



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

DIOGO ALEXANDRE JOÃO MAGALHÃES

FACTORES DE RISCO DO CARCINOMA DO PULMÃO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRª Sara Elisabete Marta Oliveira Silva Freitas**

FEVEREIRO DE 2012

Resumo

Introdução: O carcinoma do pulmão (CP) é um dos tumores malignos mais frequentes e considerado o carcinoma mais letal em todo Mundo. Daí que, é de extrema importância a quantificação e evidenciação dos factores de risco no que diz respeito à sua influência no risco de desenvolvimento do Carcinoma do Pulmão.

Objectivos: Avaliar o papel dos diversos factores de risco no processo de carcinogénese pulmonar e concluir os factores que influenciam, positivamente ou negativamente, o risco de desenvolver Carcinoma do Pulmão.

Desenvolvimento: A abordagem deste tema centra-se na elevada incidência do Carcinoma do Pulmão e do papel dos diversos factores intrincados neste processo. São descritos os vários factores de risco envolvidos na alteração da incidência do Carcinoma do Pulmão. Através de uma pesquisa realizada na Pubmed foram obtidos cerca de 350 artigos, dos quais foram seleccionados 150, pelo nome do artigo, ano de publicação e leitura dos respectivos abstracts e dos quais seleccionei 105 para o desenvolvimento deste tema.

Conclusão: O tabagismo (activo e passivo), a susceptibilidade genética, a exposição à sílica, pó da madeira, asbesto, radão e poluição ambiental são factores de risco associados, de forma consistente, ao aumento do risco de Carcinoma do Pulmão. Fármacos como os Antidepressivos Tricíclicos (ATD) e Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) também têm sido associados a um aumento da incidência de Carcinoma do Pulmão. HIV, Tuberculose, *Clamydophila pneumoniae*, carcinomas prévios, Artrite Reumatóide, DPOC e défice de α_1 – antitripsina estão também associados a um aumento do risco de Carcinoma do Pulmão. O consumo de β -carotenos, vegetais, fruta, vitaminas (A, B₆ e C), Selénio, Cobre e Zinco estão associados a uma diminuição do risco, assim como determinados fármacos: Estatinas, AINE's e Aspirina.

Este conhecimento permite uma actuação a nível preventivo, alertando a população para os factores mais prejudiciais e encorajando-o a adoptar um estilo de vida saudável.

Palavras – chave: Carcinoma do pulmão, factores de risco, tabagismo, susceptibilidade genética, ambientais, ocupacionais e alimentares.

Abstract

Introduction: Lung cancer is one of the most frequent malignant tumors and is considered the most lethal cancer in the whole world. So, it is extremely important to quantify and disclose the risk factors in regard to their influence on the risk of developing lung cancer.

Objectives: To evaluate the role of various risk factors in the process of lung carcinogenesis and conclude the factors that influence, positively or negatively, the risk of developing lung cancer.

Development: The approach of this theme focuses on the high incidence of lung cancer and the role of various factors in this intricate process. Describe various risk factors involved in altering the incidence of lung cancer. Through a survey conducted in Pubmed were obtained about 350 articles, of which 150 were selected, by item name, year of publication and reading of their abstracts and 105 of which have selected to develop this theme.

Conclusion: Cigarette smoking (active and passive), genetic susceptibility, exposure to silica, wood dust, asbestos, radon and environmental pollution are associated risk factors, consistent, increased risk of lung cancer. Drugs such as tricyclic antidepressants and Hormone Replacement Therapy have also been associated with increased incidence of lung cancer. HIV, TB, *Chlamydia pneumoniae*, previous cancers, rheumatoid arthritis, COPD and lack of α 1 - antitrypsin deficiency are also associated with an increased risk of lung cancer.

The consumption of β -carotene, vegetables, fruit, vitamins (A, B₆ and C), Selenium, Copper and zinc are associated with a decreased risk as well as certain drugs: Statins, aspirin and NSAIDs.

This knowledge allows a preventive action level, alerting people to the most harmful factors and encouraging him to adopt a healthy lifestyle.

Key - words: lung cancer, risk factors, smoking, genetic susceptibility, environmental, occupational and food.

Lista de abreviaturas:

1. CP – Carcinoma do Pulmão
2. DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
3. SNP's – Polimorfismos do nucleotídeo único
4. IARC – Agência Internacional de Pesquisa de Cancro
5. EPIC – Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
6. CAREX – International information system on occupational exposure to carcinogens
7. DDT – Diclorodifeniltriclorohexano
8. BMJ – British Medical Journal
9. CARET – Carotene and Retinol Efficacy Trial
10. ATBC – Alpha-Tocopherol and Beta-carotene Study
11. PHS – Physician's Health Study
12. PEITC – Fenilisocianato
13. THS – Terapêutica Hormonal de Substituição.
14. AAT – Deficiência de α_1 -antitripsina
15. CPNPC – Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células

Índice

1. Introdução.....	9
2. Dados epidemiológicos.....	11
3. Susceptibilidade genética.....	12
4. Factores de risco inalatórios.....	17
4.1.Tabagismo activo.....	17
4.2. Tabagismo passivo.....	19
5. Factores de risco ocupacionais.....	21
5.1. Asbesto.....	25
5.2. Radão.....	28
6. Poluição ambiental.....	31
7. Factores dietéticos.....	32
8. Factores farmacológicos.....	35
8.1. Estatinas.....	35
8.2. AINE's.....	36
8.3. Antidepressivos Tricíclicos.....	36
8.4. Terapêutica hormonal de substituição.....	36
9. Factores Infecciosos.....	37
9.1. HIV.....	37
9.2.Tuberculose.....	38
9.3. <i>Chlamyphilapneumoniae</i>	38
10. Condições pré – existentes.....	39
10.1. Carcinomas prévios.....	39
10.2. Artrite Reumatóide.....	42



10.3.	DPOC.....	43
10.4.	Deficiência de α_1 -antitripsina.....	43
11.	Factores intrínsecos:.....	44
11.1.	Género.....	44
11.2.	Idade.....	46
11.3.	Raça.....	46
12.	Conclusão.....	47
13.	Bibliografia.....	50

1. Introdução

O carcinoma do pulmão (CP) é um dos tumores malignos mais frequentes, apresentando um aumento por ano na sua incidência mundial de 2%. Nos Estados Unidos, o *Cancer Statistics 2007*, revela-nos que o cancro do pulmão ocupa a segunda posição na lista de novos casos de cancro, tanto no sexo masculino como no sexo feminino, a seguir ao cancro da próstata e cancro da mama, respectivamente.

A mortalidade devido a este tumor é muito elevada, sendo considerado o carcinoma mais letal em todo Mundo, superando a soma da taxa de mortalidade do carcinoma da mama, cólon e próstata.²⁰

Estimated New Cases*

			Males	Females			
Prostate	218,890	29%			Breast	178,480	26%
Lung & bronchus	114,760	15%			Lung & bronchus	98,620	15%
Colon & rectum	79,130	10%			Colon & rectum	74,630	11%
Urinary bladder	50,040	7%			Uterine corpus	39,080	6%
Non-Hodgkin lymphoma	34,200	4%			Non-Hodgkin lymphoma	28,990	4%
Melanoma of the skin	33,910	4%			Melanoma of the skin	26,030	4%
Kidney & renal pelvis	31,590	4%			Thyroid	25,480	4%
Leukemia	24,800	3%			Ovary	22,430	3%
Oral cavity & pharynx	24,180	3%			Kidney & renal pelvis	19,600	3%
Pancreas	18,830	2%			Leukemia	19,440	3%
All Sites	766,860	100%	All Sites	678,060	100%		

Estimated Deaths



			Males	Females			
Lung & bronchus	89,510	31%			Lung & bronchus	70,880	26%
Prostate	27,050	9%			Breast	40,460	15%
Colon & rectum	26,000	9%			Colon & rectum	26,180	10%
Pancreas	16,840	6%			Pancreas	16,530	6%
Leukemia	12,320	4%			Ovary	15,280	6%
Liver & intrahepatic bile duct	11,280	4%			Leukemia	9,470	4%
Esophagus	10,900	4%			Non-Hodgkin lymphoma	9,060	3%
Urinary bladder	9,630	3%			Uterine corpus	7,400	3%
Non-Hodgkin lymphoma	9,600	3%			Brain & other nervous system	5,590	2%
Kidney & renal pelvis	8,080	3%			Liver & intrahepatic bile duct	5,500	2%
All Sites	289,550	100%	All Sites	270,100	100%		

Figura 1 - Lista dos dez principais tipos de cancro - novos casos estimados e mortes estimadas por cancro-EU, 2007 (*Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin 2007. 57:43-66)

Em Portugal, estima-se uma incidência de 34/100000 com 28/100000 novos casos para o homem e 6/100000 para a mulher.⁴⁶

Quanto ao prognóstico, este está intimamente relacionado com a fase em que é diagnosticado. No entanto, apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, mais de 40% dos pacientes com carcinoma do pulmão apresentam metastização aquando do seu diagnóstico, daí que menos de 15% dos pacientes registem uma sobrevida superior a 5 anos após o diagnóstico.⁴⁷ Contudo, a taxa de sobrevida aos 5 anos num paciente diagnosticado com CP num estadio I é de 70%, demonstrando a extrema importância do diagnóstico precoce.¹²

Existe uma multiplicidade de factores de risco relacionados com o carcinoma do pulmão. O principal factor de risco para o desenvolvimento de carcinoma pulmonar é o tabagismo, sendo indiciado em cerca de 90% dos casos. As exposições activa e passiva ao tabaco são reconhecidos factores independentes para o desenvolvimento desta patologia.³⁷

Contudo, o carcinoma pulmonar é influenciado também por outros factores de que se destacam os factores ambientais, como por exemplo a exposição a arsénio, asbesto, berílio, radão, níquel, crómio ou cádmio.⁵⁰

Também factores dietéticos foram já intrincados na fisiopatologia do CP, designadamente uma dieta pobre em legumes e fruta. Por outro lado, a susceptibilidade genética ou uma história familiar de CP têm sido igualmente alvo de estudo, comprovando-se à semelhança doutros tumores o seu papel etiopatogénico na génese desta patologia. Também a existência de co-morbilidades predisponentes ao desenvolvimento do CP (como a fibrose pulmonar, a

DPOC, o défice de alfa1-antitripsina, a tuberculose ou a infecção por vírus oncogénicos) bem como a idade, o género ou a raça são factores potencialmente envolvidos neste processo patogenicamente complexo.¹

2. Dados epidemiológicos:

Em 2010, o carcinoma primário do pulmão acometeu 116 000 homens e 105 000 mulheres nos EUA;³⁶ 86% morreram no decorrer dos 5 anos seguintes ao diagnóstico, o que o torna a principal causa de morte por cancro em homens e mulheres. A incidência de cancro do pulmão atinge o auge entre os 55 e 65 anos de idade. O carcinoma do pulmão é responsável por cerca de 29% das mortes por cancro (31% em homens e 26% em mulheres) bem como por mais mortes nos EUA a cada ano que os carcinomas da mama, cólon e próstata combinados.¹ Actualmente, morrem mais mulheres anualmente por carcinoma do pulmão do que de carcinoma da mama. A incidência do carcinoma do pulmão nas mulheres aumentou para o dobro, quando comparada a estatística relativa ao ano de 1975, enquanto a mortalidade sofreu um aumento de 600% desde 1950.³⁶

A taxa de mortalidade por carcinoma do pulmão relativa ao sexo masculino tem vindo a diminuir; contudo, a taxa de mortalidade relativa ao sexo feminino tem vindo a manter-se ou até mesmo a aumentar. Estas taxas de mortalidade estão relacionadas com o tabagismo. Os esforços anti-tabágicos iniciados há quarenta anos e direccionados somente ao sexo masculino e um número crescente de mulheres que começou a fumar cerca de 10 a 15 anos mais tarde justificam estas diferenças evolutivas tanto a nível das taxas de incidência, como das taxas de mortalidade do carcinoma do pulmão entre homens e mulheres.³⁶

A *International Agency for Research on Cancer* estima que, em 2030, haverá aproximadamente 10 milhões de mortes anuais devidas ao carcinoma do pulmão. Por isso, o carcinoma pulmonar primário é um dos principais problemas de saúde pública com prognóstico geralmente desfavorável.¹

3. Susceptibilidade genética

Apesar do tabagismo ser a principal causa de incidência de carcinoma do pulmão, a partir de 1950 diversos estudos apontavam para uma relação entre a susceptibilidade genética e o carcinoma do pulmão. Desde cedo que Tokuhata e Lilienfeld reportaram um aumento do risco de desenvolver carcinoma do pulmão entre aqueles em que há história familiar da doença. Em 1990, Sellers e seus colaboradores determinaram a existência de um gene autossômico que está associado a uma incidência de carcinoma do pulmão em idades mais precoces, bem como um *locus* no cromossoma 6 que está associado a uma história familiar de carcinoma do pulmão. O papel deste alelo de susceptibilidade no carcinoma do pulmão esporádico não está bem esclarecido, e é provável que a variabilidade a nível da incidência do carcinoma do pulmão resulte mais comumente de diferenças individuais.⁴⁰

Os primeiros estudos acerca da susceptibilidade genética focaram-se no metabolismo dos carcinogêneos químicos, com os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos a sofrerem o primeiro enfoque, e muito trabalho tem sido feito para determinar o papel da variabilidade genética em enzimas pulmonares relacionadas com o tabagismo e o risco de carcinoma.⁴⁰

Diversos estudos epidemiológicos demonstram que a presença de história familiar positiva de carcinoma pulmonar está relacionada com um aumento do risco de carcinoma do pulmão, tendo em conta a susceptibilidade genética incipiente. A agregação familiar relacionada com

cancro do pulmão demonstrou-se primariamente em estudos de caso-controlo. Nestes, a história familiar positiva, demonstrou estar relacionada com um risco aumentado de cancro do pulmão.²

Contudo, o maior estudo efectuado relacionado com o desenvolvimento de cancro do pulmão em gémeos não confirmou uma evidência concordante que identificasse uma base genética de susceptibilidade. Um estudo *followup* que envolveu cerca de 15.924 gémeos do sexo masculino nos Estados Unidos não demonstrou concordância significativa em monozigóticos, quando comparados com dizigóticos, respeitante à incidência e taxa de mortalidade por cancro do pulmão nos dois grupos.²

Graças aos desenvolvimentos inerentes da biologia celular e molecular, têm sido publicados diversos novos dados que caracterizam as alterações celulares resultantes da exposição ao fumo do tabaco, contribuindo para o desenvolvimento da base genética relativa ao cancro do pulmão.²

Estudos recentes revelam características inerentes ao hospedeiro, essenciais no processo de carcinogénese, com enfoque nos processos de metabolismo e activação oncogénica e capacidade de reparação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA).²

Diversos constituintes do fumo do tabaco, tais como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, sofrem activação metabólica através de enzimas de fase I do citocromo P450, formando-se compostos intermediários reactivos que se ligam à molécula de DNA e provocam alterações genéticas. Duas dessas enzimas foram investigadas com o objectivo de associação ao risco de cancro do pulmão: CYP1A1 e CYP2D6. Um extenso número de polimorfismos a nível do citocromo P450 1A1 (CYP1A1) tem sido amplamente estudado através de diversos estudos epidemiológicos e meta-analíticos e têm demonstrado que alguns dos polimorfismos

do nucleotídeo único (SNPs) estão associados ao aumento do risco de carcinoma de pulmão, particularmente entre subgrupos específicos, como por exemplo os não fumadores.⁴⁰ A relação entre a enzima CYP1A1 e o risco de carcinoma do pulmão revelou discrepância de acordo com a população estudada. Um polimorfismo particular desta enzima estava directamente relacionado com um aumento do risco de carcinoma do pulmão no Japão, contudo, tanto no Brasil como nos Estados Unidos, não surtiu os mesmos efeitos.

Segundo um estudo caso-controlo, identificaram um polimorfismo particular desta enzima na população Afro-Americana e Africana, mas sem reprodutibilidade noutros estudos caso-controlo.²

Tanto o genótipo como o fenótipo foram examinados para a enzima CYP2D6. Enzima na qual determina o fenótipo para o metabolismo da debrisoquina, que tem sido alvo de especial atenção num extenso número de estudos considerando-a como factor de risco para carcinoma do pulmão. Estudos caso-controlo iniciais revelaram que metabolizadores mais rápidos têm risco aumentado de neoplasia pulmonar, revelando-se concordante com o papel hipotético da análise da taxa metabólica como determinante de risco pulmonar. Contudo, diversos estudos posteriores não revelaram resultados tão consistentes, tendo como base a análise do genótipo.²

A enzima Glutathione S-Transferase, é uma enzima de fase II do sistema do citocromo P450, que tem como função a detoxificação de metabolitos reactivos de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Existem pelo menos quatro classes geneticamente distintas de Glutathione S-Transferases: μ , α , π , e θ . A conclusão de diversos estudos referem que os indivíduos que apresentam actividade elevada do polimorfismo μ da enzima Glutathione S-Transferase têm uma

incidência de desenvolvimento de carcinoma do pulmão mais baixa. Contudo, diversos outros artigos não comprovam a mesma evidência.²

Num estudo caso-controlo relacionado com dois polimorfismos do gene CYP1A1 e a deficiência do genótipo μ da Glutathione S-transferase, verificou-se um risco extremamente elevado nos indivíduos expostos a tabagismo passivo caso ambos os genótipos de risco estivessem presentes.²

Existem outros factores relacionados à susceptibilidade aumentada de risco de cancro de pulmão entre os fumadores, onde estão englobados: oncogenes, genes supressores tumorais e capacidade de reparação do DNA. Contudo, os diversos estudos continuam a necessitar de uma clarificação mais conclusiva da associação entre as variações na capacidade de reparação do DNA e o risco de carcinoma do pulmão, mas é expectável um caminho promissor nesta área.²

Diversos genes reparadores do DNA têm sido objecto de estudo como sendo um determinante da herança da susceptibilidade ao carcinoma do pulmão, particularmente o XRCC1, XRCC3, ERCC1, XPD e XPA. Estes genes mencionados demonstraram uma relação com a exposição ao fumo do tabaco. O gene XRCC1 e o ERCC2 foram avaliados individualmente e em combinação. No geral, o polimorfismo XRCC1 foi considerado um alelo de alto risco no desenvolvimento do carcinoma do pulmão. Quando estratificado o tabagismo, a estimativa do risco é maior para os não fumadores, enquanto os fumadores com uma carga tabágica pesada apresentam uma relação inversa do risco, consistente com um estudo caso-controlo realizado na Europa. Outros estudos não encontraram qualquer associação entre os polimorfismos XPD e XRCC3 e o carcinoma do pulmão. O polimorfismo XPA foi associado ao carcinoma do pulmão, principalmente entre os fumadores pesados com exposição ocupacional a uma

variedade de agentes cancerígenos, o que sugere uma interação entre factores ambientais e esse gene.⁴⁰

Indivíduos com uma capacidade menos eficiente de reparação do DNA, têm estado associados também a um aumento da incidência do carcinoma do pulmão.²

Genes relacionados com a inflamação, através das vias pro e anti – inflamatórias têm vindo a ser associadas ao carcinoma do pulmão. Campa *et al.* reportaram diversos genes codificadores de proteínas inflamatórias e da síntese de prostaglandinas, COX-2, IL-6, IL-8. Apenas um alelo relativo à COX-2 está associado a um risco significativamente aumentado de carcinoma do pulmão. Três polimorfismos relativos à IL-10 têm vindo a ser associados como um factor de risco do carcinoma do pulmão. Estudos recentes sugerem ainda diferenças étnicas relativas a diversas citocinas, incluindo IL-1, IL-6 e IL-10.⁴⁰

Indivíduos com mutações hereditárias nos genes RB (pacientes com retinoblastoma que vivem até à idade adulta) e p53 (Síndrome de Li-Fraumeni) apresentam risco aumentado de desenvolver carcinoma do pulmão.

Indivíduos cujos familiares de 1º grau desenvolveram carcinoma do pulmão apresentam um risco duas a três vezes maior de desenvolver carcinoma do pulmão ou outras neoplasias, muitas delas sem qualquer relação com o tabaco.

Foi encontrado um gene ainda não identificado na região cromossómica 6q23, frequente em famílias sob alto risco de desenvolverem carcinoma do pulmão, independentemente do tipo histológico.⁴⁰

O conhecimento de todas estas causas hereditárias de susceptibilidade para com o carcinoma do pulmão é de extrema importância para uma detecção precoce e uma eficaz prevenção primária.

4. Factores de risco inalatórios:

4.1 Tabagismo Activo

O principal factor de risco para o desenvolvimento do carcinoma do pulmão é o tabaco, sendo indiciado em aproximadamente 90% de todos os carcinomas do pulmão.¹⁶ Contudo, convém ressaltar que o tabaco não está apenas indiciado no desenvolvimento do carcinoma do pulmão mas também constitui um factor causador de desenvolvimento de carcinomas na cavidade oral, faringe, laringe, esófago, estômago, bexiga, pâncreas, fígado, rim e útero.¹⁶

Relativamente ao tipo de tabaco, o tabaco preto está mais associado a carcinomas da faringe, laringe e cavidade oral, enquanto o branco é mais propenso ao desenvolvimento do carcinoma do pulmão.¹

Dados estatísticos apontam o tabaco como sendo responsável por aproximadamente 30% da taxa de mortalidade causada por cancro nos EUA.²⁶

O tabaco possui mais de 3500 substâncias químicas diferentes, das quais pelo menos 20 são comprovadamente cancerígenos pulmonares. Estes carcinogéneos podem ser agrupados em 3 grupos major de compostos químicos: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e N-nitrosaminas. Tendo em conta estes 3 grupos major, uma menção especial ao benzo(a)pireno, pertencente ao grupo dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e ao 4-

(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, pertencente ao grupo das N-nitrosaminas, que são extremamente cancerígenos.¹

O risco de um fumador activo desenvolver carcinoma do pulmão depende de vários factores, como por exemplo: duração e intensidade tabágicas (número de cigarros por dia), idade de iniciação e tipo de tabaco.²⁹ Diversos estudos apontam para que a probabilidade de um fumador que consuma 1 a 14 cigarros por dia desenvolver carcinoma do pulmão, em comparação com um não fumador, é sensivelmente 8 vezes maior. Um fumador com uma carga tabágica de 25 ou mais cigarros por dia terá uma probabilidade 25 vezes maior que a de um não fumador. Contudo, a duração do tabagismo, em detrimento da carga tabágica, é a condição mais importante no desenvolvimento do carcinoma do pulmão. Fumar um maço de cigarros por dia durante 40 anos é mais perigoso que fumar dois maços por dia há 20 anos.³⁸

A cessação tabágica apresenta benefícios extremamente significativos para a saúde, principalmente para aqueles que apresentam uma carga tabágica de longa duração. Não obstante a cessação tabágica diminuir o risco de desenvolver carcinoma do pulmão, esse risco nunca será igual ao de um não fumador.⁵ Um indivíduo do sexo masculino, de 75 anos, fumador ao longo de toda a vida apresenta um risco cumulativo de 15,9% de morrer de CP. A cessação tabágica às idades 60, 50, 40 e 30 anos leva a uma diminuição do risco cumulativo de morte por carcinoma do pulmão para 9,9%, 6,0%, 3,0% e 1,7%, respectivamente.⁴⁹

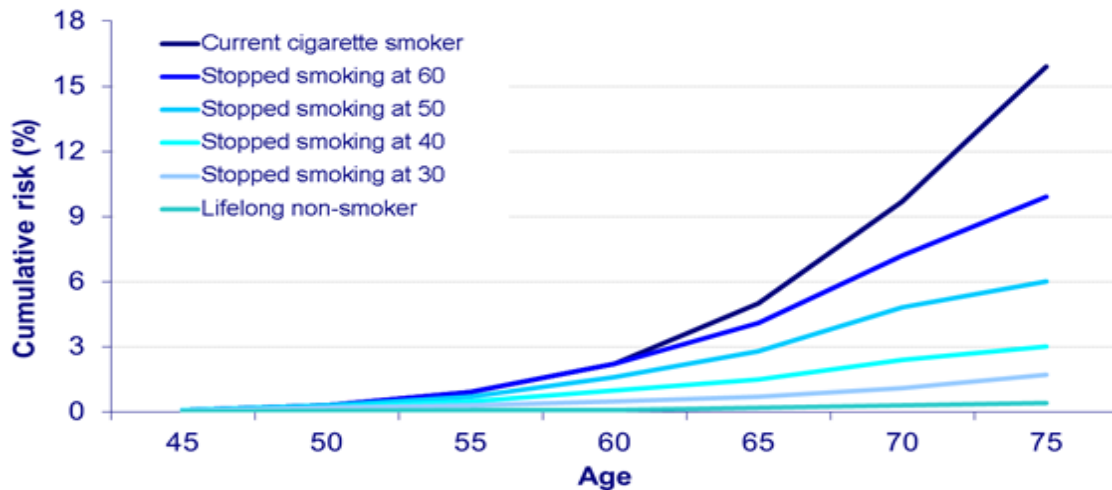


Figura 2 – Efeitos da cessação tabágica em várias faixas etárias e o risco de morte devido ao carcinoma do pulmão aos 75 anos.

Adaptado de: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/riskfactors/>

A cessação tabágica no sexo feminino apresenta também benefícios para a saúde, com uma diminuição do risco cumulativo de morte por carcinoma do pulmão. Para uma idade de 75 anos apresentará um risco cumulativo de 9,5% e uma queda para 5,3% e 2,2% para mulheres que cessaram os hábitos tabágicos aos 60 e 50 anos, respectivamente.⁴⁹

4.2 Tabagismo passivo

Recentemente, a Agência Internacional de Pesquisa de Cancro (IARC) elaborou um estudo tendo como base mais de 50 artigos referentes ao tabagismo passivo e à sua relação com o carcinoma do pulmão. Esse mesmo estudo concluiu que o risco adicional de desenvolvimento do carcinoma do pulmão por exposição ao fumo do cônjuge foi aproximadamente de 20% para as mulheres e de 30% para os homens.³²

Comparando o grande número de casos de carcinoma do pulmão disponível para metanálise por parte da IARC (cerca de 6700 casos), o relatório do estudo da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) faz uma contribuição relativamente modesta (cerca de 100 novos casos diagnosticados).⁵⁸

O estudo meta-analítico demonstrou que a exposição ao fumo do tabaco tanto em casa como no trabalho aumenta o risco de desenvolver carcinoma do pulmão em 25%. Uma exposição pesada aumentará para o dobro o risco de desenvolver carcinoma do pulmão. Este estudo afirma também que indivíduos expostos ao fumo do tabaco durante toda a sua infância e que na sua vida nunca fumaram terão um risco quatro vezes superior de desenvolver CP.⁵⁴

Algumas limitações metodológicas têm vindo a ser identificadas em estudos prévios sobre o tabagismo passivo, como a dificuldade acerca da caracterização e quantificação da exposição passiva ao fumo do tabaco.³²

Alguns autores defendem que a concentração sérica de cotinina seria um bom marcador da exposição passiva ao tabaco; contudo, foi demonstrado que é um pobre marcador do risco carcinogénico. Outros estudos defendem que a concentração urinária de compostos N-nitroso específicos do fumo do tabaco também poderiam servir como quantificadores da exposição tabágica passiva; no entanto, em fumadores passivos, apenas são encontrados 1 a 5% dos compostos encontrados nos fumadores activos, podendo essa percentagem corresponder ao aumento de risco de desenvolver CP.³²

5. Factores de risco ocupacionais:

Estimativas recentes apontam que 23% dos trabalhadores na União Europeia estão expostos a agentes carcinogéneos no seu trabalho.³¹ É importante ter em mente que a soma de fracções atribuíveis a cada composto carcinogéneo pode ser mais de 100%, já que existem muitos factores de risco que podem actuar em sinergia. Para qualquer doença, a soma de todas as causas etiológicas é superior a 100%.³¹

De acordo com a *International Information System on Occupational Exposure to Carcinogens* (CAREX), os carcinogéneos ocupacionais mais comuns são: a radiação solar, exposição ao fumo ambiental do tabaco, sílica e o pó da madeira, estes últimos três com provas de serem cancerígenos pulmonares.¹

Actualmente está comprovado que determinadas profissões são mais propensas ao desenvolvimento de CP. Indivíduos envolvidos em profissões que lidam diariamente com compostos químicos, contacto com poeira ou partículas microscópicas (asbesto, poeira da madeira, sílica) representam um grupo com maior probabilidade de desenvolver carcinoma do pulmão.^{24, 25}

Entre esses grupos, salientam-se os construtores civis (exposição ao asbesto), carpinteiros, marceneiros e trabalhadores da madeira, e empregados fabris que contactem com diversos produtos químicos.¹

De salientar que os construtores civis e os trabalhadores sujeitos à inalação do pó da madeira constituem dois grupos ocupacionais major envolvendo um grande número de indivíduos.¹

Está comprovado que o risco ocupacional está intimamente ligado ao desenvolvimento do carcinoma do pulmão uma vez que a média de 8 horas/dia de trabalho constitui um período muito extenso de exposição a essas substâncias carcinogénicas.⁸

Indústria extractiva (minério)
Exposição e processamento de compostos químicos
Produção de asbestos
Refinarias e actividades que contactam com os seguintes metais: crómio, níquel e cádmio
Pintores
Construtores civis
Indústria automobilística
Actividades relacionadas com a madeira
Indústria cerâmica
Exposição aos gases de escape
Agricultura

Figura 3 - Profissões e actividades com conhecido aumento do risco de desenvolvimento do carcinoma do pulmão.

Adaptado de: Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Public Health. 2003 May;117(3):149-56. Review.

A maior parte da informação sobre os factores de risco ocupacionais relacionados com o desenvolvimento do carcinoma do pulmão decorrem de estudos realizados em populações da Europa Oriental e Centro-Este, com exposições mais altas ocorridas neste último grupo de países. Foi realizado um estudo caso controlo envolvendo 2056 homens e 576 mulheres com diagnóstico de carcinoma do pulmão, com o intuito de avaliar o papel da exposição ocupacional, bem como as suas profissões na etiologia do carcinoma. Esse estudo foi conduzido em 6 países diferentes da Europa, nomeadamente República Checa, Hungria, Polónia, Rússia, Eslováquia e Roménia. O resultado mais importante deste estudo revela que os indivíduos relacionados com “trabalho de produção” apresentam um aumento do risco de 25% de desenvolver carcinoma do pulmão. Elevações estatisticamente significativas do risco foram encontradas em 12 profissões e 4 indústrias. Duas profissões, bibliotecários (*bookkeepers/ cashiers*) e indivíduos que na sua vida profissional manuseiem tecidos, nunca tinham sido mencionadas anteriormente; contudo, podem ter sido mencionadas fruto do acaso. Foram também observadas duas associações significativamente negativas: risco CP e compositores e artistas; risco CP e arquitectos, engenheiros e profissões relacionadas. Se a primeira associação pode ser uma descoberta casual, a segunda baseia-se numa amostra bastante grande, o que torna improvável que os resultados sejam obra do acaso.

Estudos prévios realizados na Alemanha⁸ reportaram um aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão em agricultores e criadores de gado que relacionaram com o contacto frequente com pesticidas e compostos de arsénio.⁴ O estudo em causa baseia-se em populações da Europa Central e Oriental, cuja agricultura é menos especializada e com uma engenharia agrícola mais carente comparativamente à da Europa Ocidental, daí que estes agricultores contactem mais com compostos orgânicos agrícolas. Fertilizantes como DDT (diclorodifeniltricloroetano) e HCH (hexaclorociclohexano) são

extensamente usados e considerados possíveis carcinogéneos, justificando o aumento da incidência do carcinoma do pulmão. Neste mesmo estudo, a incidência de carcinoma do pulmão elevada e estatisticamente significativa para os mineiros e trabalhadores na área da mineração está de acordo com a maior parte dos estudos prévios. O maior risco da indústria mineira é a exposição ao radão, arsénio, sílica e outros metais presentes no solo.⁴

A indústria automóvel, também está associada a uma aumento de incidência do Carcinoma do Pulmão devido à exposição ao crómio, níquel, hidrocarbonetos aromáticos tricíclicos, óleos dieléctricos e asbesto.⁴

Uma outra profissão de risco abordada no estudo referencia os soldadores, uma vez que estes estão expostos a diferentes fumos e gases que contêm óxidos e sais de diferentes metais, tais como crómio, cádmio e níquel, todos reconhecidos factores de risco.⁴¹

Relativamente aos mecânicos, este estudo não é conclusivo acerca do seu potencial risco; porém, existem estudos prévios que indiciam esta profissão como sendo uma profissão de risco no desenvolvimento do carcinoma do pulmão.⁴¹

Vidreiros e oleiros estão sujeitos à exposição asfílica, um reconhecido carcinogéneo humano, daí o significativo aumento do risco de desenvolvimento de CP.⁴¹

Estivadores e manipuladores de carga foram referidos em estudos anteriores como sendo profissões cujo risco de desenvolver cancro do pulmão estava manifestamente aumentado e justificado pela exposição ao petróleo, gasolina e emissões diesel.⁴ Contudo, neste estudo tal não foi possível comprovar.

Um estudo caso-controlo realizado em Montreal relacionou a exposição ocupacional ao níquel, crómio e cádmio e o risco de desenvolver carcinoma do pulmão, envolvendo 1598

casos e 1965 controlos.⁷ Nesse mesmo estudo, concluiu-se que há, na realidade, um ligeiro aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão, mesmo em indivíduos cuja exposição seja considerada baixa. Para o cádmio, o risco estimado depois de uma exposição substancial não foi significativo. Entretanto, na exposição ao crómio VI, neste estudo, não foi observável qualquer alteração do risco.⁷

Um outro estudo, efectuado em Hong Kong, relaciona a exposição ao pó da Sílica, emissões diesel e a pintura com o desenvolvimento do carcinoma do pulmão. Este estudo, concluiu que profissões do tipo pedreiros, carpinteiros e construtores civis foram associadas a um aumento significativo do risco de carcinoma do pulmão.⁵⁷

5.1. Asbesto

O asbesto ou amianto resulta de um conjunto de fibras naturais cujas propriedades físico-químicas de resistência e baixo custo proporcionaram um uso industrial intensivo. Estão descritas mais de 3600 aplicações do asbesto: construção, indústria petroquímica, nuclear, automobilística, naval, ferroviária, entre outras. Na União Europeia, a partir de 2002, o uso e comercialização de todo tipo de asbesto foi proibido.

A inalação de asbesto pode causar asbestose com fibrose difusa, processos pleurais benignos como placas pleurais, derrame pleural ou atelectasia redonda, mesotelioma maligno, carcinoma broncopulmonar ou outras neoplasias.⁶ Apesar da sua proibição, as patologias relacionadas com a sua utilização anterior são cada vez mais frequentes devido ao elevado período de latência e exposição (20-40 anos). Por isso, a sua perpetuação em termos de incidência e prevalência encontra-se justificada pelos inúmeros edifícios e estruturas que

contêm asbesto e um grande número de trabalhadores sujeitos à sua exposição na actividade laboral.⁶

Um dos efeitos mais nefastos decorrente da inalação do asbesto é o efeito carcinogénico. O asbesto actua induzindo a produção de radicais livres de oxigénio nas células inflamatórias, assim como provocando reordenamentos e deleções cromossómicas no ácido desoxirribonucleico.⁶

Diversos estudos epidemiológicos (coortes) defendiam que a associação entre a exposição ao asbesto e carcinoma do pulmão só tinha significado em indivíduos portadores de asbestose. Daí que alguns autores sustentassem que a exposição ao asbesto não aumentaria o risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão em indivíduos sem asbestose. Contudo, nos últimos anos, foram aparecendo evidências epidemiológicas e experimentais contra esta hipótese. No estudo longitudinal de Cullen *et al.*, estudaram-se mais de 4000 trabalhadores com alta exposição ao asbesto durante 9 a 17 anos e comprovou-se que, embora os indivíduos com asbestose tivessem maior risco de desenvolver carcinoma do pulmão, o risco entre os indivíduos radiograficamente não portadores de asbestose também permanecia elevado. Neste estudo concluiu-se também que os indivíduos com a presença de placas pleurais ou de obstrução ao fluxo aéreo, estão igualmente associados a um aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão.¹³

Um outro estudo recente demonstra que uma baixa exposição ao asbesto (2fibras/mL/ano) aumenta o risco de carcinoma do pulmão quando comparada com uma exposição de 0,5fibras/mL/ano.⁴² Outro dado interessante provém de um estudo realizado na Turquia, em que se descreve um aumento da incidência de carcinoma do pulmão em indivíduos expostos de forma ambiental a tremolita e crisotila, fibras asbestósicas conhecidas. Finalmente, a

análise para as mutações do K-ras no tecido pulmonar em pacientes com adenocarcinoma, com e sem asbestose, demonstrou uma associação entre a exposição a asbestos e esta mutação, independentemente da presença de asbestose ou não.⁴⁴

Assim, podemos concluir que a asbestose não é um requisito indispensável para o efeito carcinogénico do asbesto no pulmão.⁴⁴

Apesar da maioria dos estudos demonstrar que o asbesto é causa directa de cancro, a relação entre a dose e a resposta variam substancialmente nas populações estudadas, demonstrando que o risco de desenvolvimento de cancro por exposição a asbesto está relacionada com a exposição acumulada, indústria e tipo de fibra. Em diversos estudos demonstrou-se um risco mais elevado em indivíduos com uma alta exposição ao asbesto e uma sinergia substancial com o tabaco. Assim, a maioria de casos de carcinoma do pulmão em indivíduos expostos ao asbesto ocorre em fumadores ou ex-fumadores; contudo, como é de prever, esse risco é mais baixo em indivíduos ex-fumadores.¹⁷ Neste contexto, vários autores defendem mecanismos sinérgicos entre tabaco e cancro, estimando que o risco de desenvolver carcinoma pulmonar está aumentado cerca de 20 vezes em fumadores e 3 a 4 vezes em indivíduos expostos ao asbesto mas que aumentará para cerca de 30 a 50 vezes em indivíduos fumadores e com exposição ao asbesto¹⁷, mantendo-se esse risco cerca de 20 anos após abandono do tabaco.⁵¹ Daqui decorre que a exposição ao asbesto aumenta o efeito carcinogénico e mutagénico do tabaco.⁵¹

Por definição, indivíduos com risco elevado de desenvolver carcinoma do pulmão, pela exposição ao tabaco e asbesto, necessitam de exames complementares de diagnóstico regulares. Nos últimos anos, foram publicados diversos estudos com resultados não concordantes. Num estudo recente, efectuado a uma série de 187 trabalhadores fumadores e

expostos ao asbesto, que se submeteram a uma tomografia computadorizada, detectou-se carcinoma do pulmão em 4,3% da amostra.¹⁵ Num outro estudo, no mesmo ano, apenas em 1,6% da amostra, em condições idênticas, se detectou carcinoma do pulmão. De qualquer modo, estas percentagens são algo superiores às obtidas na população fumadora não exposta ao asbesto, em que apenas cerca de 1% da população desenvolve carcinoma do pulmão identificável nos exames imagiológicos iniciais.¹⁷

Um outro aspecto analisado em relação à exposição ao asbesto é a sua apresentação clínica. Actualmente, as evidências disponíveis estabelecem que o asbesto aumenta o risco de desenvolvimento do carcinoma do pulmão, mas não altera as suas manifestações clínicas. Alguns estudos indiciam um aumento da incidência de tumores nos lobos inferiores e um predomínio do tipo histológico adenocarcinoma, mas em estudos posteriores esta característica não foi confirmada.¹⁷

Dada a constatação do papel deletério do asbesto, a adopção de questionários sistematizados e, sempre que possível, a determinação de asbesto nos pulmões servirão não só para aumentar o seu diagnóstico como também impulsionar futuras estratégias preventivas.¹⁷

5.2. Radão

O radão é definido como sendo um gás radioactivo de origem natural que se pode acumular no ar interior dos edifícios e habitações, e está implicado em cerca de nove a vinte por cento das mortes por cancro do pulmão na Europa, como indica um estudo efectuado por Ruano-Ravina e seus colaboradores.¹

Segundo uma publicação do *British Medical Journal* (BMJ), o radão potencia os efeitos negativos do tabaco, tendo os autores verificado que o risco de carcinoma do pulmão é cerca de vinte vezes mais elevado para os fumadores do que para quem nunca fumou, comparando concentrações iguais de exposição aos efeitos do radão. De igual forma, o risco de desenvolvimento de CP aumenta proporcionalmente à concentração de radão existente nas casas habitadas, e que esta é cumulativa até trinta anos antes do aparecimento da doença, mesmo quando a radioactividade emanada pelo radão é inferior às doses limites recomendadas.³⁵

O perigo deste gás, que se escapa da superfície da Terra, deve-se às partículas radioactivas que contém. Rapidamente dispersas no ar livre, as partículas podem encontrar-se em concentrações elevadas no ar ambiente das casas, sobretudo ao nível do rés-do-chão ou dos primeiros andares, com fortes variações segundo as regiões.

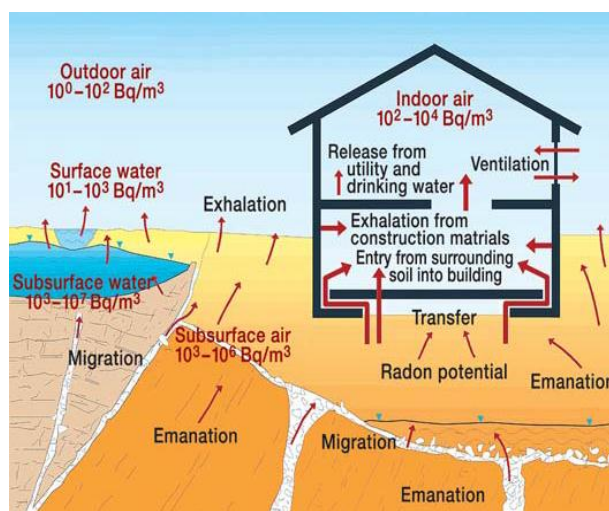


Imagem 3 – Exposição ao Radão

Adaptado de: Jaume Ferrer. *Med Clin (Barc)*.2008; 130(9):334-5

Quando é inalado, o radão é na maioria das vezes expirado imediatamente. Porém, certas partículas podem depositar-se na mucosa dos brônquios, expondo as células à radiação. Estudos prévios realizados com indivíduos relacionados com a mineração já tinham associado o radão ao carcinoma do pulmão.

Este risco está confirmado numa situação de exposição ao radão dentro de casa, de acordo com a nova investigação, que incidiu em 7148 casos de cancro do pulmão e 14.208 pessoas

que não desenvolveram a doença e que, por isso, constituíram o grupo controlo. A radioactividade do radão correspondeu em média a 97 bequereis por metro cúbico (97 Bq/m³) nas casas dos membros do grupo controlo, em comparação com 104 Bq/m³ nas casas das pessoas que contraíram cancro do pulmão, sendo que um bequerel corresponde a uma desintegração por segundo. O estudo, realizado pela professora Sarah Darby e seus colaboradores (Oxford, Reino Unido), diz respeito apenas a nove países europeus: Alemanha, Áustria, Espanha, Finlândia, França, Itália, Reino Unido, República Checa e Suécia.¹

Um artigo de revisão publicado em 2010, que relaciona o efeito da exposição ao radão e o risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão, efectuado por Klaus Schmidt e seus colaboradores, concluiu que os indivíduos expostos ao Radão apresentam um risco significativamente maior quando comparados com indivíduos não expostos.³⁵

Estudos prévios, realizados em Portugal, em 1992, permitiram fazer um levantamento preliminar das concentrações de radão no ar do interior das habitações do território continental, o qual conduziu à detecção de cerca de nove por cento de habitações com valores superiores a 200 Bq/m³ e três por cento superiores a 400 Bq/m³, segundo o Laboratório de Radioactividade Natural do Departamento de Ciências da Terra da Universidade de Coimbra.²²

6. Poluição ambiental

A poluição ambiental tem vindo a ser inculpada no aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão. Nos dias de hoje, a principal fonte de poluição são as emissões dos veículos motorizados, sistemas de aquecimento, estações de energia e outras emissões industriais. O carcinoma do pulmão tem uma incidência superior nas áreas citadinas quando comparado com as áreas rurais.¹

Os efeitos da poluição ambiental são extremamente difíceis de analisar, uma vez que o grau de exposição, a mobilidade do sujeito e as mudanças atmosféricas e topográficas das áreas em estudo são componentes dificilmente mensuráveis. Como tal, nos estudos relativos à poluição ambiental, os indivíduos da mesma área de residência consideram-se no mesmo grau de exposição relativamente à poluição.

Um estudo conduzido em Atenas acerca da poluição do ar e tabaco concluiu que a poluição ambiental provavelmente não estaria relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento do carcinoma do pulmão em não-fumadores; contudo, entre fumadores teria um efeito sinérgico que propiciaria o aumento da incidência de carcinoma do pulmão.¹ Já num outro estudo de coorte, o aumento do risco foi observado para a exposição ao ozono, dióxido sulfúrico e “partículas microscópicas”. Verificou-se também que o risco era maior para os homens do que para as mulheres. Outros autores ainda reportaram um aumento do risco de carcinoma do pulmão com a proximidade do centro urbano.¹

Num estudo de coorte, elaborado por Nielsen e seus colaboradores, através da determinação dos níveis de NOx de várias áreas de residência (indicador de poluição), encontrou uma modesta associação entre a poluição do ar e o carcinoma do pulmão.⁴⁵

Num estudo de meta-análise realizado na China por Yo Zhao e seus colaboradores concluiu-se que a poluição do ar tem um largo efeito sobre a prevalência do carcinoma do pulmão na população chinesa. Esta associação verifica-se principalmente em indivíduos residentes em áreas rurais e expostos a níveis elevados de poluição do ar no interior das suas habitações, especialmente devido à falta de combustíveis limpos para cozinhar e aquecimento. Esta meta-análise reconfirmou a estimativa de que a combustão de carvão e óleo de cozinha são os principais factores de risco de cancro de pulmão dentro do contexto da poluição do ar interior. Em relação ao efeito da exposição passiva ao fumo do tabaco, os resultados são mais ambíguos, mas ainda assim indicam uma clara associação entre este e o risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão.⁶⁰

7. Factores Dietéticos:

A dieta tem vindo a demonstrar um papel ambíguo na incidência do carcinoma do pulmão, com elementos protectores e elementos prejudiciais. Os elementos protectores incluem a ingestão de fruta e vegetais, uma vez que na sua constituição apresentam anti-oxidantes e vitaminas (A, C e E). Os maiores elementos protectores que têm vindo a ser descritos na literatura são os carotenóides em geral e β -carotenos em particular.¹ Contudo, grande parte dos estudos reportam que a ingestão de suplementos vitamínicos não apresenta qualquer tipo de efeito protector. Vários ensaios realizados, como *Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET), *Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Study* (ATBC) e *Physician's Health Study* (PHS), não identificaram qualquer efeito protector na ingestão de β -carotenos, retinol ou alfa-tocoferol. Estes resultados são ainda mais notáveis para os dois primeiros estudos (CARET e ATBC), focados em populações de risco, nomeadamente fumadores e indivíduos expostos ao

asbesto. De facto, concluiu-se que a ingestão destes suplementos vitamínicos, em indivíduos de risco, levou a um aumento da mortalidade em 28%. Estudos recentes em animais aos quais foram administrados suplementos vitamínicos também apontam para um aumento da incidência de carcinoma do pulmão.¹

No entanto, alguns alimentos como agriões, por exemplo, contêm substâncias específicas como o fenetil isocianato (PEITC), que têm propriedades inibitórias de substâncias altamente cancerígenas presentes na constituição do tabaco. Outros estudos, efectuados em animais, atribuem um efeito protector ao consumo de azeite de oliva.

A dieta pode também levar a um aumento da incidência do carcinoma do pulmão, particularmente sob a forma de gorduras saturadas, ainda que o risco observado, não seja muito elevado.¹

Quanto a este mecanismo de acção, não há uma resposta concludente, uma vez que há mais que um mecanismo possível, designadamente oxidação celular ou alteração da permeabilidade das membranas celulares à penetração das células cancerígenas.

Vegetais: Uma dieta rica em vegetais tem vindo a ser associada a uma redução do risco de carcinoma do pulmão.^{19, 52} Grande parte da literatura defende que tal não se verifica em indivíduos fumadores; porém, um estudo elaborado por Tram Kim Lam e seus colaboradores relacionando a ingestão de vegetais e o risco de carcinoma do pulmão em não fumadores concluiu que, mesmo entre não fumadores, a ingestão de vegetais leva a uma associação inversa com o risco de carcinoma do pulmão.⁵⁶

Fruta: Um elevado consumo de fruta tem vindo a ser associado a uma pequena diminuição do risco.¹⁸

Vitamina A, B6 e C: o papel das vitaminas A e C no carcinoma do pulmão ainda não está muito bem esclarecido, havendo, no entanto, vários estudos que apontam para uma diminuição do risco. A mesma associação é feita para a β -criptoxantina, que é uma precursora da vitamina A.²⁷ Quanto à vitamina B6 e à metionina, de acordo com um estudo do EPIC a elevação dos níveis corporais leva também a uma diminuição do risco.

Selênio, cobre e zinco: Elevada ingestão destes elementos está associada também a uma diminuição do risco de carcinoma do pulmão.³⁹

Ácido Fólico e vitamina B12: Um estudo conduzido na Noruega reporta um aumento da incidência de carcinoma do pulmão nos indivíduos a fazer suplementação com ácido fólico e vitamina B12.

Álcool: Um consumo moderado de vinho tinto relaciona-se com uma diminuição do risco de carcinoma do pulmão, mas para hábitos alcoólicos pesados não está provado qualquer tipo de associação relativamente ao carcinoma do pulmão.¹⁰

Carne: A ingestão excessiva de carne está associada a um aumento do risco de carcinoma do pulmão.

Chá: O chá verde está associado a uma diminuição do risco de carcinoma do pulmão em cerca de 18%. Já o chá preto não está associado a qualquer redução do risco.⁴³

Café: Um consumo moderado foi descrito na literatura como estando associado a um efeito protector no desenvolvimento do carcinoma do pulmão.⁶¹ Um consumo exagerado de café está associado a um aumento do risco de carcinoma do pulmão.³⁰

8. Factores farmacológicos:

8.1. Estatinas:

As estatinas, comumente usadas no tratamento de doença aterosclerótica, apesar do seu efeito hipolipimiente, revela um efeito anti-tumoral *in vitro* pela inibição concomitante da hidroximetilglutaril coenzima A redutase. Diversos estudos apontam para que as estatinas aumentem a apoptose,⁹ suprimam a angiogénese através dos seus efeitos a nível do factor de crescimento endotelial vascular e alterem o potencial invasivo e metastático do carcinoma do pulmão.⁹

Estudos epidemiológicos apontam para uma associação entre as estatinas e a diminuição da incidência do carcinoma do pulmão.

Um estudo caso controlo realizado por Khurana *et al.* com o objectivo de avaliar o potencial impacto das estatinas no desenvolvimento do carcinoma do pulmão, avaliou 400000 pacientes dos quais 7300 diagnosticados com carcinoma do pulmão. Nesse estudo, concluiu-se que os pacientes a fazer estatinas há mais de 6 meses estavam associados a uma diminuição do risco de carcinoma do pulmão em cerca de 55%.

Porém, há muitas questões para as quais não há resposta. A dose de estatinas está relacionada com esse efeito protector? Qual a duração do tratamento? Qual a estatina mais indicada?

8.2. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE):

Alguns estudos referem que baixos consumos de AINE estão associados a uma diminuição do risco de desenvolvimento do carcinoma do pulmão. Contudo, essa relação não é estatisticamente significativa.²⁸

Relativamente à aspirina, segundo um estudo de coorte em 109438 mulheres, concluiu-se que há uma diminuição do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão em cerca de 16%, em mulheres que fazem aspirina regularmente em baixas doses. Mulheres expostas a altas doses de aspirina manifestam precisamente o contrário, havendo um aumento significativo do risco.¹⁴

8.3. Antidepressivos:

Um estudo caso controlo conduzido em Inglaterra, envolveu pacientes dos 40-84 anos, desde 1995-2004, sem diagnóstico prévio de carcinoma do pulmão. Nesse estudo, foram diagnosticados 4336 pacientes com carcinoma do pulmão primário. A relação entre o risco de carcinoma do pulmão e a toma de antidepressivos ainda não está bem esclarecida, mas houve uma diminuição do risco para os indivíduos a fazer inibidores selectivos da recaptação de serotonina e um aumento do risco para os indivíduos a fazer antidepressivos tricíclicos.⁵³

8.4. Terapêutica hormonal de substituição(THS):

O risco de carcinoma do pulmão entre as mulheres tem vindo a aumentar. Diversos estudos foram feitos relativamente ao papel da THS no desenvolvimento do carcinoma do pulmão

propondo um aumento desse risco, não ficando comprovado esse efeito negativo, gerando a necessidade de efectuar mais estudos alargados para melhor avaliar esta hipótese.¹¹

9. Factores infecciosos:

9.1. HIV:

O carcinoma do pulmão em indivíduos HIV positivos é uma causa de morbilidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos sugerem uma elevação do risco de carcinoma do pulmão entre os indivíduos HIV positivos. O tabaco explica, por si só, uma grande parte desse aumento, uma vez que os indivíduos HIV positivos, geralmente, apresentam hábitos tabágicos pesados quando comparados com indivíduos HIV negativos. Diversos estudos apontam, no entanto, para uma forte evidência de que a infecção pelo HIV contribua para o carcinoma do pulmão independentemente do tabaco. Um estudo efectuado (ALIVE) em que os participantes tinham pesadas cargas tabágicas, envolvendo indivíduos HIV positivos e negativos, concluiu que os indivíduos HIV positivos apresentavam uma elevação do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão em cerca de 3,5 vezes.

Se o aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão entre os indivíduos HIV positivos não está completamente associada à carga tabágica, outros mecanismos podem ser considerados: o papel oncogénico decorrente da infecção por HIV, imunossupressão e diminuição da vigilância imunológica, lesões pulmonares resultantes das infecções respiratórias recorrentes, aumento da susceptibilidade para os carcinogénicos do tabaco e um aumento da instabilidade genómica. Em suma, a infecção por HIV acelera o processo de carcinogénese pulmonar.

Outra associação entre os indivíduos HIV positivos e o carcinoma do pulmão foi relatada em diversos estudos demonstrando que os indivíduos HIV positivos toxicod dependentes de substâncias injectáveis e inalatórias têm um risco acrescido de carcinoma do pulmão quando comparados com a toxicod dependência associada a outros tipos de substâncias ilícitas.³⁴

9.2. Tuberculose:

Diversos estudos têm reportado uma associação entre a tuberculose e o subsequente risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão. Para esclarecimento desta associação, diversos estudos epidemiológicos, estudos caso controlo e de meta-análise, focaram com particular atenção o tabaco, a exposição tabágica passiva e a altura do diagnóstico de tuberculose. Uma revisão sistemática dos estudos publicados demonstrou que o risco de carcinoma do pulmão é aproximadamente duas vezes maior para os indivíduos com um diagnóstico prévio de tuberculose, depois de ter em conta a carga tabágica.²³ Um dado interessante revela que esta associação é significativa para o adenocarcinoma mas para o carcinoma do pulmão epidermóide e de pequenas células esta associação não é significativa. Diversos estudos revelam que o aumento do risco persiste por mais de 20 anos depois do diagnóstico de tuberculose.²³

9.3. *Chlamydomphila pneumoniae*:

A *Chlamydomphila pneumoniae* é uma bactéria infecciosa associada a um grande espectro de doenças que incluem a pneumonia. Títulos elevados de anticorpos para a *Chlamydomphila pneumoniae* foram associados a um aumento significativo do risco de carcinoma do pulmão, apoiando um papel etiológico de infecção por *Chlamydomphila pneumoniae* na carcinogénese

pulmonar. Estes resultados destacam o potencial de redução de risco de carcinoma do pulmão através de tratamentos dirigidos às infecções por *Chlamydomphila pneumoniae* e inflamação pulmonar crónica.³

10. Condições pré-existentes:

10.1. Carcinomas prévios:

Diversos artigos têm vindo a ser publicados reforçando a ideia de que a existência de um carcinoma prévio aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão.

Das e seus colaboradores comprovaram que pacientes com linfoma de Hodgkin têm um aumento do risco de desenvolver carcinoma do pulmão. Nestes pacientes, tanto a radioterapia como a quimioterapia e a exposição ao tabaco aumentam o risco de carcinoma do pulmão. Subsequentemente, demonstraram ainda que pacientes com carcinomas torácicos após linfoma de Hodgkin apresentam uma pobre taxa de sobrevivência.⁵⁵

Askling e seus colaboradores demonstraram que pacientes com diagnóstico de carcinoma do pulmão com uma história prévia de carcinoma espinhocelular apresentam uma taxa de sobrevivência muito baixa no primeiro ano após o diagnóstico.

Um outro estudo revela que pacientes com diagnóstico de carcinoma do pulmão com uma história prévia de uma ou mais neoplasias e com exposição tabágica apresentam uma baixa taxa de sobrevivência.⁵⁵

Numa revisão aos artigos publicados na Medline acerca do carcinoma do pulmão, Johnson e seus colaboradores concluíram que o risco de desenvolvimento de um segundo carcinoma

primário do pulmão em pacientes com um carcinoma de não pequenas células que sobreviveram à ressecção é de aproximadamente 1 a 2% por paciente por ano. Afirmaram também que a sobrevivência média após o diagnóstico de um segundo carcinoma do pulmão nestes pacientes é entre 1 a 2 anos e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de aproximadamente 20%. No mesmo estudo, concluíram que o risco médio de desenvolver um segundo carcinoma do pulmão em pacientes com carcinoma de pequenas células, que sobreviveu após tratamento, é de aproximadamente 6% por paciente por ano, que o risco aumenta aproximadamente de 2 para mais de 10% por paciente por cada 10 anos após o tratamento inicial, e que apenas 7% dos doentes com carcinoma de pequenas células sobrevivem 2 anos ou mais.⁵⁵

Foi demonstrado também que indivíduos com um carcinoma de não pequenas células no estágio I completamente ressecado e com uma história prévia de neoplasia, apresentam uma mortalidade aos 5 anos 1,5 vezes maior relativamente aos indivíduos sem história previa de neoplasia.⁵⁵

Das e seus colaboradores mostraram que a TC de triagem para carcinoma de pulmão pode aumentar a sobrevivência entre os sobreviventes do linfoma de Hodgkin, com um benefício comparável a outras estratégias de triagem como, por exemplo, a mamografia bianual para rastreio do carcinoma da mama, Papanicolaou para o carcinoma do colo do útero e rastreio do carcinoma colorretal em homens com idade igual ou superior a 50 anos de idade.⁵⁵

Surpreendentemente, Duchateau e seus colaboradores descobriram que a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi significativamente melhor para pacientes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) que tinham mais de dois carcinomas malignos primários relativamente a pacientes com carcinoma do pulmão de não pequenas células sem qualquer

outra neoplasia primária prévia. Afirmam também que a taxa de sobrevivência aos cinco anos em pacientes com CPNPC com um tumor secundário no período de acompanhamento é melhor comparativamente à taxa de sobrevivência dos pacientes sem um segundo tumor.⁵⁵

Liu e seus colaboradores demonstraram que o estadio e sobrevida média de pacientes com carcinoma primário do pulmão que desenvolveram um segundo carcinoma primário de pulmão foram melhores do que em pacientes que primeiro desenvolveram um carcinoma não pulmonar e que posteriormente desenvolveram um subsequente carcinoma primário do pulmão.⁵⁵

Um estudo realizado por Koppe encontrou resultados semelhantes, quando mostrou que uma história neoplásica prévia era um factor prognóstico favorável na sobrevivência de pacientes com carcinoma do pulmão.⁵⁵

Embora não haja consenso relativamente ao *follow-up* de acompanhamento para pacientes com carcinoma do pulmão ou outras doenças malignas, Brock e seus colaboradores recomendam, após excisão tumoral (a cada 3-6 meses), exames complementares de diagnóstico, como radiografia do tórax ou tomografia computadorizada, especialmente para os 2 primeiros anos, que é quando há uma maior incidência (75%) do segundo carcinoma primário do pulmão.⁵⁵

Koppe e seus colaboradores concluíram também que o segundo carcinoma primário de não pequenas células do pulmão tem um prognóstico idêntico comparativamente ao primeiro carcinoma primário de não pequenas células do pulmão. Caso o aparecimento deste segundo carcinoma ocorra durante o *follow up* do primeiro, o mesmo diagnóstico e a mesma terapêutica deverão ser instituídos.⁵⁵

Alguns estudos afirmam ainda que o risco de desenvolver carcinoma do pulmão depois do diagnóstico de carcinoma testicular está também aumentado.⁵⁵

10.2. Artrite Reumatóide:

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crónica grave, debilitante, com localização variada mais comumente nas articulações sinoviais e tecidos periarticulares, que causa dor e deformidade progressiva e é considerada incurável actualmente.

A expectativa de vida pode ser reduzida tanto em homens como em mulheres com artrite reumatóide. Os pacientes com o tipo mais grave da doença apresentam as mais altas taxas de mortalidade; por essa razão, muitos reumatologistas têm vindo a desenvolver estratégias terapêuticas mais precoces e agressivas.

É muito frequente, aproximadamente 10% das manifestações articulares são causadas pela artrite reumatóide. A origem da doença está relacionada com distúrbios emocionais ou ao sistema imunológico (autoimune).

A artrite reumatóide acomete homens e mulheres de todas as idades, com picos de incidência em adultos jovens e mulheres em pré-menopausa. A sua incidência é maior entre mulheres dos 50 aos 70 anos, tendo uma relação de prevalência de 2-3:1 em relação aos homens.

Com o intuito de investigar a ocorrência de carcinoma do pulmão em pacientes com artrite reumatóide, numa população de idosos nos Estados Unidos, Khurana e seus colaboradores realizaram um estudo caso controlo envolvendo 483 721 pacientes. Este estudo reporta uma associação entre a terapêutica imunossupressora e um aumento da incidência de carcinoma do

pulmão. Contudo, muitos pacientes com artrite reumatóide que não fizeram terapêutica imunossupressora também apresentam um risco aumentado de carcinoma do pulmão. Neste estudo, constatou-se de igual forma que os pacientes sujeitos a quimioterapia têm maior predisposição ao desenvolvimento de artrite reumatóide; contudo, não há dados elucidativos referentes ao facto do carcinoma do pulmão predispor ao desenvolvimento de artrite reumatóide.

As elucidações finais deste estudo demonstram uma associação significativamente positiva entre a artrite reumatóide e o aumento da incidência do carcinoma do pulmão quando comparativamente às populações sem artrite reumatóide. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos permanecem por esclarecer.³³

10.3. DPOC e Deficiência em α 1-antitripsina:

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença crónica, progressiva e parcialmente reversível que acomete os pulmões e tem como principais características a obstrução e inflamação brônquicas, associadas a uma destruição das paredes alveolares e respectivos leitos capilares. Ocorre com mais frequência em homens acima dos 40 anos e fumadores.

Os principais sintomas dos pacientes são a limitação do fluxo aéreo (entrada e saída do ar), principalmente na fase expiratória, a dispneia (falta de ar), a hiperinsuflação dinâmica que leva ao encurtamento das fibras musculares do diafragma, fadiga muscular, insuficiência respiratória entre outros.

Os principais factores desencadeantes da DPOC (enfisema e bronquite crónica) estão relacionados principalmente com o tabagismo, seguido de exposição passiva ao fumo, exposição prolongada a poeiras, poluição ambiental, e até factores genéticos, como nos casos em que se comprova a deficiência de enzimas essenciais à preservação da normal arquitectura do parênquima pulmonar.

A deficiência de α 1-antitripsina (AAT) é um transtorno hereditário que pode causar DPOC e com menor frequência uma doença crónica do fígado, sendo diagnosticada maioritariamente em adultos jovens (30-40 anos). Ambas as doenças podem ameaçar a vida. O fígado das pessoas com este transtorno não produz ou produz uma variante defeituosa da proteína AAT. Quando a proteína AAT é inexistente ou disfuncionante, deixa os pulmões desprotegidos da elastase, podendo ocorrer dano pulmonar, mais frequentemente na forma de enfisema.

Um estudo conduzido por Ping Yang e seus colaboradores, relacionando a influência da deficiência em AAT e DPOC na incidência do carcinoma do pulmão, reportou um aumento, em cerca de 70% na incidência de carcinoma do pulmão em indivíduos portadores de deficiência de AAT, e de 16% em doentes com DPOC de outras etiologias.⁵⁹

11.Factores intrínsecos:

11.1. Género:

Diversos artigos referem ratios homem:mulher diferentes, embora todos eles descrevam uma maior incidência no sexo masculino. Alguns estudos relataram uma maior relação no ratio homem:mulher nos jovens enquanto noutros o ratio era superior para os idosos. Gadgeel *et al.* descreveram que a razão entre homens e mulheres foi de 1,9:1 e 1,4:1 nos jovens e idosos,

respectivamente. Funakoshi *et al.* obtiveram um ratio de 1,99:1 nos jovens e 2,89:1 nos idosos e Kuo *et al.* um ratio de 0,89:1 e 6,66:1 para jovens e idosos, respectivamente. Estas diferenças entre homens e mulheres podem dever-se ao facto de haver um aumento da mortalidade a nível das mulheres e uma diminuição da mesma nos homens. 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.

A vasta maioria das casuísticas mostra uma incidência maior de homens do que de mulheres. Wisnivesky *et al.*, num estudo com 18967 pacientes idosos portadores de 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.*. Em Portugal, Parente e colaboradores relataram que 81,8% dos pacientes eram do sexo masculino, à semelhança do trabalho de Teixeira *et al.* em que 81,7% eram do sexo masculino.

As diferenças entre género, não só a nível da incidência, mas também na apresentação clínica, tipo histológico e *outcome* têm vindo a ser reportadas por inúmeros estudos. O tipo histológico mais frequente no sexo feminino é o adenocarcinoma, sendo o diagnóstico efectuado mais vezes numa idade mais precoce e com doença localizada. O sexo feminino é mais susceptível de desenvolver CP do que os homens, mas têm menor probabilidade de morrerem da doença. Essas diferenças podem estar associadas a influências hormonais e de factores ligados ao género, ou seja, padrões de comportamento condicionados pela sociedade e cultura envolventes, como demonstra um artigo recente de Sarah Payne.⁴⁸

11.2. Idade:

A maior incidência de carcinoma do pulmão ocorre por volta dos 65 anos de idade. Este dado está intimamente ligado com a exposição ao fumo do tabaco. Porém, a partir dos 80 anos, verifica-se um decréscimo na incidência do carcinoma do pulmão. Estes dados estatísticos podem ser devidos a uma menor prevalência de exposição tabágica entre os mais idosos ou devido a uma carga genética resistente e que contraria a incidência do carcinoma do pulmão. Contudo, nenhuma destas justificações estão devidamente fundamentadas.¹

11.3. Raça:

Ligeiras diferenças étnicas têm vindo a ser observadas (Africanos, Americanos e Neozelandeses apresentam a mais alta taxa de mortalidade por carcinoma de pulmão) e a predisposição genética tem vindo a ser relacionada com essas diferenças.

Diversos estudos documentam que para o mesmo nível de exposição ao tabaco, o risco relativo para os indivíduos de raça negra vs caucasianos foi de 1.8. Mulheres chinesas, do sexo feminino, apresentam taxas de incidência muito elevadas, que pode ser explicado pelo fumo da madeira e do óleo que são os meios utilizados para cozinhar.¹

12. Conclusão:

Os dados epidemiológicos internacionais relativos ao cancro do pulmão são, além de desanimadores, fortemente alarmantes. A necessidade de a médio prazo se delinear um plano de intervenção mais activo e eficaz no campo do rastreio e diagnóstico precoce desta patologia obriga-nos a equacionar o que está na origem deste actual problema de saúde pública, e que redonda invariavelmente na identificação e posterior controlo dos factores de risco. Daí, julgamos, a pertinência do tema que procurámos de forma sintética mas objectiva aflorar neste trabalho.

A sustentação da teoria genética tem por base um elevado número de estudos dirigidos à identificação de alterações genómicas capazes de só por si constituírem risco de desenvolvimento de carcinoma do pulmão. Do que até agora se conhece, permanece ainda incerto este papel determinante e a maioria dos trabalhos concorda em enunciar alterações genómicas relacionadas com o cancro do pulmão mas que resultam na maioria das vezes de interacções ambientais, designadamente com o tabaco. Se é quase certo que para o complexo processo carcinogénico é essencial a promoção de alterações genómicas celulares, não foram ainda identificadas com consistência estas mesmas alterações e a determinação destes potenciais alvos terapêuticos parece ainda longínqua.

O contributo das agressões inalatórias, quer resultantes do tabagismo activo ou passivo, quer de um contexto laboral ou ambiental, é dos mais significativamente consistentes da Literatura actual. De facto, o papel do tabagismo activo ou passivo é considerado um dado adquirido na etiopatogénese do carcinoma pulmonar tal é a diversidade de estudos que atestam esta relação, cujos mecanismos fisiopatogénicos subjacentes necessitam ainda de maior clarificação mas permitem já aferir concretamente estenexo causal.

Também a exposição a partículas cancerígenas no local de trabalho, das quais destacámos o radão e o asbesto, apresenta um corpo robusto de Literatura a sustentá-la numa relação causal com o carcinoma pulmonar. Outras fontes inalatórias designadamente no ambiente indoor e outdoor têm sido mais questionáveis, havendo relatos contraditórios na Literatura actual, que serão apenas esclarecidos com trabalhos vindouros.

A associação entre carcinoma do pulmão e hábitos dietéticos está longe de ser consensual mas transversalmente parece haver um papel protector da maioria das vitaminas e alguns oligoelementos. Contudo, esta é uma área controversa a necessitar de melhor esclarecimento futuro.

Os hábitos medicamentosos são tradicionalmente questionados na etiopatogenia de diversas patologias. No entanto, uma relação inequívoca de causalidade entre grupos farmacológicos e carcinoma do pulmão parece não ser ainda consistente à luz dos conhecimentos actuais.

De salientar a correlação positiva entre infecção por HIV ou Tuberculose e risco de desenvolvimento de cancro do pulmão. De facto, estas infecções parecem ser variáveis independentes contributivas para o processo carcinogénico e devem ser activamente identificadas e monitorizadas.

Condições clínicas pré-existentes como a DPOC, a artrite reumatóide ou uma história pessoal de neoplasia parecem relacionar-se directamente com um aumento do risco de carcinoma pulmonar, quer decorrente da própria doença quer da terapêutica que lhe está inerente.

Finalmente, factores intrínsecos como a idade, o género ou a raça, classicamente englobáveis nos factores de risco identificados, têm tido mais recentemente uma tendência a esbater-se pelas alterações epidemiológicas registadas a nível mundial.

A identificação destes factores de risco acima elencados não assegura para já uma correcta vigilância preventiva no cancro do pulmão, não só pela inconsistência de muitos resultados publicados mas também pela provável omissão na identificação de outros factores eventualmente mais relevantes na etiopatogenia do carcinoma pulmonar.

13. Bibliografia:

1. A. Ruano-Ravina, A. Figueiras, J.M. Barros-Dios. Lung Cancer and related risk factors: na update of the literature. *Public Health*. 2003 May;117(3):149-56. Review.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):21S-49S
3. Anil K. Chaturvedi, Charlotte A. Gaydos, Patricia Agreda, et al. Chlamydia pneumoniae Infection and Risk for Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1498-1505.
4. Bardin-Mikolajczak A, Lissowska J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Navratilova M, Bencko V, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, Mannetje A, Brennan P, Boffetta P. Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study. *Cancer Causes Control*. 2007 Aug;18(6):645-54. Epub 2007 May 23.
5. Baron JÁ, Rohan TE. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 269-89.
6. Becklake MR, Bagatin E, Neder JA. Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:356-69.
7. Beveridge R, Pintos J, Parent ME, Asselin J, Siemiatycki J. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am J Ind Med*. 2010 May;53(5):476-85.
8. Bruske-Hohlfeld I, Mohner M et al (2000) Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 151:384-395
9. Cafforio P, Dammacco F, Gernone A, et al. Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells. *Carcinogenesis* 2005; 26:883-891
10. Chun Chao, Jeff M. Slezak, Bette J. Caan, et al. Alcoholic Beverage Intake and Risk of Lung Cancer: The California Men's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2692-2699.
11. Claudia M. Greiser, Eberhard M. Greiser, Martina Dörenths. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer—Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 65 (2010) 198–204
12. Coleman MP, Rachet B, Woods LM, Mitry E, Riga M, Cooper N. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2004;90:1367-73
13. Cullen MR, Barnett MJ, Balmes JR, Cartmel B, Redlich CA, Brodtkin CA, et al. Predictors of lung cancer among asbestos-exposure men in the beta-carotene and retinol efficacy trial. *Am J Epidemiol*. 2005;61:260-70
14. D Feskanich, C Bain, AT Chan, N Pandeya, FE Speizer and GA Colditz. Aspirin and lung cancer risk in a cohort study of women: dosage, duration and latency. *British Journal of Cancer* (2007) 97, 1295 – 1299
15. Das M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, Hering KG, Sirbu H, Zschesche W, et al. Asbestos surveillance program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos exposed high risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol*. 2007;7:1193-9
16. David E Midthun, MD. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. 2011;19.1:2011
17. Ferrer J, Cruz MJ. Asbestos as risk factor for lung cancer. *Med Clin (Barc)*. 2008 Mar 15;130(9):334-5.
18. Frederike L. Büchner, H. Bas Bueno-de-Mesquita, Martine M. Ros, et al. Variety in Fruit and Vegetable Consumption and the Risk of Lung Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2278-2286.

19. Galeone, C., et al., Dietary intake of fruit and vegetable and lung cancer risk: a case-control study in Harbin, northeast China. *Ann Oncol*, 2007.18(2): p. 388-92
20. Hirsch FR, Lippman SM. Advances in the biology of lung cancer chemoprevention. *J Clin Oncol* 2005;23:3186-97
21. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/riskfactors/>
22. http://www.dct.uc.pt/index.php?option=com_allcontacts&view=items&cid=10&id=10&Itemid=66&lang=pt&limitstart=1
23. Hui-Ying Liang, Xue-Lian Li, Xiao-Song Yu, Peng Guan, Zhi-Hua Yin, Qin-Cheng He and Bao-Sen Zhou. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review. *Int. J. Cancer*: 125, 2936–2944 (2009).
24. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Man – made mineral fibers and radon. Lyon: IARC;1998.
25. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Wood dust and formaldehyde, vol.62. Lyon: IARC; 1995.
26. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation of the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1672-1694
27. Jessie A. Satia, Alyson Littman, Christopher G. Slatore, Joseph A. Galanko, and Emily White. Long-term Use of b-Carotene, Retinol, Lycopene, and Lutein Supplements and Lung Cancer Risk: Results From the VITamins And Lifestyle (VITAL) Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:815–828
28. JH Olsen, S Friis, AH Poulsen, J Fryzek, H Harving, A Tjønneland, HT Sørensen and W Blot. Use of NSAIDs, smoking and lung cancer risk. *British Journal of Cancer* (2008) 98, 232 – 237
29. Joly OG, Lubin JH, Caraballoso M. Dark tobacco and lung cancer in Cuba. *J Natl Can Inst* 1983;70:1033-9.
30. Julie A. Baker, Susan E. McCann, Mary E. Reid, Susan Nowell, Gregory P. Beehler, and Kirsten B. Moysich. Associations Between Black Tea and Coffee Consumption and Risk of Lung Cancer Among Current and Former Smokers. 2005, Lawrence Erlbaum Associates, Inc. 52(1), 15–21
31. Kauppinen T, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10-18
32. Kawachi I. More evidence on the risks of passive smoking. *BMJ*. 2005 Feb 5;330(7486):265-6.
33. Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1704-8. Epub 2008 Jul 15.
34. Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, Samet J, Engels EA. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 1;45(1):103-10.
35. Klaus Schmid, Torsten Kuwert, Hans Drexler. Radon in Indoor Spaces An Underestimated Risk Factor for Lung Cancer in Environmental Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Mar;107(11):181-6. Epub 2010 Mar 19.
36. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb;196(2):287-95.
37. L.S. Chen, K.A. Kaphingst. Risk Perceptions and Family History of Lung Cancer: Differences by Smoking Status. *Public Health Genomics* 2011;14:26-34
38. Lubin J.H. et al., Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity *Am J Epidemiol*, 2007. 166(4):p.479-89
39. Mahabir, S., et al., Dietary Zinc, copper, and selenium, and risk of lung cancer. *Int J Cancer*, 2007. 120(5): p.1108-15

40. Mary E. Reid, Regina Santella, Christine B. Ambrosone¹. Molecular Epidemiology to Better Predict Lung Cancer Risk. *Clinical Lung Cancer*, Vol. 9, No. 3, 149-153, 2008
41. Matos E, Vilensky M, Mirabelli D, Boffetta P (2000) Ocupacional exposures and lung câncer in Buenos Aires, Argentina. *J Occup Environ Med* 42:653-659
42. Meguellati-Hakkas D, Cyr D, Stucker I, Febote J, Pilorget C, Luce D, et al. Lung cancer and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical cohort study in France. *J Occup Environ Med*. 2006; 48:1166-72
43. Naping Tang, YueminWu, Bo Zhou, BinWang, Rongbin Yu. Green tea, black tea consumption and risk of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer* 65 (2009) 274–283.
44. Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK, Mark EJ, Wain JC, Kelsey KT. K-ras mutation and occupational asbestos exposure in lung adenocarcinoma: asbestos-related cancer without asbestosis. *Cancer Res*. 1999;59:4570-3.
45. Ole Raaschou-Nielsen, Helle Bak, Mette Sørensen, et al. Air Pollution from Traffic and Risk for Lung Cancer in Three Danish Cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1284-1291. Published online May 5, 2010.
46. Parente B et al. Estudo Epidemiológico do Cancro do pulmão no Norte de Portugal. Resultados de 5 anos (2000/2004). *Rev Port Pneumol*2006; XII (2,supl 1): S41.
47. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global câncer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
48. Payne S. 'Smoke like a man, die like a man?': a review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Soc Sci Med*. 2001 Oct;53(8):1067-80.
49. Peto, R., et al., Smoking, smoking cessation, and lung cancer in UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*, 2000. 321 (7257): p. 323-329
50. Rachele Beveridge, Javier Pintos, Marie-Élise Parent, Jérôme Asselin and Jack Siemiatycki. *American Journal of Industrial Medicine* 2010;53:476-485
51. Reid A, De Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med*. 2006;63:509-12.
52. Rylander, R. and G. Axelsson, Lung cancer risks in relation to vegetable and fruit consumption and smoking. *Int J Cancer*, 2006. 118(3): p. 739-43
53. Sengwee Toh, Luis A. Garcia Rodríguez Sonia Hernández-Díaz, Use of antidepressants and risk of lung câncer. *Cancer Causes Control* (2007) 18:1055–1064.
54. Stayner, L., et al., Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*, 2007. 97(3): p. 545-51
55. Toloza EM. Previous tumour as a predictor of risk of developing lung câncer. *Thorax*. 2007 May;62(5):373-4.
56. Tram Kim Lam, Ingo Ruczinski, Kathy J. Helzlsouer, et al. Cruciferous Vegetable Intake and Lung Cancer Risk: A Nested Case-Control Study Matched on Cigarette Smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2534-2540.
57. Tse LA, Yu IS, Au JS, Qiu H, Wang XR. Silica dust, diesel exhaust, and painting work are the significant occupational risk factors for lung cancer in nonsmoking Chinese men. *Br J Cancer*. 2011 Jan 4;104(1):208-13. Epub 2010 Nov 23.
58. Vineis P, Airoidi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330:277-80
59. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1097-103.

60. Yu Zhao, Shuxiao Wang, Kristin Aunan, Hans Martin Seip, Jiming Hao. Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis. *Science of the Total Environment* 366 (2006) 500–513.
61. Yuk-Lan Chiu, Xiao-Rong Wang, Hong Qiu, Ignatius Tak-Sun Yu. Risk factors for lung cancer: a case–control study in Hong Kong women. *Cancer Causes Control* (2010) 21:777–785