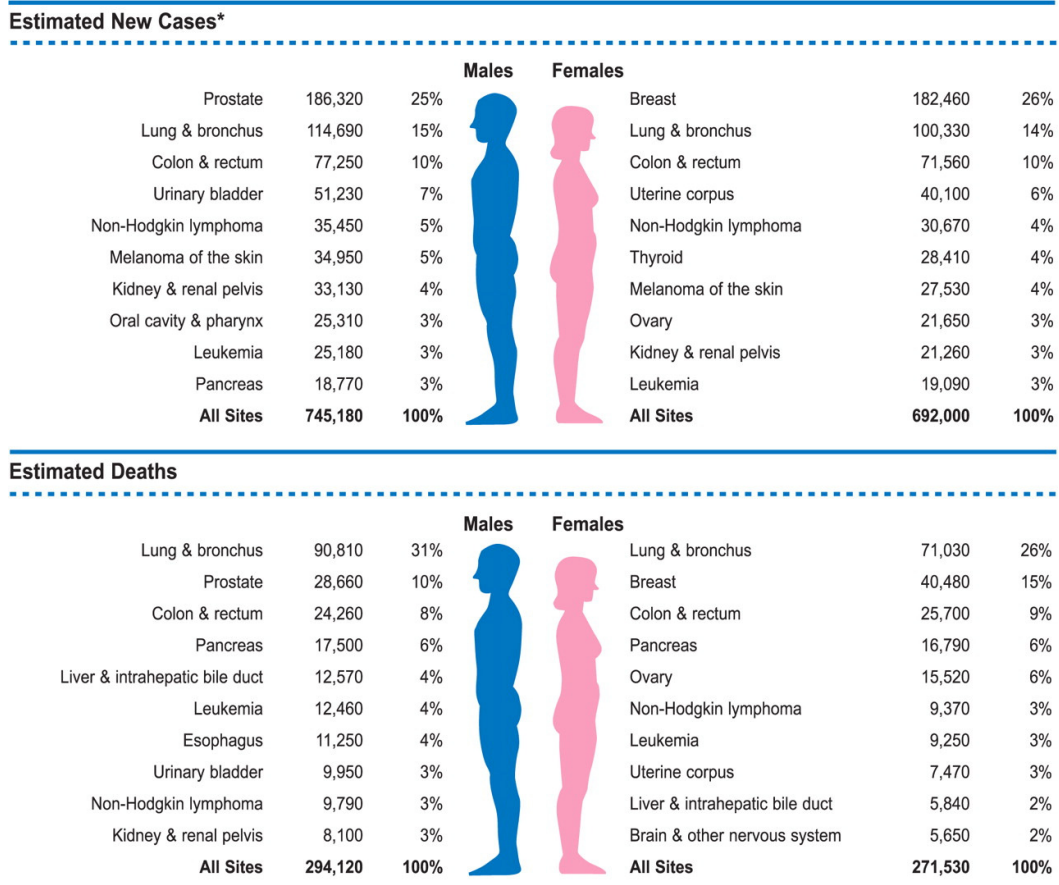


Figura 1 - Lista dos dez principais tipos de cancro - novos casos estimados e mortes estimadas por cancro - EU, 2008

Fonte: Cancer Statistics.CA Cancer J Clin.2008; 58:71-96²⁰

Relativamente à diferença entre género, verifica-se que a incidência de CP tem vindo a diminuir nos homens e a aumentar nas mulheres.¹⁵⁻¹⁷ Nos últimos 30 anos, esse aumento tem sido de cerca de quatro vezes e estima-se que não atinja um *plateau* até 2010,¹⁸ embora haja um estudo⁶ que refira que esse *plateau* no sexo feminino já tenha sido atingido. Estas diferenças entre género estão fortemente associadas ao padrão de hábitos tabágicos,^{6,15} sendo que, nos homens, verifica-se uma redução do tabagismo nos últimos 50 anos, enquanto que nas mulheres o tabagismo tem vindo a aumentar, com um pico de consumo que ocorre cerca de 20 anos após o pico dos homens.⁶

Em Portugal, a neoplasia do pulmão é uma das mais frequentes,¹⁹ ocupando o quarto lugar em incidência, atrás da mama feminina, próstata e cólon.² Estima-se que, no nosso país, a incidência seja de 34/100000^{13,19} com 28/100000 novos casos para o homem e 6/100000 para a mulher.^{5,13}

2.2 Idade

O CP é uma doença predominante da meia-idade e idosos.²⁰ A sua incidência atinge o auge entre a 6ª e 8ª décadas de vida,^{21,24} embora também esteja relatado que a faixa etária de incidência máxima seja entre a 6ª e 7ª décadas de vida^{2,22} (entre os 55 e 65 anos).¹ É uma doença incomum nos jovens, mas apesar disso, cerca de 5-10% dos pacientes diagnosticados têm idade inferior a 50 anos.²¹⁻²³ Nos homens há um predomínio da sexta década e nas mulheres na sétima década.²

A idade é um factor de risco importante na maioria dos cancros.²⁰ Vários estudos se debruçam sobre este factor epidemiológico. Minami et al²¹ num estudo com 1208 pacientes (110 pacientes com idade inferior a 50 anos e 1098 com idade superior ou igual a 50 anos) relatou que a idade média dos jovens foi de 44,3±0,47 anos e nos idosos foi de 65,3±0,23 anos. Gadgeel et al²² num estudo com 1012 pacientes (126 com idade inferior a 50 anos – 12,5% dos pacientes) verificaram que a idade média dos jovens foi de 44 anos (21-49 anos) e dos idosos foi de 65 anos (50-88 anos). Num estudo retrospectivo de 6048 pacientes, Kuo et al²⁴ verificaram que 2,1% tinham idade inferior a 40 anos e 3,0% tinham idade superior a 80 anos, estando a maioria dos pacientes (94,5%) com idades compreendidas entre os 40 e 80 anos na altura do diagnóstico. Parente et al¹⁹ descreveram que num estudo efectuado em Portugal durante 3 anos (2000/2002), pela Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia em 22 hospitais, de um total de 4396 doentes

com CP, 81,8% se referem ao sexo masculino e 18,2% ao sexo feminino, com uma média etária de $64,49 \pm 11,28$ anos. Para todos os tipos histológicos, a percentagem de doentes com idade superior a 60 anos ultrapassou os 50%.¹⁹

Devido à melhoria das condições de vida e das descobertas terapêuticas, a esperança média de vida está a aumentar,²⁵ havendo assim um envelhecimento progressivo da população^{12,25,26} e, desta forma, aumento da prevalência de CP nos idosos.²⁵ Desta forma, é fundamental focalizar nos estudos deste segmento da população.²⁷

Existem aspectos particulares dos pacientes jovens com CP que diferem dos idosos: incidência aumentada nas mulheres, incidência aumentada de adenocarcinomas e pior prognóstico.²¹

2.3 Diferenças entre géneros

Diferentes estudos apresentam ratios homem:mulher diferentes, embora todos eles descrevam uma maior frequência no sexo masculino. Alguns estudos^{16,22} relataram uma maior relação no ratio homem:mulher nos jovens enquanto que noutros^{20,23,24} o ratio era superior para os idosos. Gadgeel et al²² descreveram que a razão entre homens e mulheres foi de 1,9:1 e 1,4:1 nos jovens e idosos, respectivamente. Funakoshi et al²³ obtiveram um ratio de 1,99 nos jovens e 2,89 nos idosos e Kuo et al²⁴ obtiveram um ratio de 0,89 e 6,66 para jovens e idosos, respectivamente. Estas diferenças entre mulheres e homens podem dever-se ao facto de haver um aumento da mortalidade entre as primeiras e uma diminuição da mesma nos homens.¹⁸ Apesar de todos estes estudos, independentemente dos pacientes serem jovens ou idosos, mostrarem uma maior frequência nos homens, essa relação tem-se alterado a favor das mulheres devido ao aumento da incidência de tabagismo.^{17,20}

A vasta maioria das casuísticas mostra uma incidência maior de homens do que de mulheres. Wisnivesky et al,²⁸ num estudo com 18967 pacientes idosos, carcinomas pulmonares de não pequenas células (CPNPC) nos estádios I e II observaram que 43% eram do sexo feminino e os restantes 57% eram do sexo masculino, dados que foram concordantes com Owonikoko et al.²⁹ Em Portugal, Parente et al¹⁹ relataram que 81,8% dos pacientes eram do sexo masculino, enquanto que Teixeira et al¹⁵ que 81,7% eram do sexo masculino.

Verifica-se a existência de diferenças entre género, não só a nível da incidência, mas também na apresentação clínica, tipo histológico e *outcomes*.²⁸ As mulheres apresentam-se com maior frequência de adenocarcinomas, tendem a receber o diagnóstico numa idade mais precoce e a serem diagnosticadas com doença localizada.²⁸ Estas são mais susceptíveis de desenvolverem CP do que os homens, mas têm menor probabilidade de morrerem da doença.³⁰ Essas diferenças podem estar associadas a influências hormonais.²⁸

Num artigo recente de Sarah Payne, «Smoke like a man, die like a man?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer», esta considera que a especificidade inerente ao sexo feminino advém de factores ligados ao sexo (diferenças biológicas condicionadas pelas variações hormonais) e de factores ligados ao género, ou seja, padrões de comportamento condicionados pela sociedade e cultura envolventes.¹⁵

2.4 Factores de risco

O CP permanece como a principal causa de doença prevenível²⁰ e o tabagismo (em fumadores ou ex-fumadores),^{1,18} enquanto factor etiológico major para ambos os sexos,^{1,11,13,18,26,34,35} está associado a cerca de 85-90%^{1,7-9,13,18,20,31-35} dos cancros,

embora só 20% dos fumadores é que desenvolvam cancro do pulmão.^{13,31} Segundo um estudo europeu, os hábitos tabágicos são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de CP nos homens e 60% dos casos nas mulheres.¹⁵ Esta intensa associação entre CP e tabagismo é demonstrada desde 1950 por diversos estudos.¹¹ O risco de desenvolver CP está associado a diferentes características, apresentando uma forte relação com a duração do tabagismo^{2,11,26,32} e, em menor proporção, com a quantidade de tabaco fumada por dia,^{2,7,11,15,26,32} tipo de tabaco e padrões de inalação.³² Em alguns estudos, a idade de início é indicada como um factor de risco importante, independentemente do número de cigarros e duração do tabagismo, sendo que a idade precoce indica maior risco.^{2,7,15} Noutros estudos está descrito que esse risco diminui na proporção do número de anos de cessação tabágica.²

Todos os tipos histológicos de CP devem-se ao tabagismo,^{1,18} todavia indivíduos que nunca fumaram também podem desenvolver cancro de pulmão,^{1,11,36} correspondendo esta exposição passiva a cerca de entre 15 %¹ a 40% da população.² O tabagismo passivo ou ETS (*Environmental Tobacco Smoke*) é a inalação passiva por indivíduos não-fumadores dos produtos de combustão do tabaco de fumadores activos.¹⁵ Observa-se uma forte dependência entre tabagismo e risco de morte.¹² Esse risco varia de 22^{4,13,18,31} a 33^{1,12} vezes para os fumadores, comparativamente com os não-fumadores. Embora a incidência de CP em não-fumadores não tenha variado muito nos últimos 40 anos,³¹ vários estudos, descreveram que esta susceptibilidade para CP em não-fumadores era superior nas mulheres que nos homens.^{13,31,37} Contrariamente a esta situação, há descrições de que a susceptibilidade nos não-fumadores pode ser igual em ambos os sexos.³¹ Relativamente ao tipo histológico em não-fumadores, (principalmente em mulheres jovens) o adenocarcinoma está bastante bem

documentado,¹ todavia, num estudo efectuado em Portugal entre 2000/2002 por Parente et al,¹⁹ verificou-se que a maioria dos ex-fumadores tinha carcinoma epidermóide.

Um dos primeiros estudos que ligou o tabagismo passivo ao CP foi realizado em 1981, no Japão, por Hirayama, em esposas de fumadores, o que foi comprovado posteriormente por vários outros autores, calculando-se que mulheres não fumadoras, esposas de fumadores, têm um risco de 30% maior de CP, especialmente se expostas a níveis elevados de fumo de tabaco.^{4,15} O aumento de CP nas mulheres também está associado aos padrões de tabagismo, em que a epidemia de cancro nas mulheres começou mais tarde do que nos homens, como já verificado anteriormente,^{11,20,37} havendo uma diferença de cerca de 20 anos entre eles.⁴ Estas alterações dos hábitos tabágicos podem justificar as taxas de adenocarcinoma mais elevadas no sexo feminino.¹⁵ As mulheres têm uma susceptibilidade crescente aos carcinogénios do pulmão,^{1,15,22,37} no entanto nem todos os estudos chegaram às mesmas conclusões.¹⁵ As mulheres têm um risco de CP 1,5 vezes superior aos homens com a mesma carga tabágica,^{1,15,22} embora possa variar entre 1,2 e 1,7.⁴

Em Portugal,¹⁹ apesar do aumento crescente dos hábitos tabágicos na mulher (20,9% das doentes são fumadoras ou ex-fumadoras), continua a verificar-se um aumento acentuado dos hábitos tabágicos do homem, comparativamente à mulher, situação que tem tendência a reduzir de uma forma progressiva.

Relativamente às diferenças de tabagismo entre jovens e idosos, os estudos dividem-se. Alguns,^{20,21} referem que o tabagismo foi superior nos idosos do que nos jovens, provavelmente pelos primeiros viverem mais, enquanto que outros²² não encontraram diferenças significativas entre os grupos.

Embora esteja largamente documentada a relação entre tabagismo e CP, apenas uma pequena percentagem dos fumadores é que desenvolve CP, o que sugere que a sua

causa será multifactorial. ⁴ Para além do hábito de fumar são reconhecidos como factores de risco, o tabagismo passivo, ^{4,13} a exposição ocupacional, ^{4,13,20,31} factores ambientais, ²⁰ a predisposição genética, ^{4,20,31} factores ligados ao sexo, ^{4,13} hábitos dietéticos, ^{4,12,13} doenças pulmonares crónicas, ^{4,12,31} antecedentes familiares, ^{1,4,13,31-34} estado social pobre, ¹² estados de imunossupressão, ¹³ factores hormonais (especialmente o papel dos receptores de estrogénios) ³¹ e a infecção por papiloma-vírus humano (mais associada ao carcinoma epidermóide). ^{31,32} A história familiar acompanha-se de aumento do risco de CP especialmente em mulheres não-fumadoras e do aparecimento de CP em grupos etários jovens, o que sugere um determinismo genético. ³¹

2.5 Diagnóstico

A maioria dos pacientes manifesta algum sinal ou sintoma aquando do diagnóstico, todavia 5-10% dos pacientes estão assintomáticos e o seu diagnóstico constitui um achado de uma telerradiografia do tórax de rotina ou de TC de tórax. ¹ Apesar da maioria dos pacientes ser sintomático, o diagnóstico continua a ser feito em fase tardia da doença, ^{13,19,25} sendo apenas 20% dos pacientes diagnosticados em fases iniciais, ¹⁷ o que terá fortes repercussões nos tratamentos adoptados, inviabilizando ou não a possibilidade de terapêutica curativa. No entanto, Kuo et al ²⁴ não obtiveram diferenças na severidade inicial da apresentação da doença entre jovens e idosos.

2.6 Tipos histológicos

Classicamente, dividimos o CP em dois grandes tipos: o CPNPC, com os seus três subtipos (adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de grandes células) e o

carcinoma do pulmão de pequenas células (CPPC).^{1,2,5,13,17} Os CPNPC correspondem a cerca de 80-85% das neoplasias, enquanto que os restantes 15-20% correspondem a CPPC.^{2,5,9,24-26} Os diferentes tipos histológicos têm histórias naturais e respostas diferentes ao tratamento, de modo que um diagnóstico histológico correcto é a primeira etapa para um tratamento bem sucedido.¹

Tem-se verificado que, nos últimos anos, tanto na Europa, como no resto do mundo, o adenocarcinoma tem-se tornado o subtipo histológico mais frequente para ambos os sexos e o carcinoma epidermóide tem vindo a diminuir.^{1,10-13,15-17,19,21-23,37,38} No entanto, há estudos que referem que as mulheres têm proporcionalmente mais adenocarcinomas e menos carcinomas epidermóides do que os homens.^{37,28} Relativamente ao carcinoma de células grandes, tem-se verificado uma baixa da sua incidência.¹⁷

Vários estudos revelam que a incidência de adenocarcinoma foi superior nos pacientes jovens, enquanto que o carcinoma epidermóide foi maior nos idosos.^{20,22-24} Porém, Funakoshi et al²³ num estudo retrospectivo com 4556 pacientes diagnosticados com CP primário entre 1980 e 2005, em que 305 tinham idade inferior a 50 anos, obtiveram que o adenocarcinoma era o tipo histológico mais frequente para ambos os grupos (jovens e idosos). O facto de o adenocarcinoma ser descrito como o subtipo histológico mais frequente nos jovens, juntamente com o aumento da sua incidência em não-fumadores, sugere que o seu desenvolvimento requer menos lesões genéticas cumulativas que os restante tipos histológicos.²²

A distribuição segundo Shields¹⁷ revela que a distribuição de carcinoma epidermóide era de 20 e 35%, 30 e 50% para o adenocarcinoma, entre 15 e 35% para o carcinoma de pequenas células e entre 4,5 e 15% para o carcinoma de grandes células.

Fernandes et al,³⁹ num estudo retrospectivo com 60 doentes com CPNPC ou com lesões altamente suspeitas, submetidos a cirurgia, seguidos na Consulta de Pneumologia Oncológica do Hospital de São João, de Janeiro de 1999 a Dezembro de 2003 relataram que 68,3% (n=41) dos tumores era adenocarcinoma, 23,3% (n=14) carcinoma epidermóide, 3,4% (n=2) carcinoma de grandes células, 3,3% (n=2) tumor de histologia combinada e uma lesão de fibrose sem neoplasia.

Duffie et al²⁴ relataram que homens e mulheres desenvolvem diferentes subtipos de CP (mulheres têm mais adenocarcinomas) e que as pacientes do sexo feminino parecem desenvolver adenocarcinoma numa idade mais precoce e com menor exposição ao tabagismo. Vários outros estudos^{4,13,15,20,23,28,30} revelam que o adenocarcinoma é mais frequente nas mulheres que nos homens. Para além de ser o tipo histológico mais frequente em mulheres, é também o mais frequente em pacientes jovens e em não-fumadores.^{15,21,23,24,30} A razão pela qual o adenocarcinoma é superior no sexo feminino não depende só do facto de que o risco de desenvolver adenocarcinoma seja superior na mulher, mas principalmente por o risco de desenvolver outros tipos celulares de CP, particularmente, o epidermóide e de pequenas células seja muito inferior.³⁰

Parente et al,¹⁹ num estudo efectuado em Portugal entre 2000/2002 verificaram que o adenocarcinoma, comparativamente ao carcinoma epidermóide, tem maior expressão no sexo feminino 28,3% vs 7,2 %, apresentando-se o CPNC nas mulheres apenas em 10,5% dos casos.

2.7 Estadiamento

O estadiamento do CP reveste-se de particular importância para orientação terapêutica e previsão prognóstica.^{40,42}

Desde o aparecimento da primeira edição da Classificação dos tumores malignos em 1968, várias edições apareceram, com vista a melhorar o estadiamento, tratamento e prognósticos destes doentes.

Em 1998, a IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) estabeleceu o seu Projecto de Estadiamento de Cancro do Pulmão, de modo a congregar bases de dados disponíveis a nível mundial e a perspectivar recomendações para a 7.^a edição da classificação TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) dos tumores malignos, que se previa ter sido publicada em 2007, mas que só foi este ano (2009).^{40,41}

Diferentes estudos, apresentam resultados diferentes relativos ao estadiamento de doentes com CP, pois as casuísticas nas quais se baseiam são diferentes, relativamente ao número de pacientes em que incidem, nacionalidades desses doentes e idade. No entanto, a grande maioria refere um diagnóstico em estágio tardio da doença.

Num estudo comparativo entre jovens e idosos, Gadgeel et al²² concluíram que a distribuição dos estádios foi diferente, com 4,8% dos pacientes jovens em estágio I ou II, comparativamente com 19,7% dos idosos. Kurt et al,²⁰ obtiveram que a maioria dos pacientes com CPNPC, em ambos os grupos foi diagnosticada com doença avançada (69% nos jovens e 83% nos idosos). Verifica-se que os pacientes jovens apresentam estágio mais avançado de doença,^{22,23} situação que se pode ficar a dever a um nível inferior de suspeição que leva ao atraso no diagnóstico. Novaes et al,¹⁷ descreveram que, de 240 pacientes estudados, apenas 131 (54,6%) realizaram algum tipo de tratamento para combate ao tumor. Destes, 94 (71,8%) apresentavam, ao diagnóstico, estágio III e IV, e apenas 37 (28,2%) pertenciam aos estádios I e II. Parente et al¹⁹ descreveram que a maioria dos pacientes analisados no estudo efectuado em Portugal entre 2000/2002 tinha neoplasias em estágio IIIB ou IV (76,8%).

2.8 Mortalidade

O cancro do pulmão é considerado uma verdadeira epidemia,¹³ uma vez que actualmente é a principal causa de morte por cancro em ambos os sexos.^{8,1-13,18,21,22,25,26,35,38} Mais de um milhão de mortes é descrita anualmente,^{8,29} sendo responsável por 29% das mortes por cancro (31% em homens e 29% das mulheres)¹ e matando mais pacientes que o cancro da mama, cólon e próstata combinados.^{1,36}

Apesar da mortalidade por CP ter vindo a diminuir ou a estabilizar nos homens, nas mulheres, nos últimos dez anos, esta tem aumentado,^{1,17,18} o que levou a alterações da razão entre ambos os sexos.¹⁸ Como referido anteriormente, essas diferenças estão relacionadas com os padrões de tabagismo.^{17,18,38}

2.9 Sobrevida

Há vários estudos que se debruçam sobre a sobrevida em paciente com CP, por vezes com resultados contraditórios. A maioria dos estudos sugere que pacientes jovens com CP apresentam doença mais avançada ao diagnóstico, mais agressiva e com pior prognóstico, o que leva a uma sobrevida inferior, quando comparado com os idosos.²⁰⁻²³ Noutros estudos, o prognóstico foi descrito como semelhante para *cohorts* entre jovens e idosos^{22,23} Minami et al²¹ e Kuo et al²⁴ refutam esta ideia, uma vez que nos seus estudos verificaram que o prognóstico de pacientes jovens era melhor, especialmente em estádios precoces.

O CP nas mulheres tem uma história natural diferente do sexo masculino.²⁸ Quando se analisa o prognóstico de CP relacionado com o sexo, alguns trabalhos têm

demonstrado maior risco na mulher fumadora, outros maior sobrevida na mulher e alguns não mostram diferenças entre os sexos.¹⁷ Embora exista este antagonismo entre trabalhos, os mais recentes parecem apontar para que mulheres tenham uma sobrevida maior, para todos os estádios da doença, quando comparadas com os homens.^{2,15,28,37} Wisnivesky et al²⁸ descreveram uma sobrevida de 51 meses (48-54) para as mulheres, ao passo que nos homens foi de 37 meses (35-39).

O CP continua a ser diagnosticado em estádios muito avançados e, mesmo em situações precoces, o comportamento tumoral é imprevisível.⁴³ A sobrevida média, para a maioria dos pacientes, em estádios avançados é muito baixa.¹⁷ Num estudo com paciente com adenocarcinoma (n=654), encontraram-se melhores taxas em não-fumadores (aos cinco anos: NF=23% fumadores=16%), em doentes do sexo feminino e nos estádios mais precoces da doença.³¹

Perante estes dados da literatura, podemos dizer que a taxa de sobrevida está relacionada com a idade do paciente, mas também com a biologia do cancro, tipo histológico e estádio.¹²

2.10 Perspectivas futuras

Considerando as dimensões actuais deste problema, tanto a nível de novos casos, como de mortalidade e tendo em conta que, devido ao envelhecimento da população e aos hábitos de tabagismo da população em geral (aumento do consumo nas mulheres e nos jovens, cada vez em idade mais precoce) as perspectivas sejam de aumento, torna-se imprescindível que as atenções das autoridades de saúde se virem para este flagelo – o

cancro do pulmão, e para o seu maior factor de risco, o tabagismo, uma vez que é um factor de risco corrigível.

Sem dúvida alguma que a educação e a prevenção primária são os veículos mais efectivos para combater o CP, baseando-se essencialmente na prevenção primária e secundária.¹ A prevenção deve ser encarada como uma medida de saúde pública prioritária.¹³ Os programas para deixar de fumar são bem-sucedidos em 5-20% dos voluntários; a baixa eficácia deve-se, por um lado, à dependência da nicotina, tão forte quanto a heroína,¹ e por outro, ao facto das consequências mais graves devidas ao tabaco se relacionarem com o seu consumo crónico e só surgirem mais tardiamente no ciclo de vida.

A quimioprevenção é uma abordagem experimental para reduzir o risco de CP, ainda não tendo demonstrado benefício. Dois supostos agentes para a quimioprevenção, a vitamina A e o betacaroteno,¹ parecem, no entanto, ter um papel protector na iniciação da desabituação tabágica.

Com o desenvolvimento da genética molecular, foi possível descrever mutações em múltiplos genes,^{8,43} (mutações do gene p53 e do protooncogene k-ras são as mais estudadas)⁴ que são determinantes para o desenvolvimento de CP.⁸ À medida que este espectro de alterações for mais conhecido poderá ser usado para obter um diagnóstico mais preciso, prever o comportamento da doença, identificar marcadores de prognóstico, a resposta às terapêuticas e o desenvolvimento de terapêuticas contra alvos específicos.^{8,43}

Com o aumento da incidência de CP na mulher e a sua aparente maior susceptibilidade ao tabaco, postulou-se que as alterações hormonais teriam algum papel neste processo. Os estrogénios (endógenos ou exógenos) foram descritos como estando envolvidos no desenvolvimento de CP,^{4,15} especialmente nos adenocarcinomas.¹⁵

Uma vez que a maioria dos pacientes com CP se apresenta com doença avançada, levanta-se a questão sobre a possibilidade do rastreio detectar esses tumores num estágio precoce, quando teoricamente são mais curáveis.¹ Porém esta possibilidade tem sido muito contestada na comunidade científica. O principal objectivo do rastreio ou *screening* é a detecção do maior número de pacientes com cancro, antes do início dos sintomas, permitindo assim um tratamento precoce e diminuição da mortalidade.⁴⁴

Vários estudos têm sido efectuados^{44,45} para comparar a utilização de diferentes exames para o *screening* de CP, isolados ou em combinação: Rx tórax, citologia de expectoração e TC de baixa dosagem.

A TC de baixa dosagem tem uma maior capacidade de detectar CP em estádios mais precoces, mas não há uma forte evidência que estes pacientes beneficiem do seu uso, no que diz respeito à mortalidade.⁴⁵

Apesar de tudo isto e do futuro dos pacientes com neoplasia de pulmão ainda ser de mau prognóstico, esforços devem continuar a ser feitos, tanto a nível internacional, como nacional ou mesmo local, para perceber melhor esta doença. Qual a sua história natural? Que diferenças entre populações do litoral para o interior? Que diferenças entre raças? Que diferenças demográficas? Que diferenças entre terapêuticas? Estas perguntas são o exemplo de um sem número que, aos poucos têm obtido resposta, mas que carecem de mais estudos, mais incentivos à investigação e um maior envolvimento de toda a comunidade científica.

CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Domínio da investigação e hipótese inicial

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

- **Domínio de investigação** – Doentes com diagnóstico de CP com idade ≤ 55 anos e ≥ 75 anos
- **Delimitação do domínio de investigação** – Doentes com seguimento na Unidade de Oncologia Pneumológica do Hospital Sousa Martins no período de 1 de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2008

Hipótese colocada: Será que a idade influencia a forma de apresentação do cancro do pulmão em termos de incidência, sexo, tipo histológico, hábitos tabágicos e carga tabágica, sintomas e atraso de diagnóstico, estadiamento, mortalidade e sobrevida do doente com diagnóstico de cancro do pulmão?

3.2 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo descritivo simples, uma vez que pretende obter uma caracterização detalhada do problema de investigação, e é igualmente analítico, pois pretende explorar possíveis relações de causalidade.

Foi subdividido em dois momentos de avaliação distintos:

1. Avaliação de variáveis recolhidas nos processos clínicos dos doentes de forma retrospectiva
2. Determinação de duas variáveis com base nos registos constantes dos processos, definidas como demora média de diagnóstico e sobrevida

3.3 Variáveis e sua Operacionalização

Variáveis	Descrição
Idade	Variável quantitativa, cujos valores foram obtidos pelo cálculo da idade à data do diagnóstico histológico
Género	Variável nominal, codificada como (1) para o sexo feminino e (2) para o sexo masculino
Hábitos tabágicos	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) registo expresso no processo clínico do doente, (2) ausência de referência a hábitos tabágicos foi considerada não fumadores.
Carga tabágica	Variável quantitativa, cujos valores foram obtidos através de registo expresso no processo clínico do doente ou do seu cálculo (expresso em Unidade Maços Ano (UMA) = número de maços de cigarros fumados por dia x número de anos que fumou).
Tipo histológico	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) para carcinoma epidermóide (2) adenocarcinoma (3) carcinoma pequenas células (4) carcinoma grandes células.
Estádio da doença	Variável qualitativa nominal, codificada como (1) Estádio IA (2) Estádio IB (3) IIA (4) IIB (5) Estádio IIIA (6) Estádio IIIB (7) IV/Doença extensa. Utilizada a 6ª edição da classificação TNM publicada em 2002.
Demora do diagnóstico	Variável quantitativa, cujos valores foram obtidos através do cálculo do tempo, expresso em meses, desde o início de sintomas até ao diagnóstico histológico.
Sobrevida	Variável quantitativa, cujos valores foram obtidos através do cálculo do tempo, expresso em meses, desde a data do diagnóstico histológico até à data da morte nos falecidos e até o dia 31 de Março de 2009 nos indivíduos vivos.

Quadro 2 – Quadro-resumo das variáveis utilizadas neste estudo e sua operacionalização

3.3 Amostra

A investigação baseou-se numa amostra considerada de conveniência, uma vez que foi seleccionada em função da acessibilidade na recolha de dados e da disponibilidade da instituição onde se realizou.

A amostra é constituída por 50 doentes, que foram recrutados dos doentes seguidos na Unidade de Oncologia do Hospital Sousa Martins. Quanto ao tamanho da amostra, este foi limitado por diversos factores: a necessidade de excluir o grupo de cancro do pulmão com idades de maior incidência entre os 55 anos e os 75 anos e o facto da população servida por esta unidade de oncologia ser uma população envelhecida.

O método de amostragem foi não probabilístico, uma vez que a obtenção da amostra se baseou em critérios de inclusão e de exclusão previamente definidos.

Critérios de Inclusão:

- Idade ≤ 55 anos (GJ) e ≥ 75 anos (GI) à data do diagnóstico histológico
- Doentes com diagnóstico histológico de CP
- Seguimento na Unidade de Oncologia do HSM entre 1 de Janeiro de 2003 e 31 de Dezembro de 2008

Critérios de exclusão:

- Idade compreendida entre 55 e 75 exclusive
- Doentes com outras neoplasias (traqueia, timo, carcinóides)

Comentários aos Critérios

A definição de idoso não é unânime na literatura, servindo de referência para vários grupos etários com idades muito variáveis. A definição de grupos etários considerados extremos foi adequada à realidade da região e dos doentes seguidos na

unidade de modo a obter-se uma equidistância de uma década em relação à idade de máxima incidência de CP definida na maioria dos estudos como os 65 anos, nos dois grupos e obter alguma representatividade dos extremos.

A inclusão de variáveis como o atraso de diagnóstico, cria alguma subjectividade porque é feita de modo indirecto considerando no processo clínico a referência aos sintomas, que depende dos sintomas que o doente correlaciona com a doença podendo estes estarem sub ou sobrevalorizada consoante o nível educacional, e à própria disponibilidade para correlacionar sintomas de doença e ainda pelo juízo de valor do analisador.

O cálculo da sobrevida também é influenciado pelos atrasos na obtenção do diagnóstico histológico por dificuldade na abordagem da lesão para diagnóstico histológico, no entanto é o cálculo mais consensual em termos de literatura.

A idade é um parâmetro fundamental de risco de cancro. Foi esta variável que constituiu o nosso objecto de estudo em termos de estudo comparativo nos achados nos dois grupos.

3.4 Instrumentos

Para a elaboração da presente dissertação, no que concerne à pesquisa bibliográfica sobre a temática em questão, foi utilizado o motor de busca Google e as bases de dados MEDLINE (PUBMED) e e-Medicine, de 1998 a 2009, utilizando como termos de pesquisa: “cancro de pulmão”, “epidemiologia”, histologia”, “idade”, “jovens”, “idosos”, “tratamento”, “sobrevida”, “tabagismo”, “atraso diagnóstico”, “estadiamento”, “diferenças entre sexos” e “tipo histológico”. Seleccionaram-se artigos em língua portuguesa, inglesa e francesa, escolhendo artigos com “abstract” e/ou “fulltext”.

Esta breve revisão da literatura deu particular incidência às referências sobre as variáveis em estudo: sexo, idade, tipo histológico, estadiamento clínico do tumor, hábitos tabágicos e carga tabágica, demora média de diagnóstico e sobrevida mediana no CP, dando particular relevo à idade como factor de influencia nestas variáveis, de modo comparativo.

Os processos clínicos dos doentes que satisfaziam os critérios de inclusão foram analisados retrospectivamente para pesquisa de informação clínica sobre a presença de sintomas, datas de diagnóstico histológico, data da morte com o objectivo de acrescentar informação à obtida por transcrição directa do processo clínico. Segundo o número do processo clínico, fez-se a pesquisa da data da morte quando não constava no processo.

3.5 Procedimentos

Inicialmente, efectuou-se um pedido de autorização para a realização do estudo e respectiva utilização dos instrumentos de avaliação ao Conselho de Administração do HSM. Nesse documento, foi necessário esclarecer o tema, a finalidade e a metodologia da investigação. Obteve-se parecer positivo por parte do Presidente do Conselho de Administração, do Presidente do Conselho de Ética e do Director do Serviço de Pneumologia. (Anexo 1)

3.6 Estatística

Todos os dados obtidos foram trabalhados e cruzados entre si, utilizando o programa de análise estatística SPSS versão 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences* 17.0).⁴⁶⁻²⁸

A análise estatística inclui a análise descritiva e a análise inferencial dos dados.

Na análise descritiva dos dados utilizaram-se frequências absolutas e relativas, medidas de localização, nomeadamente a média (M) e mediana (Ma), e como medidas de dispersão utilizou-se o desvio-padrão (indicador de variabilidade ou flutuação dos valores de observação), conseguindo-se assim, caracterizar a amostra. ⁴⁶

Em termos inferenciais, utilizou-se o teste de Qui-quadrado para analisar a independência de variáveis qualitativas. O teste de Qui-quadrado corrigido foi utilizado como alternativa para melhorar a estatística de qui-quadrado em tabelas do tipo 2x2. Quando não se verificou a condição de pelo menos 80% das frequências esperadas serem superiores ou iguais a 5, recorreu-se ao teste de Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo. ⁴⁷

Em variáveis quantitativas antes de efectuar a inferência estatística, verificaram-se os pressupostos da normalidade e homogeneidade das variâncias para aplicação de testes paramétricos. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov enquanto que para testar a homogeneidade das variâncias foi utilizado o teste de Levene. Quando se verificou simultaneamente as duas condições aplicaram-se testes paramétricos, no caso, o teste t-Student. Em alternativa à utilização de testes paramétricos utilizam-se testes não paramétricos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado como alternativa não paramétrica ao teste t-Student, enquanto que o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado quando se pretendeu efectuar a comparação de médias de mais do que dois grupos. ⁴⁷

Por último, foi utilizado o coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman *R* para avaliar a correlação, grau e direcção de associação entre variáveis. Este coeficiente varia entre -1 e 1 (quanto mais perto de 1, mais forte é a relação) e pode

assumir valores positivos (as variáveis evoluem no mesmo sentido) ou negativos (as variáveis evoluem em sentido inverso).⁴⁸ Para R entre $|0,3 - 0|$ a correlação é considerada fraca, para R entre $|0,7 - 0,3|$ a correlação é considerada moderada e, por último, para R entre $|0,7 - 1|$ a correlação é forte.

Para cada teste de hipóteses, considerou-se que existem diferenças estatisticamente significativas (isto é, rejeita-se a hipótese nula), quando a probabilidade de significância (p-valor) é inferior ou igual ao nível de significância ($\alpha = 0,05$).

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS

RESULTADOS

Durante os 6 anos analisados no estudo foram seguidos 135 doentes com neoplasia do pulmão nesta unidade (33 do sexo feminino e 102 do sexo masculino) e só 50 desses pacientes é que cumpriam os critérios de inclusão. O GJ era constituído por 9 doentes, representando 6,7% do global e o GI por 41 doentes (30,4% do global). O número de doentes com CP com idade ≥ 75 anos é significativamente maior que o no de doentes com idade ≤ 55 anos sendo esta razão de 4,6:1.

4.1 Caracterização da Amostra

4.1.1 Análise descritiva das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos doentes

Foram analisados retrospectivamente 50 processos de doentes com neoplasia de pulmão, em que 9 dos pacientes tinham idade igual ou inferior a 55 (GJ) anos e 41 pacientes tinham idade igual ou superior a 75 anos (GI).

No GJ todos os sujeitos são do género masculino. No GI os elementos são predominantemente do sexo masculino (80,5%, n=33) e apenas 19,5% do sexo feminino (n=9).

A média de idades do GJ é de 49,7 anos ($\sigma=3,35$). No que se refere ao GI as mulheres têm em média 82,1 anos ($\sigma=3,83$) e os homens 80,3 anos ($\sigma=4,07$).

Em relação aos hábitos tabágicos há uma incidência elevada de fumadores em ambos os grupos, no sexo masculino 77,8% (GJ) e 66,7% (GI). Destaca-se ainda a ausência de hábitos tabágicos em todos os elementos do sexo feminino, não tendo sido possível apurar a exposição a fumo passivo. A carga tabágica média é maior nos

homens com mais de 75 anos (36,4 UMA) do que nos homens do escalão etário mais novo (26,8 UMA).

Relativamente ao tipo histológico, o adenocarcinoma é o tipo de que afecta a totalidade dos elementos do sexo feminino, do GI (100%, n=8). No sexo masculino, o tipo histológico mais frequente no GJ é o CPNPC com igual representatividade de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide (44,4%, n=4). No GI, há também um predomínio de CPNPC com o tipo histológico mais frequente o carcinoma epidermóide (48,5%, n=16), seguindo-se o adenocarcinoma (36,4%). O CPPC é responsável por 11,2% (GJ) e 12,1% (GI).

Em ambos os grupos predomina o estágio IV ocorrendo em (75,0%) das mulheres e 54,5% dos homens no grupo de idosos e 77,8% no grupo dos jovens. Todas as mulheres (100%) têm adenocarcinoma, enquanto que só 36,4% dos homens têm este tipo histológico.

No que diz respeito ao número médio de meses de demora no diagnóstico, verifica-se que é superior no GJ, estando nos 7 meses ($6,89 \pm 5,840$) do que no GI, 4 meses ($3,76 \pm 2,870$). Em todos os casos, verifica-se a referência a sintomas relacionados com a doença, com a duração mínima de um mês. No GI, a demora média de diagnóstico é superior no sexo masculino ($3,85 \pm 3,043$) em relação ao sexo feminino ($3,38 \pm 2,134$).

Relativamente ao número médio de meses de sobrevida, verifica-se que é maior no escalão mais idoso ($11,7 \pm 9,661$ meses) do que no escalão mais jovem ($10,9 \pm 9,558$ meses), mas apesar disto não existem diferenças estatisticamente significativas pois $Z = -0,165$, $p = 0,869$. No GI as mulheres apresentam maior sobrevida

do que os homens. A sobrevida média das mulheres situou-se nos 12,2 meses ($\sigma=8,531$). Nos homens, a sobrevida média situou-se nos 10,8 meses ($\sigma=9,558$) nos sujeitos com idade inferior a 55 anos e em 11,5 meses ($\sigma=10,032$) nos sujeitos com mais de 75 anos.

Variáveis qualitativas	Jovens (≤ 55 anos)		Idosos (≥ 75 anos)			
	Homens		Homens		Mulheres	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Género	9	100	33	80,5	8	19,5
Tabagismo						
Fumador	7	77,8	22	66,7	0	0
Não fumador	2	22,2	11	33,3	8	100
Tipo histológico						
Adenocarcinoma	4	44,4	12	36,4	8	100,0
Carcinoma de células grandes	0	0	1	3,0	0	0
Carcinoma de células pequenas	1	11,1	4	12,1	0	0
Carcinoma epidermóide	4	44,4	16	48,5	0	0
Estádio da doença						
Extenso	1	11,1	3	9,1	0	0
II A	1	11,1	0	0	1	12,5
II B	0	0	2	6,1	0	0
III A	0	0	2	6,1	0	0
III B	0	0	8	24,2	1	12,5
IV	7	77,8	18	54,5	6	75
Variáveis quantitativas	Jovens (≤ 55 anos)		Idosos (≥ 75 anos)			
	Homens		Homens		Mulheres	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Idade	49,7	3,35	80,3	4,07	82,1	3,83
Carga tabágica	26,89	20,51	36,48	31,77	--	--
Demora no diagnóstico	6,98	5,84	3,85	3,04	3,38	2,13
Sobrevida	10,89	9,56	11,52	10,03	12,25	8,53

Tabela 1 – Estatísticas descritivas das características socio-demográficas, clínicas e epidemiológicas dos doentes da amostra

Numa análise mais pormenorizada do tipo histológico face ao estadiamento, verifica-se que, no GJ, praticamente a totalidade dos CPNPC estão no estágio IV da doença, (respectivamente 75% dos adenocarcinoma e 100% dos carcinomas epidermóides), enquanto que os com CPPC estão maioritariamente no estágio de doença extenso. No GI, a situação dos CPPC é semelhante ao GJ, estando todos no estágio de doença extenso. Relativamente aos CPNPC, verifica-se que a maioria se encontra nos estádios IIIB e IV. Nos adenocarcinomas, 65% estão no estágio IV da doença, enquanto que 20% se encontram no estágio IIIB. Nos carcinomas epidermóides, 62,5% estão no estágio IV e 25% estão no estágio IIIB. A totalidade dos carcinomas de células grandes (100%) encontra-se no estágio IV.

Estádio	Adenocarcinoma		Carcinoma de células grandes		Carcinoma de células pequenas		Carcinoma epidermóide		Total	
	GJ	GI	GJ	GI	GJ	GI	GJ	GI	GJ	GI
Extenso	0	0	--	0	1	3	0	0	1	3
II A	--	1	--	0	--	0	--	0	--	1
II B	--	2	--	0	--	0	--	0	--	2
III A	1	0	--	0	0	0	0	2	1	2
III B	--	4	--	0	--	1	--	4	--	9
IV	3	13	--	1	0	0	4	10	7	24
Total	4	20	--	1	1	4	4	16	9	41

Tabela 2 – Relação entre tipo histológico e estadiamento segundo os grupos etários

4.1.2 Análise bivariada das características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos doentes

4.1.2.1 Características dos doentes com neoplasia de pulmão segundo o género

Uma vez que no GJ todos os elementos são do género masculino, a presença desta relação só faz sentido ser testada no grupo dos idosos. Todas as mulheres (100%, n=8) têm adenocarcinoma, enquanto que só 36,4% dos homens (n=12) é que têm este tipo histológico. O tipo histológico mais frequente nos homens é o carcinoma epidermóide (48,5%, n=16), seguindo-se o adenocarcinoma e depois o CPPC (12,1%, n= 4).

Tipo histológico	Género		Total
	Feminino	Masculino	
Adenocarcinoma	8	12	20
Carcinoma de células grandes	0	1	1
Carcinoma de células pequenas	0	4	4
Carcinoma epidermóide	0	16	16
Total	8	33	41

Tabela 3 – Relação entre género e tipo histológico

Verifica-se que há diferenças entre o género relativamente ao tipo histológico ($\chi^2_3=10,436$, $p=0,015$), sendo que qualquer dos tipos histológicos ocorre em maior percentagem no sexo masculino.

A distribuição do género masculino e feminino pelo estadiamento clínico é idêntica ($\chi^2_5=6,687$, $p=0,245$). De referir que o teste de Qui-quadrado não é conclusivo

pois existem células com frequência esperada inferior a 5. Como alternativa aplica-se o teste de Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo. Assim, uma vez que, com este teste, $p=0,353$ não se rejeita, ainda com maior confiança a hipótese de que o estadiamento clínico é independente do género.

Verifica-se que a incidência de hábitos tabágicos é dependente do género. De facto, a aplicação do teste de Continuity Correction ($\chi^2=10,470$, $p=0,001$) permite rejeitar a hipótese de que a incidência de hábitos tabágicos é independente do género.

Constata-se que os hábitos tabágicos estão mais presentes no género masculino do que no feminino (onde todas as mulheres são não fumadoras).

Tabagismo	Género		Total
	Feminino	Masculino	
Sim	0	22	22
Não	8	11	19
Total	8	33	41

Tabela 4 – Relação entre género e carga tabágica

Pretende-se agora analisar se existem diferenças na duração média da demora do diagnóstico segundo homens e mulheres. Começou-se por aplicar o teste de Levene ($F=2,257$, $p=0,140$) para concluir sobre a igualdade de variâncias. A estatística de teste e a probabilidade de significância encontradas pela aplicação do teste t-Student ($t=-0,783$, $p=0,438$) permitem concluir que não existem diferenças estatisticamente significativas na duração média da demora do diagnóstico entre homens e mulheres. Assim conclui-se que as médias de demora no diagnóstico são semelhantes para mulheres ($3,38 \pm 2,134$) e para os homens ($3,85 \pm 3,043$).

Verifica-se, ainda, a inexistência de diferenças estatisticamente significativas na duração média de sobrevida entre homens e mulheres.

4.1.2.2 Características dos doentes com neoplasia de pulmão segundo o tipo histológico

Tanto para o grupo dos jovens como para o grupo dos idosos, verifica-se que o tipo histológico depende do estadiamento, estando associada uma probabilidade de significância de 0,036 para GJ e de 0,001 para GI.

No GJ, os carcinomas de células pequenas estão no estágio de doença extenso. Praticamente a totalidade dos carcinomas de não pequenas células estão no estágio IV da doença, respectivamente 75% dos adenocarcinoma (n=3) e 100% dos carcinomas epidermóides (n=4).

Estádio doença	Tipo histológico			Total
	Adenocarcinoma	Carcinoma de células pequenas	Carcinoma epidermóide	
Extenso	0	1	0	1
III A	1	0	0	1
IV	3	0	4	7
Total	4	1	4	9

Tabela 5 – Relação entre tipo histológico e estadiamento para o grupo dos jovens

No GI, a situação dos CPPC é semelhante ao GJ, estando todos no estágio de doença extenso. Relativamente aos CPNPC, verifica-se que a maioria se encontra nos estádios IIIB e IV. Nos adenocarcinomas, 65% (n=13) estão no estágio IV da doença, enquanto que 20% (n=4) se encontram no estágio IIIB. Nos carcinomas epidermóides, 62,5% (n=10) estão no estágio IV e 25% (n=4) estão no estágio IIIB. A totalidade dos carcinomas de células grandes (100%, n=1) encontra-se no estágio IV.

Estádio	Tipo histológico				Total
	Adenocarcinoma	Carcinoma de células grandes	Carcinoma de células pequenas	Carcinoma epidermóide	
Extenso	0	0	3	0	3
II A	1	0	0	0	1
II B	2	0	0	0	2
III A	0	0	0	2	2
III B	4	0	1	4	9
IV	13	1	0	10	24
Total	20	1	4	16	41

Tabela 6 – Relação entre tipo histológico e estadiamento para o grupo dos idosos

Verifica-se também a inexistência de dependência entre o tipo histológico e hábitos tabágicos ou carga tabágica. Relativamente aos hábitos tabágicos não existe dependência nem para o GJ (χ^2_{25} Qui-quadrado (2) = 3,214, p=0,200), nem para o GI (χ^2_{23} = 3,851, p=0,278). Igualmente, para o cruzamento com a carga tabágica, a probabilidade de significância associada para o GJ (χ^2_{22} = 0,886, p=0,642) e para o GI

($\chi^2_{23}=4,161$, $p=0,245$) permitem concluir a não existência de diferenças estatisticamente significativas.

No que se refere à relação entre tipo histológico e demora no diagnóstico, também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no tempo médio de demora de diagnóstico relativamente ao tipo histológico para GJ ($\chi^2_{22}=1,361$, $p=0,506$) e para o GI ($\chi^2_{23}=2,207$, $p=0,531$).

Para ambos os grupos, GJ e GI não se verificou diferenças estatisticamente significativas na sobrevida mediana dos diferentes tipos histológicos ($\chi^2_{2}=1,237$, $p=0,539$ e $\chi^2_{3}=6,558$, $p=0,087$, respectivamente).

4.1.2.3 Características dos doentes com neoplasia de pulmão segundo o estadiamento

No ponto anterior foi analisada a relação entre o estadiamento e tipo histológico. Adicionalmente analise-se a influência do estadiamento nos hábitos tabágicos, carga tabágica, demora no diagnóstico e sobrevida.

No GJ não foi possível analisar a relação entre estadiamento e hábitos tabágicos ou carga tabágica devido ao número reduzido de casos. No grupo dos idosos verificou-se a não existência de diferenças entre estadiamento e hábitos tabágicos ($\chi^2_{1}=0,0051$, $p=0,943$) e estadiamento e a média de carga tabágica dos estádios IIIB e IV ($Z=-0,489$, $p=0,625$).

	Estádio doença	N	Média	Desvio padrão
Carga tabágica	III B	9	25,00	24,495
	IV	24	33,71	36,856

Tabela 7 – Relação entre carga tabágica e estadiamento clínico

Também a relação do estadiamento com a demora no diagnóstico e com a sobrevida não foram analisados no GJ devido ao número reduzido de casos. No GI verifica-se que as diferenças entre a demora no diagnóstico dos estádios III B e IV são estatisticamente significativas ($Z=-2,441$, $p=0,015$), sendo superiores no estágio IIIB (uma média de $5,4 \text{ meses} \pm 2,877$) contra os $2,8 \text{ meses} \pm 2,290$ do estágio IV. Já no que se refere à sobrevida nos estádios IIIB e IV não se encontraram diferenças estatisticamente significativas ($Z=-0,568$, $p=0,570$).

Estádio doença	N	Média	Desvio padrão
III B	9	5,44	2,877
IV	24	2,88	2,290

Tabela 8 – Relação entre estadiamento e demora no diagnóstico

4.2 Influência da idade nas características clínicas e epidemiológicas dos doentes

Depois de descrita a amostra de doentes em estudo, analise-se agora se as diferenças encontradas entre os grupos de pacientes em faixas etárias extremas são estatisticamente significativas.

Comece-se por testar se a idade dos doentes influencia o género. Em termos de género, pode-se dizer que a amostra é altamente heterogénea, havendo representação feminina apenas no GI que se apresenta constituído por 9 mulheres (19,5%) e 33 homens (80,5%) apresentando esta diferença em termos da influencia da idade nesta variável significado estatístico com $p < 0,05$.

Os hábitos tabágicos são uma constante nos dois grupos (77,7% no GJ e 66,7% do GI) não havendo diferença com significado estatístico em termos dos dois grupos ($p=0,340$), porém, quando analisados segundo o género, já se encontram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,01$). Destaca-se a ausência de hábitos tabágicos no sexo feminino, não tendo sido possível apurar a exposição ao fumo passivo. Considerando a carga tabágica média, verifica-se que esta é maior no GI (36,4UMA versus 26,8UMA), não havendo uma diferença estatisticamente significativa. ($p=0,793$).

Em termos de histologia, há um largo predomínio de CPNPC, tanto no GJ como no GI comparativamente com o CPPC (88,8% no GJ e 87,9% no GI para CPNPC, comparativamente com 11,2% no GJ e 12,1% no GI para CPPC), porém, o p-valor > 0.05 ($p=1,00$), pelo que, se estabelece que a distribuição pelo tipo histológico consoante a idade é idêntica nos dois grupos.

Quanto ao estágio na altura do diagnóstico predominam os estádios avançados em ambos os grupos, em todos os tipos histológicos. Relativamente a este, concluiu-se

que a distribuição é idêntica para os dois grupos ($p=0,562$), embora exista uma maior frequência associado ao estágio IV (ocorrendo em 75,0% das mulheres e 54,5% dos homens no GI e 77,8% no GJ).

No que concerne à média de demora de diagnóstico salienta-se que todos os doentes eram sintomáticos na altura do diagnóstico, com sintomatologia referida mínimo 1 mês. A média no GJ é de 7 meses ($6,89\pm 5,840$), valor superior ao GI, que apresenta de média 4 meses ($3,76\pm 2,870$), mas apesar disso, não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (GJ e GI) pois $Z= -1,430$, $p=0,153$.

Em termos de sobrevida, verifica-se que é maior no escalão mais idoso (média de 11,7 meses; desvio padrão de 9,661) do que no escalão mais jovem (média de 10,9 meses; desvio padrão de 9,558), mas apesar disto não existem diferenças estatisticamente significativas pois $Z= -0,165$, $p=0,869$. No GI as mulheres apresentam maior sobrevida do que os homens, não obstante não haver significado estatístico.

Por último, analisou-se o grau de associação entre as variáveis carga tabágica, demora no diagnóstico e sobrevida para melhor compreender o efeito destas variáveis no prognóstico do CP.

Para quantificar a intensidade e direcção das associações entre as variáveis utilizou-se o coeficiente não paramétrico de correlação de *Spearman*. Este coeficiente, para ambos os grupos, GJ ($r=-0,017$) e GI ($r=0,003$) mostrou correlações fracas e não significativas entre as variáveis carga tabágica e demora no diagnóstico. As variáveis carga tabágica e sobrevida apresentam correlação moderada, no caso dos doentes do GJ ($r=0,586$) e correlação muito fraca no caso dos doentes do GI ($r=-0,129$), porém ambas não significativas. De salientar ainda que a demora no diagnóstico e sobrevida apresentam coeficientes de correlação moderado no GJ e muito fraco no GI.

Coeficientes de Correlação Spearman		Demora no diagnóstico	Carga tabágica	Sobrevida
Grupo Jovens	Demora no diagnóstico	1	--	--
	Carga tabágica	-0,017	1	--
	Sobrevida	0,561	0,586	1
Grupo Idosos	Demora no diagnóstico	1	--	--
	Carga tabágica	0,003	1	--
	Sobrevida	0,088	-0,129	1

Tabela 9 – Correlação entre as variáveis carga tabágica, demora no diagnóstico e sobrevida segundo os grupos etários

CAPÍTULO 5 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A maioria dos estudos epidemiológicos efectuados em Portugal sobre CP é feita em centros hospitalares especializados, o que por si só já pode ter uma certa triagem inerente ou então efectuados a nível nacional, mas com representatividade de apenas alguns centros dispersos de forma pouco equitária pelo nosso país. Poucos são os estudos efectuados a nível local, que permitem um melhor conhecimento da população da região de saúde.

No período considerado registaram-se 135 doentes com neoplasia do pulmão seguidos na Unidade de Oncologia Pulmonar (24,4% do sexo feminino e 75,5% do sexo masculino). Comparativamente ao descrito num estudo efectuado no período de 1 Janeiro de 1999 a 31 de Dezembro de 2003 efectuado na mesma unidade ⁵¹ em que se registaram 113 casos (21% no sexo feminino e 79% no sexo masculino) verifica-se um aumento na representatividade do género feminino em relação ao sexo masculino de 3,4%.

O numero de casos registados no sexo feminino é também superior aos descrito por Parente et al ¹⁹ que num estudo efectuado em Portugal entre 2000 e 2002 pela Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia em 22 hospitais (81,8% dos pacientes eram do sexo masculino e 18,2% do sexo feminino). Este facto pode dever-se ao facto da idade média da população no distrito ser muito elevada sobretudo no sexo feminino implicando um aumento de incidência neste grupo etário concordante com o facto de na nossa amostra não se verificarem casos de cancro do pulmão no sexo feminino no grupo com idade menor ou igual a 55 anos.

A idade é um factor de risco importante para a maioria dos tipos de cancro.²⁰ A vasta maioria dos trabalhos debruça-se sobre a faixa etária de maior incidência de CP, (6ª a 8ª décadas)²¹⁻²⁴ acabando por negligenciar pacientes em faixas etárias extremas. Por outro lado é frequente a baixa representatividade da população idosa nos estudos.²⁹

A idade escolhida para fazer o *cutoff* foi os 55 anos para o GJ e de 75 anos para o GI para garantir um número adequado de pacientes para permitir uma análise estatística significativa. A selecção de uma idade de *cutoff* constituiu uma primeira limitação do trabalho, pois diferentes estudos têm diferentes idades de *cutoff* o que introduz uma enorme variabilidade²² e dificuldade para a comparação. De referir que a maioria dos estudos que comparam jovens versus idosos, define uma idade de *cutoff* e considera como jovens os indivíduos com idade inferior à seleccionada, sendo os idosos os indivíduos com idade superior. Podemos verificar assim que, nesses estudos não temos, na realidade, um grupo de jovens e um de idosos.

No nosso estudo, como descrito anteriormente, os dois grupos encontram-se separados por duas décadas, ainda que com prejuízo do número de pacientes envolvidos, por exclusão de pacientes com cancro do pulmão entre 55-75 anos (faixas etárias mais frequentes), permite uma representatividade de grupos etários extremos.

Saliente-se ainda que, a definição de idoso não tem consenso na nossa sociedade.²⁶ Enquanto que algumas autoridades definem idoso como uma pessoa com mais de 65 anos,^{26,49} os clínicos compreenderam claramente que a definição de idoso está relacionada com a patofisiologia da doença⁴⁹ e que a idade cronológica de uma pessoa, nem sempre equivale à sua idade biológica.⁵⁰ Os pacientes idosos apresentam vários declínios na função dos órgãos e, alguns, aos 75 anos podem estar em tão boa forma ou até melhores que os pacientes de 60 anos.⁴⁹ Dada esta situação, os médicos

geriátricos defendem a avaliação objectiva de uma pessoa, independentemente da idade.⁴⁹ Para efeitos práticos, no nosso estudo apenas consideramos a idade cronológica dos pacientes dado que com este estudo pretendeu-se conhecer algumas características relativamente ao cancro de pulmão numa população específica: pacientes da região de saúde do Hospital Sousa Martins na Guarda, com idade ≤ 55 anos e idade ≥ 75 anos.

Dos 135 doentes com neoplasia do pulmão seguidos na Unidade de Oncologia Pulmonar, foram seleccionados 50 que preenchiam os requisitos do nosso estudo.

Do total de doentes diagnosticados na Unidade, 24,4% (n=33) eram do sexo feminino e 75,6% (n=102) eram do sexo masculino, o que vai de encontro aos dados de Parente et al¹⁹ que num estudo efectuado em Portugal entre 2000 e 2002 pela Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia em 22 hospitais (81,8% dos pacientes eram do sexo masculino e 18,2% do sexo feminino).

O GJ constituído por 9 doentes, representando 6,7% do global e o GI por 41 doentes (30,4% do global). Assim, a maioria dos pacientes (62,9%, n=85) tinham idades compreendidas entre os 55 e 75 anos. Estes dados são concordantes com a literatura, pois a maioria dos pacientes está concentrada na faixa etária de maior incidência^{2,21-24} e com Gadgeel et al²² e Funakoshi et al²³ que nos seus estudos obtiveram que menos de 5-10% dos pacientes tinham idade inferior a 50 anos, mostrando assim que esta é uma doença incomum nos jovens. O nosso estudo corrobora a ideia de que o cancro de pulmão é uma doença predominante nos homens de meia-idade e idosos.²⁰

O grupo jovem da nossa amostra é constituído apenas por elementos do sexo masculino (100%) não havendo representatividade do sexo feminino tendo esta

diferença entre géneros significado estatístico ($p < 0,05$) o que constitui um achado contraditório com a literatura em que nos grupos jovens há predomínio de incidência no sexo feminino. Assim o aumento do cancro do pulmão no sexo feminino descrito na literatura e encontrado nesta unidade em relação a estudo efectuado 5 anos antes, no período de 1 Janeiro de 1999 a 31 de Dezembro de 2003,⁵¹ em que se regista aumento na representatividade do género feminino em relação ao sexo masculino (21% versus 24,4%) e relativamente a dados nacionais encontrados por Parente et al¹⁹ (18,4% versus 24,4% encontrado no nosso estudo) permite-nos localizar que a causa deste incremento se localiza nesta região no grupo de idosos onde o sexo feminino vem ganhando maior representatividade. Este facto e a ausência de hábitos tabágicos em todos os elementos do género feminino que integram o grupo de idosos permite concluir que o aumento do numero de casos de mulheres com cancro do pulmão não traduz ainda o aumento em pacientes do sexo feminino com cancro do pulmão, devido ao aumento dos hábitos tabágicos, como se verifica em vários estudos.^{17,20} Esta sub – representação de casos neste grupo, discordante com a literatura, deve-se ao facto da emancipação da mulher ser mais tardia numa população rural, logo o tabagismo não ser um factor de risco presente nos casos diagnosticados no sexo feminino nesta unidade, uma vez que está descrita uma historia natural longa entre a exposição tabágica e a ocorrência da neoplasia.

Em relação ao grupo de idosos a ausência de hábitos tabágicos no grupo de mulheres idosas, considerando o aumento de casos em relação a dados recolhidos na mesma unidade 5 anos antes e comparando com dados nacionais que apresentam percentagens menores de incidência neste grupo e género do que a encontrada neste estudo leva-nos a colocar outras questões relativamente à causa da sua neoplasia. Serão

estes achados só justificados pelo descrito na literatura: maior susceptibilidade para cancro de mulheres não-fumadoras, comparativamente com os homens.^{13,16,31,37} ou haverá outros factores como exposição passiva a fumo do tabaco dos maridos? Exposição ocupacional, pelo trabalho com aquecimento a lenha e carvão? História familiar? Ou apenas envelhecimento já que comparativamente com os homens do grupo de idosos elas apresentam uma idade media superior? Por falta de registos nos processos clínicos, não foi possível apurar estas variáveis. Esta constituiu uma segunda limitação ao trabalho e talvez a mais importante: o facto dos trabalhos retrospectivos dependerem de dados clínicos registados por terceiros; muitas vezes há processos cujos registos clínicos estão incompletos, outras vezes existem registos em formato de papel e informático, acabando por nenhum deles ter a informação toda. Seria de interesse repetir este estudo daqui a alguns anos, para tentar avaliar as mudanças no padrões de tabagismo, especialmente nas mulheres jovens, para tentar perceber se a sua evolução segue a descrita na literatura.

A média de idades do GJ é de $49,7 \pm 3,35$ anos, no GI, as mulheres têm em média $82,1 \pm 3,83$ anos e os homens $80,3 \pm 4,07$ anos. A média de idades de diagnóstico da doença não se aproxima da determinada noutras séries mais numeroso, quer nacionais,^{19,25} quer internacionais,^{21,22} muito provavelmente devido às diferentes idades de cutoff e ao número reduzido de pacientes que entram no estudo.

O cancro do pulmão permanece como a principal cauda de doença prevenível²⁰ e o tabagismo é, sem dúvida alguma, o principal factor de risco para ambos os sexos.^{1,11,13,18,26,34,35}

Relativamente aos hábitos tabágicos, no nosso estudo há uma incidência elevada de fumadores, no sexo masculino, para ambos os grupos ($77,7\%$ do GJ vs $66,7\%$ do

GI). Apesar de no nosso estudo se verificar que a prevalência de tabagismo é maior entre os homens à semelhança do encontrado por Novaes et al,¹⁷ relativamente às diferenças de tabagismo entre jovens e idosos não existe concordância entre diversos estudos.²⁰⁻²²

No nosso estudo verificaram-se cargas tabágicas muito elevadas nos dois grupos que por si só apresentam elevado risco para cancro do pulmão, e não permitem obter significado estatístico na comparação desta variável intergrupos.

A carga tabágica média é maior nos homens com mais de 75 anos (36,4 UMA) do que nos homens do escalão etário mais novo (26,8 UMA), possivelmente por ele viverem mais anos.²¹ Estas diferenças nos padrões de tabagismo, não resultam em diferenças no tipo histológico,²¹ uma vez que o tabagismo tem forte relação com todos os grupos histológicos e as cargas tabágicas são muito elevadas nos dois grupos.

Em vários estudos efectuados nos últimos anos, verifica-se que o adenocarcinoma tem vindo a aumentar par ambos os sexos e que o carcinoma epidermóide tem vindo a diminuir.^{1,10-13,15-17,19,21-23,37,38} Belani et al³⁷ e Visbal et al³⁸ descreveram que as mulheres têm proporcionalmente mais adenocarcinomas e menos carcinomas epidermóides do que os homens, o que vai totalmente de acordo com o nosso estudo, uma vez que todas as mulheres tinham adenocarcinoma. Por outro lado, está descrito que os adenocarcinomas, para além de serem mais comuns em mulheres,¹⁶ também são em não-fumadores e em jovens.^{15,21,23,24,30} No nosso estudo, as primeira duas premissas verificaram-se, ou seja, o adenocarcinoma mostrou ser o tipo histológico mais frequente nas mulheres e uma vez que todas eram não-fumadoras e que representavam a maioria dos não-fumadores, o adenocarcinoma também foi o tipo histológico mais frequente nos não-fumadores. Relativamente a ser o tipo histológico mais frequente nos jovens, não se

verificou pois no sexo masculino, o tipo histológico mais frequente no grupo jovem é o carcinoma de não pequenas células com igual representatividade de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide (44,4%).

No grupo de idosos, à semelhança do que ocorre em outros estudos,^{20,22-24} há também um predomínio de carcinoma de não pequenas células com o tipo histológico mais frequente o carcinoma epidermóide (48,5%), seguindo-se o adenocarcinoma (36,4%). Novaes et al¹⁷ obtiveram que o tipo mais frequente foi o epidermóide com 37,5% seguido pelo adenocarcinoma com 30%. As razões para estas diferenças histológicas entre os géneros ainda são desconhecidas mas parecem estar associadas às diferenças nos hábitos tabágicos, embora haja quem defenda o papel dos estrogénios, especialmente quando se fala no adenocarcinoma.¹⁶

O predomínio de etiologia epidermóide nos doentes mais idosos tem sido relacionado com o consumo de tabaco com maior conteúdo de alcatrão e nicotina. Este resultado foi o verificado no grupo de homens idosos da nossa amostra, o que está de acordo com o descrito em estudo anterior na mesma unidade,⁵¹ e pensamos que a justificação esteja de facto no consumo deste tipo de cigarros e no padrão de inalação difícil de alterar nos homens idosos.

No nosso estudo, o carcinoma de pequenas células é responsável por 11,1 % dos GJ e 12,1% dos GI, o que vai de encontro à sua baixa incidência nos últimos anos.¹⁷

Assim a incidência de CPPC está aquém da literatura onde a sua incidência é de 15 a 20% achado interessante uma vez que estando a região catalogada de alto risco de inalação de radão apresenta no entanto uma incidência do tipo histológico que mais se relaciona com este factor de risco em termos de literatura.

Relativamente ao estágio da doença na altura do diagnóstico, verifica-se que em ambos os grupos predomina o estágio IV ocorrendo em (75,0%) das mulheres e 54,5% dos homens no grupo de idosos e 77,8% no grupo dos jovens. Novaes et al ¹⁷ e Kurt et al ²⁰ descreveram que os pacientes à altura do diagnóstico apresentavam doença avançada. Parente et al ¹⁹ relataram que a maioria dos pacientes analisados no estudo efectuado em Portugal entre 2000/2002 tinha neoplasias em estágio IIIB ou IV (76,8%).

Numa análise mais pormenorizada do tipo histológico face ao estadiamento, no GJ obteve-se que a grande maioria dos carcinomas de não pequenas células se encontra no estágio IV da doença (respectivamente 75% dos adenocarcinoma e 100% dos carcinomas epidermóides) e os carcinomas de células pequenas estão no estágio de doença extenso. No GI, a situação dos carcinomas de células pequenas é semelhante ao GJ, estando todos no estágio de doença extenso e os CPNPC encontram-se, na sua maioria nos estádios IIIB e IV. 65% dos adenocarcinomas e 62,5% dos carcinomas epidermóides e a totalidade dos carcinomas de células grandes encontram-se no estágio IV. Kurt et al, ²⁰ obtiveram que a maioria dos pacientes com CPNPC, em ambos os grupos foi diagnosticada com doença avançada (69% nos jovens e 83% nos idosos), à semelhança do que se passa no nosso estudo.

Apesar da maioria dos estudos efectuados ser concordante relativamente ao diagnóstico tardio da doença, os resultados relativamente ao estadiamento são diferentes, possivelmente, devido a diferenças nos desenhos dos estudos: número de pacientes em que incidem, nacionalidades desses doentes e idade.

O sintoma mais frequente nestes pacientes é a tosse, sintoma muito inespecífico, bastante comum em fumadores e em várias doenças respiratórias, pelo que, não motiva a procura do serviço de saúde. ¹⁷

Na nossa casuística, para os jovens, a demora no diagnóstico é de $7 \pm 5,84$ meses e no grupo dos idosos é $4 \pm 2,87$ meses. Os pacientes jovens apresentam estágio mais avançado de doença,^{22,23} bem como, maior número de meses na demora no diagnóstico devido a um nível inferior de suspeição que leva ao atraso no diagnóstico.

Está bem documentado na literatura²⁰⁻²³ que os jovens apresentam doença mais avançada ao diagnóstico, mais agressiva e com uma sobrevida inferior, quando comparado com os idosos, na nossa casuística, o número médio de meses de sobrevida foi superior no GI ($11,7 \pm 9,66$ meses) do relativamente ao GJ ($10,9 \pm 9,56$ meses).

No presente estudo verificou-se igualmente que, no GI, a sobrevida média das mulheres foi superior à dos homens ($12,2 \pm 8,53$ meses versus $11,5 \pm 10,03$ meses), dados concordantes com Fu JB et al.¹⁶ e Novaes FT et al.¹⁷ Um estudo japonês¹⁶ encontrou que as mulheres com > 60 anos tinham uma sobrevida mais elevada do que as mulheres com idade < 60 anos, porém, na nossa amostra, uma vez que não existiam mulheres no GJ, esta comparação não pode ser efectuada.

Um factor possível de confundimento é a não possibilidade de determinação das causas de óbito dos pacientes, por falta de registos nos processos ou por muitos dos doentes terem falecido fora do hospital, podendo estas estar, ou não, directamente associadas à doença oncológica.

Na prática clínica é necessário ter atenção às diferenças relativamente à sobrevida entre jovens e idosos.²³

Uma possível explicação para os conflitos encontrados na literatura e entre a literatura e o nosso estudo, deve-se ao facto de que os pacientes, nos diferentes estudos, provêm de diferentes regiões geográficas e em cada uma dessas regiões existem grupos

étnicos, dieta e exposição ambiental diferentes, podendo ter cada um impacto no curso e prognóstico do cancro de pulmão.

Por tudo isto, são necessários mais esforços para aperfeiçoar e completar o registo oncológico, para que uma base de dados a nível nacional tenha cada vez mais rigor e permita uma maior compreensão desta doença.

CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- A idade é um factor de risco bem documentado de cancro do pulmão. No nosso estudo encontraram-se diferenças acentuadas nas variáveis analisadas em relação aos dois grupos (GJ versus GI) já bem documentados na literatura. Não se verificou significado estatístico para a maioria das variáveis o que se deve ao reduzido numero de elementos da amostra sobretudo do GJ.
- A caracterização da amostra e os achados nos dois grupos distanciados por duas décadas permitiu conhecer algumas particularidades da população da região que podem justificar a não concordância com alguns dados da literatura, nomeadamente a existência de uma população envelhecida com estilos de vida, e hábitos culturais diferentes de populações de predomínio urbano.
- Não se verificaram diferenças com significado estatístico em termos dos dois grupos, relativamente aos hábitos tabágicos, já que ambos os grupos (GJ/GI) apresentam elevada exposição e elevada carga tabágica. Porém, quando analisados segundo o género masculino/feminino, já se encontram diferenças estatisticamente significativas, sendo o tabagismo um factor de risco apenas isolado no sexo masculino, estando este achado previsivelmente na base do principal dado discordante da literatura: Grupo de jovens com cancro do pulmão com maior incidência de mulheres.
- A ausência de mulheres no GJ do nosso estudo não é por certo indiferente ao facto de se tratar de uma população de predomínio rural em que o consumo tabágico no sexo feminino ocorre por motivos culturais mais tardiamente em relação ao meio urbano, o que dada a existência de um longo período entre a

exposição e o desenvolvimento de cancro permite que não haja ainda tradução na nossa amostra de cancro no sexo feminino determinado por hábitos tabágicos.

- A idade avançada condicionou uma maior incidência de CP sobretudo nas mulheres idosas quando comparada com resultados obtidos num estudo efectuado cinco anos antes (1999-2003) na mesma unidade verificando-se um aumento de 3,4 % do numero de casos, revestindo-se este facto de maior valor uma vez que se trata de um grupo onde não foram identificados hábitos tabágicos.
- Os factores que previsivelmente podem contribuir para a diminuição da incidência e melhoria do prognóstico de CP na região são:
 1. Evicção de hábitos tabágicos presentes em 77,7 % do GJ e em 66,7% no GI. Este factor de risco é referido em inúmeros estudos, no sexo feminino para menores exposições, não apresentou tradução no GJ da nossa amostra, mas poderá ser responsável por um aumento substancial de CP neste grupo, numa região onde há um número de casos no sexo feminino superior ao descrito noutras séries a nível nacional, sem relação com o tabaco.
 2. Aumento do índice de suspeição no GJ uma vez que à semelhança do descrito na literatura o diagnostico é feito em estádios avançados, com um atraso de diagnóstico na nossa amostra não negligenciável (7 meses versus 4 meses no GI), factores estes que são determinantes de agravamento do prognóstico bem estabelecidos na literatura.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Minna JD, Schiller JH. Neoplasias do pulmão. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17ª edição. McGraw-Hill Professional; 2008.551-563.
2. Barata FJ, Costa AF. Carcinoma do pulmão de pequenas células – Estado da arte e perspectivas futuras. Rev Port Pneumol. 2007; XIII(4): 587-604.
3. Sotto-Mayor R. Marcos históricos no estudo do cancro do pulmão. Rev Port Pneumol. 2006; XII (4): 401-446.
4. Sotto-Mayor R. Cancro do pulmão na mulher: Uma entidade diferente?. Rev Port Pneumol. 2006; XII (5): 545-561.
5. Sotto-Mayor R. O lugar da quimioterapia na terapêutica do carcinoma brônquico. Ver Port Pneumol. 2001.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T e tal. Cancer statistics 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56;106-130.
7. Parente B, Barata FJ, Neto IG, Costa A. Cancro do pulmão — O doente terminal. Rev Port Pneumol. 2002; VIII (4): 351-372.
8. Macedo JE, Costa AMS, Barbosa IAM, Rebelo S, Moura CS, Costa LT et al. Alterações genéticas no cancro do pulmão: Avaliação das limitações ao seu uso na rotina clínica. Rev Port Pneumol. 2007; XIII (1): 9-34.
9. Haugen A. Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung câncer?. Carcinogenesis. 2002; 23 (2): 227-229.

10. Lienert T, Serke M, Schonfeld N, Loddenkemper R. Lung cancer in young females. *Eur Resp J*. 2000; 16: 986-990.
11. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2007; 132: 29s-55s.
12. Batura-Gabryel H, Foremska-Iciek J. Lung cancer in the elderly – increasing epidemiological problem of 21st century. *Annals Academiae Medicae Bialostocensis*. 2005. 50(1).
13. Alves AF, Silva MC. Cancro do Pulmão no Serviço de Pneumologia do Hospital de Santarém. *HDSInForma – Destacável Científico*. 2008; 22.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T e tal. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin*. 2007;57;43-66.
15. Teixeira E, Conde S, Alves P, Ferreira L, Fihueiredo A, Parente B. A mulher e o cancro do pulmão. *Ver Port Pneumol*. 2003; IX (3): 225-247
16. Fu JB, Kau Y, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women. *Chest*. 2005; 127: 768-77.
17. Novaes FT, Cataneo DC, Junior RLR, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer do pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol*. 2008; 34 (8): 595-600.
18. Thomas L, Doyle A, Edelman MJ. Lung cancer in women. *Chest*. 2005; 128: 370-381.
19. Parente, B. Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal nos anos de 2000/2002. *Rev Port Pneumol*. 2007; XIII (2): 255-265.

20. Kurt B, Unsal M, Dursun AB, Ayaz A, Akalin D. Lung cancer in young adults. *T Klin J Med Res.* 1998;16:5-10.
21. Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, Toshihiko S, Tsubota N. Lung cancer treated surgically in patients < 50 years of age. *Chest.* 2001; 120: 32-36.
22. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, et al. Lung cancer in patients < 50 years of age. *Chest.* 1999; 115: 1232-1236.
23. Funakoshi Y, Takeda S, Kadota Y, Kusu T, Maesa H. Clinical characteristics and surgery of primary lung cancer in young patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008; 16: 387-391.
24. Kuo C-W, Chen Y-M, Chao J-Y, Tsai C-M, Perng R-P. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest.* 2000; 117: 354-357.
25. Costa F, Barata FJ. Abordagem terapêutica do carcinoma pulmonar de não pequenas células no idoso. *Rev Port Pneumol.* 2007; XIII (6): 841-854.
26. Hurria A, Kris MG. Management of Lung Cancer in Older Adults. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53: 325-341.
27. Lichtman SM. Geriatric Oncology: a field coming of age. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25 (14): 1821-1823.
28. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex Differences in Lung Cancer Surveillance: Do tumors behave differently in elderly women?. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 Maio 1; 25(13):1705-1712.
29. Owonikoko TK, Ragin CC, Belnai CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in Elderly Patients: An analysis of the Surveillance, Epidemiology

- and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Dezembro 10; 25 (35): 5570-5577.
30. Gazdar AF, Thun MJ. Lung câncer, smoke exposure and sex. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25 (5): 469-471.
31. Sotto-Mayor R. Cancro de pulmão em não fumadores. *Ver. Port Pneumol*. 2007; XIII(3): 193-199.
32. Crispo A, Brennan P, Jockel K-H, Schaffrath-Rosario A, Wichmann H-E, Simonato L et al. The cumulative risk of lung câncer among current, ex- and never smokers in European men.
33. Etzel C, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Research*. 2003; 63: 8531-8535.
34. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Nagai K e tal. Association between lung câncer incidence and family history of lung cance. *Chest*. 2006; 130: 968-075.
35. Borrás JM, Fernández E, González JR, Negri E, Luchini F, Vecchia C e tal. Lung câncer mortality in European regions (1955-1977). *Annals of Oncology*. 2003; 14: 159-161.
36. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA e tal. Lung cancer incidence in never smokers. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 26: 472-478.

37. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology and emerging trends in clinical research. Elsevier. 2007; 55: 15-23.
38. Visbal AL, Williams BA, Nicholis FC, Marks RS, Jett JR, Aubry M-C et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78: 209-215.
39. Fernandes G, Sucena M, Lombardia E, Machado A, Hespanhol V, Queiroga H. Cancro do pulmão de não pequenas células – Comparação entre o estadiamento clínico e patológico. *Ver Port Pneumol.* 2006; XII (4): 337-357.
40. Carvalho L, Cardoso E, Nunes H, Baptista V, Gomes A, Couceiro P. Projecto de estadiamento do cancro do pulmão pela IASLC: Estudo comparativo entre a 6.^a edição TNM em vigor e a 7.^a edição proposta. *Rev Port Pneumol.* 2009; XV (1): 67-76.
41. Younes RN. Câncer de pulmão: propostas para um novo estadiamento para 2009. *Prática Hospitalar.* 2008; X(57).
42. Lababede O, Meziane M, Rice T. TNM Staging of Lung Cancer. *Chest.* 1999; 115: 233-235.
43. Hespanhol VP. Tratamento do cancro do pulmão – Decisão baseada na biologia, do gene à histologia. *Rev Port Pneumol.* 2008; XIV (Sup.2): S27-S34.
44. Henschke C, Yankelevitz D. CT Screening for lung cancer: Update 2007. *The Oncologist.* 2008; 13: 65-78.

45. Bach P, Kelley m, Tate R, McCroy D. Screening for lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 72s-82s.
46. Martinez LF, Ferreira AI. *Análise de dados com SPSS*. 2ª Edição. Lisboa: Escolar Editora; 2008.
47. Maroco J. *Análise estatística com utilização do SPSS*. 2ª Edição. Lisboa: Edições Sílabo; 2003.
48. Pestana M, Gageiro J. *Análise de Dados para as Ciências Sociais: A Complementaridade do SPSS*. 2ª Edição. Lisboa: Edições Sílabo; 2000.
49. Aaparo MS. The frail are not always elderly. *Journal of Clinical Onology*. 2005; 23 (10): 2121-2122.
50. Maio M, Perrone F. Quality of life in elderly patients with cancer. *Health and Quality outcomes*. 2003; 1 (44):1-9.
51. Luís F, Ferreira L, Vazquez F, Amaral A, Gomes J. Cancro do pulmão – numa unidade oncológica de um hospital distrital. *Rev Port Pneumol*. 2004; X (5;Sup.2): S23-S24.

ANEXOS

ANEXO 1

Autorização da Comissão de ética do Hospital Sousa Martins

HSMGuarda <hsmguarda@hsmguarda.min-saude.pt>

11 de Fevereiro de 2009
19:21

Para: moreira.mariana84@gmail.com

Exma. Senhora,

Venho por este meio informar V. Ex.^a. que após parecer da Comissão de Ética desta Instituição, se encontra autorizada a consultar os Processos Clínicos de doentes do Serviço de Pneumologia do Hospital da Guarda para a realização do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

Deverá para o efeito e para melhor articulação dessa mesma consulta, deve entrar em contacto com o Director do Serviço de Pneumologia, Dr. Luís Ferreira através do telefone 271 200 378.

Com os melhores cumprimentos.

O Conselho de Administração da Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.