

## ÍNDICE

<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Introdução</b> .....	6
<b>Material e Métodos</b> .....	8
<b>Resultados</b> .....	11
<b>Discussão e Conclusões</b> .....	18
<b>Referências</b> .....	25
<b>Agradecimentos</b> .....	29
<b>Anexos</b> .....	30

## RESUMO

*Introdução* – O Pneumotórax Espontâneo Primário (PEP) é uma patologia que ocorre sem evento precipitante, numa pessoa sem evidência clínica de doença pulmonar. Embora se considere que a maioria resulta da rotura de uma *bleb* ou bolha subpleural, permanecem frequentemente desconhecidos os factores que levam ao aparecimento desta patologia.

*Objectivos* – Identificação dos factores de risco para desenvolvimento de PEP, abordando factores de risco conhecidos e outros ainda pouco estudados. Secundariamente, analisaram-se eventuais factores de risco para a recorrência dessa patologia.

*Metodologia* – Este estudo incide sobre os doentes internados, nos últimos 5 anos, no Serviço de Pneumologia dos HUC devido a episódio de PEP, com idades entre os 18 e os 35 anos, no âmbito do Projecto de Investigação “Estudo Genético de Pneumotórax Espontâneo Primário”. Analisou-se o perfil anatómico, antecedentes pessoais e familiares, manifestações clínicas e radiológicas e evolução clínica dos doentes. Para comparação, utilizaram-se os dados de três populações de controlo. Na análise das variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student e na análise das variáveis categoriais foi realizado o teste exacto de Fisher.

*Resultados* – Foram estudados 23 doentes, com relação homem/mulher de 6,7:1 e idade média (DP) de 22,8 (3,5) anos de idade no episódio inicial. Comparando com a população controlo, os doentes do sexo masculino revelaram ser significativamente mais altos ( $P < 0,001$ ), ter menor peso ( $P < 0,005$ ) e menor índice de massa corporal ( $P < 0,001$ ). Os hábitos tabágicos dos doentes revelaram-se superiores aos da população controlo, apesar dessa diferença estar no limiar da significância estatística ( $P = 0,06$ ). O consumo de cannabis foi também superior nos doentes ( $P = 0,18$ ). A existência de história familiar foi detectada em 8,7% dos doentes. Houve recorrência desta patologia em 43,4%, não existindo diferença significativa na

comparação da altura, peso, índice de massa corporal, consumo de tabaco, consumo de cannabis e cessação tabágica, entre os doentes com recorrência *versus* sem recorrência.

*Conclusões* – Confirmaram-se como factores de risco para o desenvolvimento de PEP, o sexo masculino, a idade jovem em adultos, a maior altura, o menor peso, o menor índice de massa corporal, os hábitos tabágicos e a existência de antecedentes familiares. O consumo de cannabis não ficou demonstrado ser factor de risco, embora se recomendem novos estudos com maior dimensão. O risco de recorrência não revelou estar relacionado com os factores de risco para a incidência da patologia, nem com a cessação tabágica após o episódio inicial.

**Palavras-chave:** Pneumotórax espontâneo primário, factores de risco, etiologia, epidemiologia, perfil anatómico, índice de massa corporal, tabaco, cannabis, recorrência

## ABSTRACT

*Background* – Primary Spontaneous Pneumothorax (PSP) is a condition that occurs without precipitating event in a person with no clinical evidence of lung disease. Although it is considered that most PSP results from rupture of a subpleural bleb or bulla, the factors that lead to this disease often remain unknown.

*Objectives* – Identification of risk factors for development of PSP, exploring known risk factors and poorly studied factors. Additionally, possible risk factors for PSP recurrence were analyzed.

*Methods* – This study focused on hospitalized patients in the last 5 years in the Department of Pulmonology of HUC due to an episode of PSP, aged between 18 and 35 years old, included in the Research Project ‘Genetic Study of Primary Spontaneous Pneumothorax’. The physical characteristics, personal and family history, clinical and radiological features and clinical outcome of patients were analyzed. For comparison, we used data from three control populations. Student t test was used in the analysis of continuous variables and Fisher’s exact test was used in the analysis of categorical variables.

*Results* – A total of 23 patients were studied with male to female ratio of 6.7:1 and mean (SD) age of 22.8 (3.5) years old at the initial episode. Compared with the control population, the male patients were found to have greater height ( $P < 0.001$ ), lower weight ( $P < 0.005$ ) and lower body mass index ( $P < 0.001$ ). The patients smoking habits proved to be superior to the control population, although this difference had a borderline  $P$  value ( $P = 0.06$ ). Cannabis consumption was also higher in PSP patients ( $P = 0.18$ ). The existence of family history was detected in 8.7% of patients. Recurrence of the disease was detected in 43.4%, with no significant differences in the comparison of height, weight, body mass index, smoking,

cannabis consumption and smoking cessation among patients with recurrence *versus* no recurrence.

*Conclusion* – Male sex, young age in adults, greater height, lower weight, lower body mass index, smoking habits and the existence of family history were confirmed as risk factors for the development of PSP. Cannabis consumption was not proved as a risk factor, although further studies with larger number of patients are recommended. The risk of recurrence was found to be not related to the risk factors for the incidence of the disease or to the smoking cessation after the initial episode.

**Keywords:** Primary spontaneous pneumothorax, risk factors, etiology, epidemiology, physical characteristics, body mass index, tobacco, cannabis, recurrence.

## INTRODUÇÃO

O Pneumotórax Espontâneo Primário (PEP) é definido como a acumulação de ar no espaço pleural, que ocorre sem evento precipitante, numa pessoa sem evidência clínica de doença pulmonar. Numa das séries mais extensas, a incidência de PEP ajustada à idade foi de 7,4 / 100 000 homens por ano e de 1,2 / 100 000 mulheres por ano (Melton et al., 1979). A ocorrência de PEP é substancialmente maior nos homens do que nas mulheres e é mais frequente entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo raro a ocorrência de um primeiro episódio após os 40 anos. (Levine et al., 2008).

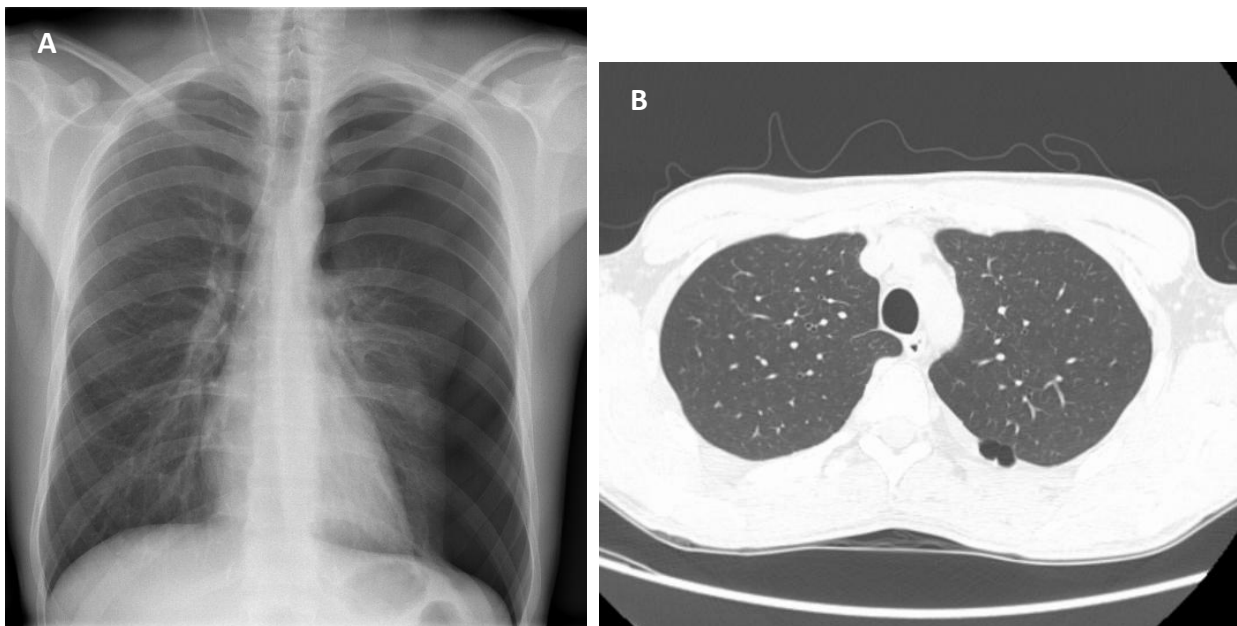
Em termos etiológicos, é possível que muitos doentes tenham uma doença pulmonar não conhecida, sendo consensual que a maioria dos PEP resulta da rotura de uma *bleb* ou bolha enfisematosa subpleural (Figura 1), habitualmente localizadas nas porções apicais dos lobos superiores pulmonares (Lesur et al., 1990). A patogenia mais provável para as *blebs* e bolhas subpleurais refere-se à inflamação das vias aéreas, sendo o consumo de tabaco um factor que pode estar fortemente associado a essa inflamação, provocando uma bronquiolite respiratória (Cottin et al., 1998).

Pensa-se actualmente que o PEP possa resultar de uma complexa interacção entre factores genéticos e ambientais. Entre os factores de risco predisponentes que têm sido propostos, o tabagismo é tido como um factor com forte associação com o PEP, parecendo fazê-lo também de forma dose-dependente, em termos de quantidade de cigarros por dia e de duração de exposição (Bense, Eklund et al., 1987). Os doentes com PEP têm habitualmente um biótipo longilíneo, sendo indivíduos relativamente mais altos e mais magros (Withers et al., 1964; Melton et al., 1981). Nos indivíduos altos, a maior pressão de distensão a que os alvéolos do ápice pulmonar estão sujeitos, pela maior pressão negativa pleural, pode levar à formação de *blebs* subpleurais. Existe também uma tendência familiar evidente para a

ocorrência de PEP, havendo uma provável componente genética envolvida, admitindo-se recentemente, o papel das mutações do gene da foliculina, que podem originar o Síndrome de Birt-Hogg-Dubé, com incidência acrescida de PEP, tumores cutâneos benignos e tumores renais (Light, 2007).

Apesar da predisposição para a ocorrência de PEP resultar de factores genéticos e ambientais, vários estudos têm também analisado as circunstâncias em que este ocorre, tendo-se verificado que surge mais frequentemente nos indivíduos em repouso (Bense, Wiman et al., 1987).

Um doente que tenha tido um episódio de PEP tem um risco significativo de ter uma recorrência (Sadikot et al., 1997). Vários aspectos têm sido estudados como eventuais factores de risco de recorrência, como por exemplo factores anatómicos ou a ausência de cessação tabágica após o episódio inicial de PEP (Light, 2007).



**Figura 1-** Caso nº 21 da amostra: **A**, Radiografia do tórax com pneumotórax esquerdo; **B**, TAC torácica com visualização de 2 bolhas subpleurais justapostas, no segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo.

Constituiu o objectivo principal deste estudo a identificação de factores de risco de desenvolvimento de PEP. Apesar de ser consensual que a maioria dos PEP resulta da rotura de uma *bleb* ou bolha enfisematosa subpleural, permanecem frequentemente desconhecidos os factores que levam ao aparecimento desta patologia. Assim, pretende-se estudar vários dos factores de risco já conhecidos, tal como o tabagismo ou o biótipo longilíneo dos indivíduos, aplicando-os à realidade de Portugal, bem como fazer uma abordagem a potenciais factores de risco ainda poucos estudados na patogenia do PEP, tal como o consumo de cannabis. Secundariamente, analisaram-se os eventuais factores de risco para a existência de recorrências de PEP.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo incide sobre os doentes internados nos últimos 5 anos, no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) devido a um episódio de PEP, com idades entre os 18 e os 35 anos. A recolha dos dados foi efectuada através de um inquérito realizado no âmbito do Projecto de Investigação “Estudo Genético de Pneumotórax Espontâneo Primário”, coordenado pelo Instituto de Medicina Molecular (Laboratório de Genómica das Doenças) e desenvolvido com a colaboração de vários Hospitais a nível nacional.

Foi realizada uma pesquisa na base de dados dos HUC para recolha dos contactos de todos os doentes que estiverem internados no Serviço de Pneumologia com diagnóstico de PEP nas condições supracitadas, sendo feito de seguida um contacto telefónico. Foram marcadas entrevistas no Serviço de Pneumologia dos HUC com os doentes que aceitaram



colaborar, onde foram realizados os inquéritos e as recolhas das amostras de sangue, para posterior envio para o Instituto de Medicina Molecular de Lisboa. Os elementos em estudo incidem sobre o perfil anatómico, antecedentes pessoais e familiares, manifestações clínicas e radiológicas e evolução clínica dos doentes, tendo sido recolhidos de uma base de dados elaborada em função do referido inquérito, que se apresenta no Anexo 1. Os dados relativos ao consumo de cannabis não estavam explicitamente mencionados nesse inquérito, mas foram questionados pela relevância que a análise desses dados poderia ter.

A análise dos dados foi realizada através dos programas *SPSS Statistics*, versão 17.0 para Windows e *STATA*, versão 6.0 para Windows. Para a análise das variáveis contínuas (altura, peso e índice de massa corporal) foi feita uma comparação com uma população controlo usando o teste t de Student. A população controlo utilizada consiste em 71254 indivíduos portugueses do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 18 e os 36 anos (Lacerda Nobre et al., 2004). Como a população controlo só abrangia indivíduos do sexo masculino e o número de elementos do sexo feminino na amostra é muito baixo (3 mulheres em 23 indivíduos no total), o teste estatístico realizado nestes parâmetros só incluiu os elementos do sexo masculino da amostra.

Na análise das variáveis categoriais, nomeadamente do consumo de tabaco e do consumo de cannabis, foi utilizado o teste exacto de Fisher de uma cauda. A população controlo usada na análise do consumo de tabaco consiste em 12852 indivíduos residentes em Portugal, do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 34 anos (Precioso et al., 2009). Por sua vez, a população controlo utilizada no teste estatístico referente ao consumo de cannabis consta de 12202 indivíduos residentes em Portugal, do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 15 e os 34 anos (Balsa et al., 2007).

Foi também realizada uma comparação, dentro dos elementos da amostra, entre o grupo de indivíduos com recorrência de PEP e o grupo sem recorrência. A análise estatística da altura, peso e índice de massa corporal foi realizada através do teste t de Student para amostras independentes, sendo que a análise do consumo de tabaco e cannabis e a ocorrência ou não de cessação tabágica foi efectuada pelo teste exacto de Fisher de duas caudas. Para o estudo da cessação tabágica só foram considerados os elementos da amostra com história de tabagismo antes do 1º episódio.

O valor de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

Foram analisados os dados de 23 doentes, com idades actuais entre os 18 e os 35 anos, internados no Serviço de Pneumologia dos HUC devido a um episódio de PEP, nos últimos 5 anos. A descrição completa das características dos elementos da amostra em estudo está referida nas tabelas I e II.

**Tabela I:** Descrição do perfil anatómico, antecedentes pessoais e familiares dos indivíduos da amostra

Caso	Sexo	Idade <sup>a</sup>	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tabaco					Consumo cannabis <sup>c</sup>	Anteced. Patológicos	Hist. familiar PEP
						Consumo <sup>b</sup>	Cigarros por dia	Tempo (anos)	UMA	Cessaçã após 1º episódio			
1	F	32	170	60	20,8	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
2	M	22	179	63	19,7	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
3	M	24	192	65	17,6	Não	-	-	-	-	Não	Fractura óssea	Sim
4	M	30	182	64	19,3	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
5	M	30	187	72	20,6	Não	-	-	-	-	Não	-	Sim
6	M	27	172	60	20,3	Sim	30	5	8	Sim	Sim	-	Não
7	M	29	167	55	19,7	Não	-	-	-	-	Não	Rotura ligamentar	Não
8	M	31	183	74	22,1	Sim	15	14	11	Não	Não	-	Não
9	M	20	172	60	20,3	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
10	M	32	184	72	21,3	Sim	14	8	6	Sim	Não	-	Não
11	M	26	179	65	20,3	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
12	F	22	166	56	20,3	Não	-	-	-	-	Não	Apendicectomia, Rinoplastia	Não
13	M	23	175	60	19,6	Sim	2	3	1	Sim	Sim	-	Não
14	M	31	178	59	18,6	Sim	12	11	7	Não	Sim	-	Não
15	M	23	190	64	17,7	Sim	10	5	3	Sim	Sim	-	Não
16	M	30	185	70	20,5	Não	-	-	-	-	Não	Prolap. mitral, Défice fact.VII	Não
17	M	31	184	60	17,7	Sim	15	15	11	Não	Não	Apendicectomia	Não
18	F	19	168	55	19,5	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
19	M	29	188	70	19,8	Sim	15	9	7	Sim	Não	Rotura ligamentar	Não
20	M	26	170	65	22,5	Não	-	-	-	-	Não	-	Não
21	M	24	183	61	18,2	Sim	20	5	5	Não	Sim	-	Não
22	M	26	183	73	21,8	Sim	10	8	4	Não	Sim	-	Não
23	M	18	175	57	18,6	Não	-	-	-	-	Não	Fractura óssea	Não

F, Feminino; M, Masculino; IMC, Índice de Massa Corporal; UMA, Unidade Maço Ano; PEP, Pneumotórax Espontâneo Primário

<sup>a</sup>Idade (anos) no momento do inquérito

<sup>b</sup>História de tabagismo antes do 1º episódio

<sup>c</sup>Consumo de cannabis antes do 1º episódio

**Tabela II:** Descrição das repercussões clínicas e radiológicas do PEP nos indivíduos da amostra

Caso	Primeiro episódio PEP							Recorrências			
	Idade no evento <sup>a</sup>	Actividade no início evento	Lado	Dor torác	Dispneia	Tosse	Colapso Rx (%)	Recorr.	Tempo até 1º recorr.	Núm.	Hemitórax
1	31	Em repouso	D	Sim	Sim	Não	10	Não	-	-	-
2	22	Em repouso	E	Sim	Não	Sim	33	Não	-	-	-
3	21	Em repouso	E	Sim	Não	Não	10	Não	-	-	-
4	27	Em repouso	E	Sim	Sim	Sim	90	Sim	No 1º ano	1	Homolateral
5	24	A caminhar	E	Sim	Sim	Não	50	Não	-	-	-
6	19	Em repouso	E	Sim	Sim	Sim	90	Sim	No 5º ano	1	Contralateral
7	24	Em repouso	D	Sim	Sim	Sim	33	Não	-	-	-
8	25	Em repouso	E	Sim	Sim	Não	50	Não	-	-	-
9	19	Flexão tronco	E	Sim	Não	Não	33	Não	-	-	-
10	23	Em repouso	D	Sim	Sim	Não	50	Sim	No 1º ano	1	Homolateral
11	19	Em repouso	E	Sim	Sim	Não	10	Sim	No 5º ano	2	Homo e Contralateral
12	19	Em repouso	D	Sim	Não	Não	33	Sim	No 1º ano	2	Homo e Contralateral
13	21	Em repouso	E	Não	Sim	Não	33	Sim	No 1º ano	1	Contralateral
14	28	Em repouso	E	Sim	Não	Não	50	Sim	No 2º ano	2	Homolateral
15	21	Em repouso	E	Sim	Não	Não	90	Não	-	-	-
16	24	Em repouso	D	Sim	Não	Sim	90	Sim	No 1º ano	2	Homolateral
17	21	Discussão/Stress	E	Sim	Sim	Não	33	Sim	No 10º ano	1	Contralateral
18	18	Em repouso	E	Sim	Não	Não	90	Não	-	-	-
19	27	Em repouso	E	Sim	Sim	Sim	50	Não	-	-	-
20	25	Em repouso	D	Sim	Sim	Não	50	Não	-	-	-
21	23	Em repouso	E	Sim	Sim	Não	10	Sim	No 1º ano	2	Homolateral
22	26	Em repouso	E	Sim	Não	Sim	50	Não	-	-	-
23	18	Em repouso	E	Sim	Não	Não	90	Não	-	-	-

PEP, Pneumotórax Espontâneo Primário; D, Direito; E, Esquerdo

<sup>a</sup>Idade (anos) no 1º episódio de PEP

Em termos de distribuição por sexo, a amostra inclui 20 (87%) elementos do sexo masculino e 3 (13%) do sexo feminino (Tabela III), representando uma relação homem/mulher de cerca de 6,7:1. Em relação à distribuição etária dos elementos da amostra na altura do episódio inicial de PEP, as idades apresentam uma média (DP) de 22,8 (3,5) anos de idade (Tabela III), com limites entre os 18 e os 31 anos.

A altura dos elementos da amostra apresenta uma média (DP) de 178,8 (7,7) cm (Tabela III), com limites entre 167 e 192 cm, sendo que o peso apresenta uma média (DP) de

63,5 (5,9) kg (Tabela III), com limites entre 55 e 74 kg. O índice de massa corporal tem uma média (DP) de 19,86 (1,37) kg/m<sup>2</sup> (Tabela III), com limites entre 17,6 e 22,5 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela III:** Características anatomo-clínicas e antecedentes pessoais e familiares

	<b>Doentes (n=23)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino, n(%)	20 (87)
Feminino, n(%)	3 (13)
<b>Idade no evento<sup>a</sup></b> , média ± DP	22,8 ± 3,5
<b>Altura (cm)</b> , média ± DP	178,8 ± 7,7
<b>Peso (kg)</b> , média ± DP	63,5 ± 5,9
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> , média ± DP	19,86 ± 1,37
<b>Tabagismo<sup>b</sup></b>	
Sim, n(%)	10 (43,5)
Não, n(%)	13 (56,5)
<b>Cannabis<sup>c</sup></b>	
Sim, n(%)	6 (26,1)
Não, n(%)	17 (73,9)
<b>Hist. Familiar PEP</b>	
Sim, n(%)	2 (8,7)
Não, n(%)	21 (91,3)
<b>Recorrência</b>	
Sim, n(%)	10 (43,5)
Não, n(%)	13 (56,5)

IMC, Índice de Massa Corporal; PEP, Pneumotórax Espontâneo Primário

<sup>a</sup>Idade (anos) no 1º episódio de PEP

<sup>b</sup>História de tabagismo antes do 1º episódio

<sup>c</sup>Consumo de cannabis antes do 1º episódio

Na comparação dos parâmetros anatómicos dos 20 elementos do sexo masculino da amostra com os de uma população controlo composta apenas por homens (Tabela IV), foi

possível demonstrar uma diferença significativa na altura, sendo maior na amostra de doentes ( $P < 0,001$ ), e uma diferença também significativa no peso, sendo mais baixo na amostra de doentes ( $P < 0,005$ ). A análise do índice de massa corporal da amostra revelou igualmente que este difere do da população controlo, sendo significativamente menor ( $P < 0,001$ ).

**Tabela IV:** Comparação das características anatómicas dos indivíduos do sexo masculino da amostra com as de uma população controlo

	<b>Doentes (n=20)</b>	<b>População controlo (n=71254)<sup>a</sup></b>	<b>P<sup>b</sup></b>
<b>Altura (cm)</b> , média ± DP	180,4 ± 6,9	172,8	< 0,001
<b>Peso (kg)</b> , média ± DP	64,5 ± 5,7	68,8	< 0,005
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> , média ± DP	19,81 ± 1,45	22,82	< 0,001

IMC, Índice de Massa Corporal

<sup>a</sup>Lacerda Nobre et al., 2004

<sup>b</sup>Teste t de Student

Em relação ao tabagismo, 10 (43,4%) indivíduos tinham hábitos tabágicos anteriores ao 1º episódio de PEP. Quando foi feita uma análise estatística desses dados comparativamente aos de uma população controlo (Tabela V), estes revelaram-se superiores sem existir, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,06$ ). Em termos de consumo de cannabis, 6 (26,1%) elementos da amostra confirmaram esse consumo prévio ao 1º episódio de PEP. Ao fazer uma análise estatística relativamente a uma população controlo (Tabela V), a percentagem de consumidores de cannabis revelou-se superior na amostra, mas sem significância estatística ( $P = 0,18$ ).

**Tabela V:** Comparação entre o consumo de tabaco e de cannabis nos indivíduos da amostra e nas populações controlo

	<b>Doentes (n=23)</b>	<b>População controlo (n=12852)<sup>b</sup></b>	<b>P<sup>c</sup></b>
<b>Tabagismo<sup>a</sup></b>			
Sim, n(%)	10 (43,5)	3430 (26,69)	0,06
Não, n(%)	13 (56,5)	9422 (73,31)	
	<b>Doentes (n=23)</b>	<b>População controlo (n=12202)<sup>e</sup></b>	<b>P<sup>c</sup></b>
<b>Cannabis<sup>d</sup></b>			
Sim, n(%)	6 (26,1)	2074 (17)	0,18
Não, n(%)	17 (73,9)	10128 (83)	

<sup>a</sup>História de tabagismo antes do 1º episódio

<sup>b</sup>Precioso et al., 2009

<sup>c</sup>Teste exacto de Fisher

<sup>d</sup>Consumo de cannabis antes do 1º episódio

<sup>e</sup>Balsa et al., 2007

Os resultados respeitantes aos antecedentes familiares de PEP, indicaram 2 (8,7%) elementos com existência de história familiar da doença (Tabela III).

No que respeita ao 1º episódio de PEP dos doentes, a análise da actividade que os indivíduos estavam a realizar no momento em que se iniciou a sintomatologia revelou que 20 (87%) indivíduos encontravam-se em repouso no momento coincidente com o início da clínica (Tabela II). Em relação ao hemitórax afectado nesse episódio, 17 (73,9%) elementos sofreram de PEP do lado esquerdo, sendo que 6 (26,1%) tiveram-no no hemitórax direito (Tabela II). Quanto à sintomatologia do episódio, 22 (95,7%) indivíduos queixaram-se de dor torácica, 13 (56,5%) de dispneia e 7 (30,4%) de tosse (Tabela II). Em termos de colapso pulmonar constatado na radiografia do tórax do episódio, 4 (17,4%) elementos tiveram um

colapso de 10%, 6 (26,1%) tiveram um colapso de 33%, 7 (30,4%) tiveram um colapso de 50% e 6 (26,1%) tiveram um colapso de 90% (Tabela II).

A recorrência de PEP foi também um aspecto estudado na amostra de doentes, verificando-se que 10 (43,4%) indivíduos tiveram recorrência da doença (Tabela III). Pela análise dos dados da Tabela II, podemos também constatar que 7 (70%) dos elementos com história positiva tiveram a 1ª recorrência nos 2 primeiros anos após o episódio inicial de PEP, sabendo-se que 6 destes indivíduos tiveram-na ainda durante o 1º ano após o episódio inicial de PEP. Em termos de número de episódios de recorrência, verifica-se que 5 (50%) indivíduos tiveram 1 episódio, enquanto outros 5 (50%) indivíduos apresentaram 2 episódios. Em relação ao hemitórax afectado nos episódios de recorrência, 5 (50%) elementos foram afectados no lado homolateral, 3 (30%) no lado contralateral e 2 (20%) em ambos os lados, homolateral e contralateral.

A comparação das características dos elementos com recorrência relativamente às dos elementos sem recorrência da amostra (Tabela VI), nomeadamente a comparação da altura, peso, índice de massa corporal, consumo de tabaco, consumo de cannabis e cessação tabágica após o 1º episódio, não revelou qualquer diferença que fosse estatisticamente significativa.



**Tabela VI:** Comparação entre as características anatómicas e de consumo de tabaco e cannabis nos doentes com recorrência *versus* sem recorrência

	Com recorrência (n=10)	Sem recorrência (n=13)	P
<b>Altura (cm)</b> , média ± DP	178,8 ± 6,2	178,8 ± 8,9	0,99 <sup>a</sup>
<b>Peso (kg)</b> , média ± DP	62,7 ± 5,1	64,1 ± 6,6	0,59 <sup>a</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> , média ± DP	19,61 ± 1,15	20,05 ± 1,54	0,45 <sup>a</sup>
<b>Tabagismo<sup>b</sup></b>			
Sim, n(%)	6 (60)	4 (30,8)	0,22 <sup>c</sup>
Não, n(%)	4 (40)	9 (69,2)	
<b>Cannabis<sup>d</sup></b>			
Sim, n(%)	4 (40)	2 (15,4)	0,34 <sup>c</sup>
Não, n(%)	6 (40)	11 (84,6)	
<b>Cessaçãotabágica</b>	<b>(n=6)<sup>e</sup></b>	<b>(n=4)<sup>e</sup></b>	
Sim, n(%)	3 (50)	2 (50)	1,00 <sup>c</sup>
Não, n(%)	3 (50)	2 (50)	

IMC, Índice de Massa Corporal

<sup>a</sup>Teste t de Student para amostras independentes

<sup>b</sup>História de tabagismo antes do 1º episódio

<sup>c</sup>Teste exacto de Fisher

<sup>d</sup>Consumo de cannabis antes do 1º episódio

<sup>e</sup>A amostra só inclui os elementos com história de tabagismo antes do 1º episódio

## DISCUSSÃO

Este estudo vem confirmar alguns dos aspectos já conhecidos na epidemiologia do PEP, aplicando-os à realidade portuguesa. O predomínio do sexo masculino nesta patologia foi notório, com uma relação homem/mulher de 6,7:1, semelhante a outros estudos relevantes (Melton et al., 1979). Contudo, noutros estudos, a predominância dos homens na incidência de PEP foi menor, com uma relação homem – mulher de 2:1 (Primrose, 1984; Sadikot et al., 1997). No entanto, é indiscutível o predomínio do sexo masculino, constituindo por isso um factor de risco evidente para a incidência de PEP.

Quanto à idade mais frequente de ocorrência do episódio de inicial de PEP, não é possível retirar muitas conclusões destes dados, pois o estudo estava restrito às condições de inclusão do “Estudo Genético de Pneumotórax Espontâneo Primário”, limitado a idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos. No entanto, a média (DP) de 22,8 (3,5) anos de idade dos doentes da amostra no episódio inicial de PEP, é compatível com os dados de estudos que indicam que a ocorrência de PEP é mais frequente entre os 20 e os 40 anos de idade (Sadikot et al., 1997; Levine et al., 2008). Como tal, devido ao consenso que se verifica na literatura e apesar dos dados do estudo não poderem ser concludentes em relação à idade de risco para PEP, podemos afirmar que os adultos jovens são a população de maior risco para PEP.

A análise das características anatómicas da amostra de doentes, em comparação com os dados da população controlo, permite também tirar importantes conclusões acerca do perfil anatómico de risco para PEP. Os testes estatísticos realizados incluíram apenas os elementos do sexo masculino da amostra, pois a população controlo só compreendia homens, e não foi realizado um estudo correspondente para o sexo feminino pois o número de mulheres na amostra era muito baixo (3 mulheres em 23 elementos no total). No entanto, apesar de tal facto representar uma limitação às ilações a tirar, não pode deixar de ser dado bastante relevo

às conclusões destes dados para os factores de risco de PEP relativamente ao sexo masculino que, como já se referiu, é o mais atingido. Os elementos da amostra revelaram serem significativamente mais altos, terem menor peso e menor índice de massa corporal que a população controlo. Outro estudo também exclusivo a indivíduos do sexo masculino (Withers et al., 1964) referiu esta mesma tendência, com uma diferença entre a altura e peso médio dos doentes e a altura e peso médio da população controlo idêntica à encontrada no presente estudo. Os dados relativos ao índice de massa corporal, apesar de já terem sido referenciados como factor de risco para PEP bilateral (Lee, Cheng et al., 2008) e para recorrência contralateral de PEP (Huang et al., 2007), praticamente não aparecem referenciados na literatura como factor de risco para a incidência de PEP. No presente estudo conclui-se que este parâmetro constitui o mais importante factor de risco. Apesar de frequentemente ser dito que os indivíduos mais atingidos por PEP têm um biótipo longilíneo, há poucos estudos que quantifiquem as diferenças estruturais e anatómicas que representam um factor de risco, daí a relevância do presente estudo nesta patologia.

Um dos factores de risco para PEP mais consensual na literatura é a história de consumo de tabaco. Neste estudo verificou-se que os doentes com história de tabagismo antes do episódio inicial de PEP constituem 43,5% dos elementos da amostra. No entanto, a percentagem de fumadores habitualmente referida é maior, pois analisando os hábitos tabágicos de 505 doentes com PEP registados em quatro estudos, 461 desses doentes (91%) eram fumadores (Light, 2007). Na literatura é dado um grande destaque ao papel do tabaco na patogenia do PEP, tal como refere Cottin *et al.* (1998) que detectou bronquiolite respiratória em 88,6% dos doentes fumadores com PEP. No entanto, existem também estudos relevantes abordando a patogenia do PEP na ausência de história de tabagismo (Bense et al., 1992). Neste estudo, foram realizadas broncoscopias em 26 pessoas com história de PEP e que nunca fumaram. Em 25 dos 26 (96%) doentes, foram reportadas anormalidades brônquicas

bilaterais, tais como anatomia desproporcional entre os brônquios (com dimensões mais pequenas ou com desvios anatómicos da via aérea), brônquios acessórios ou ausência de alguns brônquios. Em comparação, estas anomalias só surgiram em 1 dos 41 (0,02%) elementos da população controlo. O facto da percentagem de fumadores no presente estudo ser mais baixa do que a maioria das referências na literatura, reforça a importância de se analisar a patogenia do PEP, tanto em fumadores como em não fumadores. A percentagem de fumadores de 43,5% é, contudo, um dado a valorizar e que indicia que o tabaco é um factor de risco importante de PEP. A análise estatística comparativa com a população controlo, com uma percentagem de fumadores de 26,7%, apresentou um valor de *P borderline* ( $P = 0,06$ ) que é de valorizar, pois não é atingido  $P < 0,05$  devido ao efeito de amostra reduzida.

O consumo de cannabis e a sua influência na ocorrência de PEP é ainda um aspecto pouco estudado. Alguns estudos comprovam que fumadores regulares de 3 a 4 cigarros de cannabis por dia apresentam tosse, produção de expectoração e anormalidades histológicas semelhantes aos indivíduos que fumam cerca de 20 cigarros de tabaco por dia (Gong et al., 1987; Tashkin et al., 1987). Esta disparidade pode ser devida em parte à diferente forma como os cigarros de cannabis e de tabaco são fumados: o consumo de um cigarro de cannabis promove a inalação de quase o dobro do fumo, a profundidade da inspiração é 1/3 mais longa e o tempo de suspensão da respiração é 4 vezes mais longa de que quando um cigarro de tabaco é fumado (Wu et al., 1988). Um dos problemas na análise da influência do consumo de cannabis no PEP, e que se veio a verificar neste estudo, refere-se ao facto de ser pouco frequente que fumadores de cannabis não sejam também fumadores de tabaco, o que torna difícil a investigação da influência isolada do consumo de cannabis. Na amostra do presente estudo, 26,1% referiu consumo de cannabis prévio ao 1º episódio de PEP, uma percentagem de consumidores superior ao da população controlo (17%), mas sem existir uma diferença estatisticamente significativa, não se podendo concluir pela influência do consumo de

cannabis como factor de risco para PEP. Contudo, vários estudos revelam que o consumo de cannabis pode predispor para pneumotórax tanto por acelerar a doença pulmonar induzida pelo tabaco, podendo até ter um efeito sinérgico com este, como pela frequente realização da manobra de Valsalva durante o consumo de cannabis, causando aumento da pressão intra-alveolar com ruptura dos alvéolos e consequente formação de bolhas enfisematosas (Feldman et al., 1993; Goodyear et al., 2004; Gill, 2005). Dados recentes referem também a influência do consumo de cannabis no desenvolvimento de Pneumotórax Espontâneo Secundário (PES) devido a enfisema pulmonar, em adultos jovens (Beshay et al., 2007). Neste estudo, concluiu-se que o período de tempo e a regularidade do consumo de cannabis têm um papel crucial no desenvolvimento do enfisema pulmonar, detectável por TAC. Como tal, devido à influência do consumo de cannabis tanto na patogenia do PEP como do PES por enfisema pulmonar, considera-se importante que a existência desse consumo seja questionada a todos os doentes que apresentem um pneumotórax espontâneo. Esta recomendação torna-se especialmente importante do caso do PEP, pois a idade em que a sua incidência é maior, é a idade onde existe maior prevalência de consumo de cannabis. Tendo em conta que os dados deste estudo não provaram uma relação estatisticamente significativa entre o consumo de cannabis e o desenvolvimento de PEP, recomenda-se a realização de mais estudos nesta área, contemplando uma amostra de doentes de maior dimensão.

Analisando os antecedentes patológicos da amostra de doentes (Tabela I), é natural que se tenham verificado poucas comorbilidades, já que o PEP ocorre tipicamente em adultos jovens aparentemente saudáveis. De destacar que o caso nº 16 é portador de um prolapso da válvula mitral, patologia que já foi descrita na literatura com prevalência superior nos doentes com PEP, em relação à verificada na população em geral. A relação entre estas duas patologias sugere que possam ser manifestações de uma doença sistémica do tecido conjuntivo (Margaliot et al., 1986; Bitar et al., 2006). O prolapso da válvula mitral não fica

demonstrado como factor de risco para PEP, mas estes dados sugerem a necessidade de um melhor esclarecimento desta eventual relação.

Quanto à história familiar de PEP dos doentes da amostra, foi detectada uma percentagem significativa (8,7%) de doentes com história positiva, mas que é ligeiramente inferior à percentagem de 11,5% do estudo mais relevante nesta área (Abolnik et al., 1993). Vários estudos genéticos foram desenvolvidos para esclarecer esta tendência familiar de PEP. Alguns que sugerem uma transmissão genética tanto por padrão autossómico dominante com penetrância incompleta, como por padrão recessivo ligado ao cromossoma X (Abolnik et al., 1991). Têm sido descritos como possíveis factores de risco genético para PEP o haplotipo HLA A<sub>2</sub>,B<sub>40</sub> (Sharpe et al., 1980) e mutações do gene da foliculina (FLCN). Esta última hipótese, uma mutação no gene FLCN, pode originar o Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (Painter et al., 2005), no qual existe uma incidência acrescida de PEP, tumores cutâneos benignos e tumores renais, existindo também outras mutações do FLCN associadas a PEP, sem as manifestações oncológicas deste síndrome (Graham et al., 2005). Por outro lado, várias doenças hereditárias conhecidas têm sido associadas com a ocorrência de PEP, nomeadamente o Síndrome de Marfan, homocistinúria, Síndrome de Ehlers-Danlos e a deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina (Chiu e Garcia, 2006). O Projecto de Investigação, intitulado “Estudo Genético de Pneumotórax Espontâneo Primário”, através do qual foi feita a recolha de dados para este estudo, tem precisamente como objectivo a identificação de factores genéticos que influenciam o risco de um indivíduo desenvolver um PEP. Como tal, apesar de ainda permanecerem dúvidas quanto aos mecanismos genéticos, a existência de antecedentes familiares são um factor de risco para PEP bastante evidente.

A análise da circunstância em que ocorreu o episódio inicial de PEP nos doentes da amostra revelou que a grande maioria (87%) estava em repouso, sem realizar nenhuma actividade em particular. Estes dados estão de acordo com os estudos de referência, que

apresentam idênticos valores (Bense, Wiman et al., 1987). Outras hipóteses têm sido também testadas, nomeadamente que o PEP tende a desenvolver-se mais nos dias seguintes a grandes variações da pressão atmosférica (Bense, 1984; Scott et al., 1989), resultados contudo negados noutra estudo (Suarez-Varela et al., 2000). A exposição a variações rápidas da pressão ambiental através da realização de actividades como mergulho (Raymond, 1995) ou pilotagem de aviões (Dermksian e Lamb, 1959) podem também ser importantes factores de risco para a ocorrência de PEP. Dados recentes fazem também a descrição de casos de audição de música com volumes elevados como factor precipitante de episódios de PEP, devido a variações repetitivas de pressão causadas pela exposição sonora (Noppen et al., 2004). Nenhum dos elementos da presente amostra relatou tais acontecimentos. Por outro lado, ao analisar a Tabela II podemos observar que o caso nº 17 relatou estar perante uma situação de stress quando ocorreu o início da sintomatologia. Esta coincidência de eventos está de acordo com alguns estudos que defendem que uma situação de stress ou de irritação pode ser um factor psicossomático associado ao início de um episódio de PEP (Lee, Choi et al., 2008). Tendo somente por base os dados do presente estudo, não podemos afirmar que situações de stress ou qualquer outra actividade seja considerada um factor de risco para desencadear um episódio de PEP.

A recorrência de PEP é um factor bastante importante nesta patologia, já que as suas taxas são habitualmente significativas. A taxa de recorrência no presente estudo foi de 43,4%, ligeiramente inferior à taxa de 54,2% mais referenciada na literatura (Sadikot et al., 1997) e compatível com uma taxa variável entre 20 e 60% (Parry et al., 1992). Analisando o tempo decorrido até ao 1º episódio de recorrência, os dados da amostra referem que 70% dos indivíduos tiveram-no nos 2 primeiros anos após o episódio inicial, valores coincidentes com os encontrados na literatura actual (Lippert et al., 1991).

Em termos de factores de risco para a recorrência de PEP, embora não haja total consenso nos trabalhos publicados na área, há relatos de que esta é mais frequente nos indivíduos que não pararam de fumar após o episódio inicial (Sadikot et al., 1997) e nos doentes mais altos e com menor peso (Guo et al., 2005). Contudo, no presente estudo, a altura, peso, índice de massa corporal, consumo de tabaco, consumo de cannabis e cessação tabágica após o episódio inicial de PEP, não constituíram factores de risco de recorrência de PEP. Como tal, salienta-se que os diversos factores de risco para a incidência de PEP, não o foram igualmente para a recorrência de PEP.

Em **conclusão**, este estudo permitiu a identificação de vários factores de risco para PEP, confirmando alguns já conhecidos como o sexo masculino, a idade jovem em adultos, a maior altura, o menor peso e a existência de antecedentes familiares da doença. Os hábitos tabágicos devem também ser considerados um factor de risco identificado no estudo, apesar do resultado da análise dos dados ter revelado uma diferença apenas no limiar da significância estatística. O índice de massa corporal, parâmetro ainda pouco referido como factor de risco para a incidência de PEP, revelou ser um importante factor de análise do risco, particularmente em indivíduos do sexo masculino. O consumo de cannabis como potencial factor de risco para PEP não ficou demonstrado neste estudo, mas recomenda-se a realização de estudos nesta área, com amostras de maior dimensão, devido à forte suspeita de que o consumo de cannabis seja um factor de risco adicional ao tabagismo.

A significativa taxa de recorrência de PEP não revelou estar associada, no presente estudo, com os factores de risco para a incidência de PEP. De igual forma, a cessação dos hábitos tabágicos, após o episódio inicial de PEP, não se associou a uma redução do risco de recorrência.



## REFERÊNCIAS

- Abolnik IZ, Lossos IS, Zlotogora J, Brauer R (1991) On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am J Med Genet* 40(2):155-158.
- Abolnik IZ, Lossos IS, Gillis D, Breuer R (1993) Primary spontaneous pneumothorax in men. *Am J Med Sci* 305(5):297-303.
- Balsa C, Vital C, Urbano C, Pascueiro L (2007) II Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoactivas na População Portuguesa.
- Bense L (1984) Spontaneous pneumothorax related to falls in atmospheric pressure. *Eur J Respir Dis* 65(7):544-546.
- Bense L, Eklund G, Wiman LG (1987) Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 92(6):1009-1012.
- Bense L, Wiman LG, Hedenstierna G (1987) Onset of symptoms in spontaneous pneumothorax: correlations to physical activity. *Eur J Respir Dis* 71(3):181-186.
- Bense L, Eklund G, Wiman LG (1992) Bilateral bronchial anomaly. A pathogenetic factor in spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 146(2):513-516.
- Beshay M, Kaiser H, Niedhart D, Reymond MA, Schmid RA (2007) Emphysema and secondary pneumothorax in young adults smoking cannabis. *Eur J Cardiothorac Surg* 32(6):834-838.
- Bitar ZI, Ahmed S, Amin AE, Jamal K, Ridha M (2006) Prevalence of mitral valve prolapse in primary spontaneous pneumothorax. *Prim Care Respir J* 15(6):342-345.
- Chiu HT, Garcia CK (2006) Familial spontaneous pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med* 12(4):268-272.
- Cottin V, Streichenberger N, Gamondes JP, Thevenet F, Loire R, Cordier JF (1998) Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 12(3):702-704.

Dermksian G, Lamb LE (1959) Spontaneous pneumothorax in apparently healthy flying personnel. *Ann Intern Med* 51(1):39-51.

Feldman AL, Sullivan JT, Passero MA, Lewis DC (1993) Pneumothorax in polysubstance-abusing marijuana and tobacco smokers: three cases. *J Subst Abuse* 5(2):183-186.

Gill A (2005) Bong lung: regular smokers of cannabis show relatively distinctive histologic changes that predispose to pneumothorax. *Am J Surg Pathol* 29(7):980-982.

Gong H, Jr., Fligel S, Tashkin DP, Barbers RG (1987) Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 136(1):142-149.

Goodyear K, Laws D, Turner J (2004) Bilateral spontaneous pneumothorax in a cannabis smoker. *J R Soc Med* 97(9):435-436.

Graham RB, Nolasco M, Peterlin B, Garcia CK (2005) Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 172(1):39-44.

Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW (2005) Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology* 10(3):378-384.

Huang TW, Lee SC, Cheng YL, Tzao C, Hsu HH, Chang H, Chen JC (2007) Contralateral recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Chest* 132(4):1146-1150.

Lacerda Nobre E, Jorge Z, Macedo A, Jácome de Castro J (2004) Tendências do peso em Portugal no final do século XX: Estudo de coorte de jovens do sexo masculino. *Acta Med Port* 17:205-209.

Lee SC, Cheng YL, Huang CW, Tzao C, Hsu HH, Chang H (2008) Simultaneous bilateral primary spontaneous pneumothorax. *Respirology* 13(1):145-148.

Lee SH, Choi H, Kim S, Choi TK, Lee S, Kim B, Suh SY, Yook KH, Kim YW (2008) Association between anger and first-onset primary spontaneous pneumothorax. *Gen Hosp Psychiatry* 30(4):331-336.

Lesur O, Delorme N, Fromaget JM, Bernadac P, Polu JM (1990) Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest* 98(2):341-347.

Levine DJ, Sako EY, Peters J (2008) Pneumothorax. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, pp1518-1534. New York: McGraw-Hill Inc.

Light RW (2007) Pneumothorax. In: Pleural Diseases, pp307-334. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Lippert HL, Lund O, Blegvad S, Larsen HV (1991) Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 4(3):324-331.

Margalioth SZ, Barzilay J, Bar-David M, Lewis BS, Fromm P, Forecast D, Gross M (1986) Spontaneous pneumothorax and mitral valve prolapse. *Chest* 89(1):93-94.

Melton LJ, 3rd, Hepper NG, Offord KP (1979) Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950 to 1974. *Am Rev Respir Dis* 120(6):1379-1382.

Melton LJ, 3rd, Hepper NG, Offord KP (1981) Influence of height on the risk of spontaneous pneumothorax. *Mayo Clin Proc* 56(11):678-682.

Noppen M, Verbanck S, Harvey J, Van Herreweghe R, Meysman M, Vincken W, Paiva M (2004) Music: a new cause of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 59(8):722-724.

Painter JN, Tapanainen H, Somer M, Tukiainen P, Aittomaki K (2005) A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dube gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. *Am J Hum Genet* 76(3):522-527.

Parry GW, Juniper ME, Dussek JE (1992) Surgical intervention in spontaneous pneumothorax. *Respir Med* 86(1):1-2.

Precioso J, Calheiros J, Pereira D, Campos H, Antunes H, Rebelo L, Bonito J (2009) [Prevalence and smoking trends in Portugal and Europe]. *Acta Med Port* 22(4):335-348.

Primrose WR (1984) Spontaneous pneumothorax: a retrospective review of aetiology, pathogenesis and management. *Scott Med J* 29(1):15-20.

Raymond LW (1995) Pulmonary barotrauma and related events in divers. *Chest* 107(6):1648-1652.

Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG (1997) Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 52(9):805-809.

Scott GC, Berger R, McKean HE (1989) The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumothoraces. *Am Rev Respir Dis* 139(3):659-662.

Sharpe IK, Ahmad M, Braun W (1980) Familial spontaneous pneumothorax and HLA antigens. *Chest* 78(2):264-268.

Suarez-Varela MM, Martinez-Selva MI, Llopis-Gonzalez A, Martinez-Jimeno JL, Plaza-Valia P (2000) Spontaneous pneumothorax related with climatic characteristics in the Valencia area (Spain). *Eur J Epidemiol* 16(2):193-198.

Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, Spivey GH, Gong H (1987) Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 135(1):209-216.

Withers JN, Fishback ME, Kiehl PV, Hannon JL (1964) Spontaneous Pneumothorax. *Am J Surg* 108:772-776.

Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE (1988) Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 318(6):347-351.

## AGRADECIMENTOS

Expresso aqui o meu profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho que me permitiu adquirir importantes competências na execução de um projecto de investigação e na realização de um artigo científico.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, pelo constante incentivo, disponibilidade e simpatia manifestada em todas as fases que levaram à concretização deste trabalho.

Não posso deixar de agradecer também à Dra. Ana Norte e ao Dr. Gilberto Teixeira pela incansável colaboração e ajuda na realização das entrevistas aos doentes, essenciais para que este trabalho se pudesse realizar.

Quero também fazer um agradecimento ao Professor Doutor Francisco Alte da Veiga, pelo apoio e disponibilidade demonstrada para o esclarecimento de algumas questões no âmbito da análise estatística.

Por último, um sincero agradecimento à minha Família, em particular aos meus Pais, pelo exemplo que representam para mim.

## **ANEXO I**

Inquérito do Projecto de Investigação “Estudo Genético de Pneumotórax Espontâneo Primário”