



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO ALMEIDA ABREU

***CANCRO DO PULMÃO EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA ALCIDE TAVARES MARQUES

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

MARÇO/2017

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS	9
MÉTODOS.....	9
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO.....	16
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
ANEXOS.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CVF – Capacidade vital forçada

COPD – *Chronic obstructive pulmonary disease*

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

UMA – Unidades Maço Ano

VEMS – Volume expiratório máximo no primeiro segundo

RESUMO

Introdução – A DPOC caracteriza-se por uma obstrução progressiva das vias aéreas, em resultado de uma combinação variável de bronquite crónica e enfisema, e confere um risco acrescido de desenvolvimento de cancro do pulmão. Este trabalho teve como objetivo, numa população com os diagnósticos simultâneos de DPOC e cancro do pulmão, a identificação do tipo histológico mais frequente e o estágio GOLD da DPOC em que foi mais frequente o diagnóstico desta neoplasia.

Métodos – Foi realizado um estudo retrospectivo em doentes com internamento nos serviços de Pneumologia A e B do CHUC, de 2011 a 2016, inclusive, com o diagnóstico concomitante de DPOC e cancro do pulmão. Os dados foram recolhidos a partir da consulta dos processos clínicos dos doentes.

Resultados – Foram incluídos 38 pacientes maioritariamente do sexo masculino. A maioria era composta por fumadores e ex-fumadores, com uma carga tabágica mediana de 56 UMA. Apresentavam uma idade média de 72 anos e uma idade média ao diagnóstico do cancro do pulmão de 70 anos. Aquando do diagnóstico de cancro do pulmão, os pacientes apresentavam-se com mais frequência no estágio GOLD II da DPOC. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma (36,8%), seguido do carcinoma de pequenas células e do carcinoma de células escamoso, ambos com uma frequência de 23,7%. Globalmente, obtiveram-se taxas de sobrevida a um ano de 52,4%, a dois anos de 30,5% e em 3 anos de 14,8%. A sobrevivência mediana foi de 13 meses. As comorbilidades mais frequentes foram a hipertensão arterial (27%), dislipidémia (23%) e a diabetes mellitus (11%).

Discussão e conclusão – Com este estudo foi possível uma análise mais aprofundada da associação da DPOC com o cancro do pulmão. A grande maioria dos pacientes encontrava-se no estágio GOLD II quando foi diagnosticada com cancro do pulmão, supondo-se que são suficientes diminuições ligeiras a moderadas do volume expiratório máximo no primeiro

segundo para que tenham implicação na evolução para cancro do pulmão. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais comum, mas observou-se uma maior percentagem de carcinomas de pequenas células em relação à expectável. Sugerimos a realização de estudos com controlo do tabagismo como variável de enviesamento. Um conhecimento mais aprofundado desta associação de patologias poderá permitir um diagnóstico mais precoce do cancro do pulmão, nos doentes com DPOC e melhorar a sobrevida.

Palavras-chave – doença pulmonar obstrutiva crónica, neoplasias pulmonares, neoplasias por tipo histológico, espirometria

ABSTRACT

Introduction – COPD is characterized by a progressive airway obstruction, in result of a variable combination of chronic bronchitis and emphysema, and confers an increased risk of developing lung cancer. The objective of this study was to identify, in a population with the simultaneous diagnosis of COPD and lung cancer, the most frequent histological type and the GOLD stage of COPD in which the diagnosis of this neoplasm was more frequent.

Methods – A retrospective study was carried out in patients admitted to the Pulmonology A and B departments of the CHUC from 2011 to 2016, with a concomitant diagnosis of COPD and lung cancer. Data were collected from patients' clinical records.

Results – A total of 38 patients were included, mostly males. The majority were smokers and ex-smokers, with a median smoking burden of 56 pack-year. They had a mean age of 72 years and a mean age at diagnosis of lung cancer of 70 years. At the time of lung cancer diagnosis, patients presented more frequently in the GOLD II stage of COPD. The most frequent histological type was adenocarcinoma (36,8%), followed by small cell carcinoma and squamous cell carcinoma, both with a frequency of 23,7%. We obtained one-year, two-year and three-year survival rates of 52,4%, 30,5% and 14,8%, respectively. Median survival was 13 months. The most frequent comorbidities were hypertension (27%), dyslipidemia (23%) and diabetes mellitus (11%).

Discussion and conclusion – A more in-depth analysis of the association of COPD and lung cancer was possible with this study. The vast majority of patients were in GOLD II stage when diagnosed with lung cancer, suggesting that slight to moderate decreases in forced expiratory volume in 1 second are enough in the progression to lung cancer. Adenocarcinoma was the most common histological type, although there was a higher percentage of small cell carcinoma than expected. We suggest other studies controlling smoking as a bias variable. A

more in-depth knowledge of this association of diseases may allow an earlier diagnosis of lung cancer in patients with COPD and improve survival.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, lung neoplasms, neoplasms by histologic type, spirometry

INTRODUÇÃO

A DPOC, uma das principais causas de mortalidade a nível mundial, caracteriza-se por uma obstrução progressiva das vias aéreas, em resultado de uma combinação variável de bronquite crónica e enfisema.¹ A limitação do fluxo aéreo resulta de uma resposta inflamatória crónica à exposição ao fumo do tabaco, fator de risco mais comum, e à poluição ambiental interior e exterior.^{1,2} Estas exposições constituem também fatores de risco para o desenvolvimento de cancro do pulmão, sendo que o carcinoma de pequenas células e o carcinoma de células escamosas apresentam a maior associação com a exposição ao fumo de tabaco.³

A DPOC é habitualmente avaliada consoante o grau de obstrução das vias aéreas, através da medição do VEMS na espirometria, após administração de um broncodilatador (tabela 1). O grau de obstrução revela-se um preditor útil de prognóstico, uma vez que um agravamento do mesmo está associado a um maior número de exacerbações e maior risco de morte.¹

Tabela 1 - Classificação do grau de obstrução das vias aéreas na DPOC

Para valores de VEMS/CVF < 0,7 Pós-broncodilatação		
GOLD 1	Leve	VEMS \geq 80% do previsto
GOLD 2	Moderada	50% \leq VEMS < 80% do previsto
GOLD 3	Grave	30% \leq VEMS < 50% do previsto
GOLD 4	Muito grave	VEMS < 30% do previsto

VEMS – volume expiratório máximo no primeiro segundo; CVF – capacidade vital forçada; GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

O cancro do pulmão constitui a neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino na maioria dos países,⁴ com um risco de desenvolvimento superior nos indivíduos com DPOC subjacente,⁵⁻⁸ constituindo uma comorbilidade importante nesta patologia pulmonar obstrutiva.⁹ Trata-se ainda do cancro com o maior índice de mortalidade associado,^{4,7,8} representando uma das causas mais frequentes de mortalidade nos doentes com DPOC.¹⁰

Estudos anteriores indicam que a presença de DPOC aumenta o risco de desenvolvimento de um tipo específico de cancro do pulmão, neste caso de carcinoma de pequenas células.^{5,10} Contudo, no estágio GOLD I observa-se uma maior prevalência do adenocarcinoma, enquanto que nos estádios mais avançados (GOLD II e III) é mais frequente encontrar o tipo carcinoma de células escamosas.⁵ Outro trabalho obteve os mesmos resultados com maior prevalência de adenocarcinomas no estágio GOLD 1, enquanto que para os estádios GOLD II a IV se constatou a prevalência do carcinoma de células escamosas.¹¹ Por outro lado, no trabalho de Esther Barreiro et al.,⁷ o adenocarcinoma foi o tipo histopatológico predominante no grupo de doentes com DPOC associada. No entanto, observam-se várias divergências entre diferentes estudos no que diz respeito ao tipo histológico mais frequente nesta associação de patologias.

Vários trabalhos, descritos no artigo original de JP Griffin et al.,¹¹ verificaram ainda a existência de um risco mais elevado de desenvolvimento de cancro do pulmão em portadores de valores mais baixos do VEMS.

Com este trabalho procuramos estudar melhor a relação destas duas patologias, identificar o tipo histológico de cancro do pulmão mais relacionado com esta associação e determinar o estágio GOLD da DPOC em que é mais frequente o diagnóstico deste cancro na população estudada.

MATERIAIS

Neste trabalho foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em 38 pacientes com internamento no Serviço de Pneumologia A ou B do CHUC entre 1 de janeiro de 2011 e 1 de janeiro de 2017. Os critérios de inclusão incluem os diagnósticos de DPOC e cancro do pulmão e idade compreendida entre 60 e 80 anos. Os critérios de exclusão incluem índice de Tiffeneau após broncodilatação maior ou igual a 70%, metástases pulmonares de outro tumor primário e ausência de exames histológicos/citológicos pulmonares confirmativos.

MÉTODOS

Os dados foram recolhidos através da consulta de processos clínicos dos pacientes e consistem em dados demográficos, clínicos, funcionais e histológicos e/ou citológicos.

Dos dados demográficos recolhemos o género, a idade, a(s) profissão(ões) e a data de falecimento nos casos em que ocorreu o óbito do paciente.

Dos dados clínicos recolhemos os hábitos tabágicos: que foram classificados em não fumadores, ex-fumadores e fumadores, conforme a ausência, presença no passado ou presença atual de hábitos tabágicos, respetivamente. Na carga tabágica privilegiou-se o valor mais recente e obtido dos registos clínicos realizados por médicos especialistas em pneumologia. Também se registaram as comorbilidades mais relevantes: hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémia, obesidade, insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, fibrilação auricular, acidente vascular cerebral, doença renal crónica, doença arterial periférica, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda e síndrome de apneia obstrutiva do sono.

Os valores funcionais obtiveram-se a partir de espirometrias com prova de broncodilatação e consistem nos valores previstos de VEMS e CVF, nos valores atuais de VEMS; CVF e índice de Tiffeneau e nos valores pós-broncodilatação de VEMS, CVF e

índice de Tiffeneau (VEMS/CVF). Para os valores espirométricos foram sempre usados aqueles o mais próximo possível à data do diagnóstico e do exame histológico/citológico. Não foi possível levantar os processos clínicos em papel de 28 pacientes por falta de trabalhadores no Serviço do Arquivo do Hospital, assim como só se encontram disponíveis, em papel e em arquivo separado, as espirometrias referentes aos últimos cinco anos. Como tal, deste grupo de doentes apenas foi possível a recolha de dados espirométricos quando estes realizaram espirometrias nos últimos cinco anos. Para os casos com resultados das provas funcionais obteve-se o estágio GOLD da DPOC. Apenas foi possível recolher em 8 doentes valores funcionais suficientemente antigos por forma a estabelecer no tempo o diagnóstico de DPOC, pelo que não foi possível inferir um tempo entre os diagnósticos de DPOC e cancro do pulmão.

Da consulta dos exames histológicos/citológicos, obteve-se a data e o resultado dos mesmos. O diagnóstico citológico foi usado apenas quando não se dispunha de diagnóstico histológico conclusivo. Considerou-se a data do exame histológico/citológico confirmativo como data de diagnóstico do cancro do pulmão.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao software IBM® SPSS® *Statistics* versão 20 e é constituída por medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis quantitativas e frequências para as variáveis qualitativas. Nas medidas de tendência central e de dispersão usou-se a média e o desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal e a mediana e a amplitude interquartil para as com distribuição não normal. A correlação entre variáveis quantitativas de distribuição não normal foi avaliada através o coeficiente de correlação Tau b de Kendall. As taxas de sobrevida e a sobrevivência mediana foram calculadas com recurso ao método de *Kaplan-Meier*. Todos os testes foram interpretados com significância de 95% a duas caudas.

RESULTADOS

Foram incluídos 38 dos 47 pacientes no presente estudo. Um elemento apresenta metástases pulmonares de outro tumor primário, três indivíduos exibem um índice de Tiffeneau após broncodilatação superior a 70% e os restantes cinco não têm exames histológicos/citológicos pulmonares com evidência de neoplasia. À data de inclusão, 28 dos 38 doentes tinham falecido.

Na figura 1 encontra-se representada a distribuição por género da população em estudo, sendo a grande maioria do género masculino – 36 doentes – correspondente a 95% dos casos. A idade

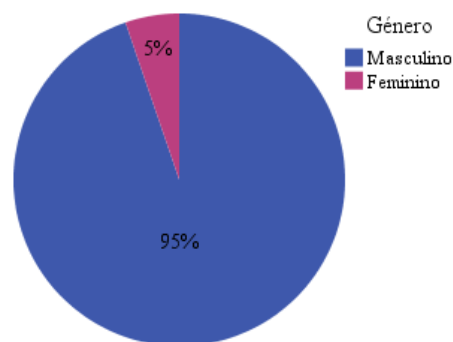


Figura 1 – Distribuição por género

à data de inclusão está compreendida entre os 62 e os 80 anos, inclusive, sendo a idade média de 72 anos. A idade média de diagnóstico do cancro do pulmão é de 70,3 anos (intervalo de confiança de 95%: 68,7 – 72,0) com um desvio-padrão de 5,0.

Tabela 2 – Descrição sumária dos hábitos tabágicos e carga tabágica dos pacientes

Hábitos tabágicos	Nº de pacientes (%)	Carga tabágica mediana	AI da carga tabágica	Percentis 25 - 75
Não fumadores	3 (7,9%)	(não aplicável)	(não aplicável)	(não aplicável)
Ex-fumadores	25 (65,8%)	55,0	28,75	40,00 – 68,75
Fumadores	10 (26,3%)	61,0	26,50	50,00 – 76,50
Total	38 (100%)	56,0	17,25	48,50 – 65,75

Carga tabágica encontra-se em Unidades Maço Ano (UMA).
AI – Amplitude interquartil

Na tabela 2 encontram-se discriminados os hábitos tabágicos e a carga tabágica da população estudada. Dos 38 doentes, apenas 3 são não fumadores, sendo a maior parte constituída por ex-fumadores. A carga tabágica mediana da população em estudo é de 56 UMA, apresentando uma amplitude interquartil de 17,25. Verifica-se ainda uma carga tabágica média superior no grupo dos fumadores, relativamente aos ex-fumadores.

A título descritivo, apresenta-se no anexo 1 as profissões desempenhadas pela população da amostra. Destaca-se a profissão de operário da construção civil, com 7 indivíduos. Surgem em segundo lugar, em termos de frequência, as profissões de agricultor, mecânico e operário fabril, cada uma com 3 pacientes. Não se encontrou informação referente a ocupações profissionais nos processos clínicos de 9 indivíduos.

Dos valores obtidos a partir das provas de função respiratória (espirometria com prova de broncodilatação) existem 14 casos sem dados. O valor médio do índice de Tiffeneau após broncodilatação situa-se nos 54,92 % e o VEMS pós broncodilatação nos 60,47% (tabela 3), correspondente ao estágio II da classificação GOLD da DPOC, que foi aquele em que mais frequentemente foi feito o diagnóstico de cancro do pulmão (18 indivíduos – 75,0% dos que apresentam valores de função respiratória). No estágio I foram diagnosticados 2 doentes (8,3%) e no estágio III ocorreu o diagnóstico de 4 (16,7%). Não se identificaram doentes no estágio IV.

Tabela 3 – Valores espirométricos da população em estudo

Parâmetro espirométrico	Média	Desvio-padrão
VEMS base/actual	57,05 %	15,15
CVF base/actual	79,71 %	18,19
Índice de Tiffeneau	55,27 %	8,22
VEMS pós-broncodilatação	60,47 %	15,36
CVF pós-broncodilatação	85,28 %	17,86
Índice de Tiffeneau pós-broncodilatação	54,92 %	8,76

Os valores de VEMS base/actual e VEMS pós broncodilatação encontram-se em valores percentuais em relação ao VEMS previsto/teórico e os valores de CVF base/actual e CVF pós-broncodilatação encontram-se em valores percentuais em relação à CVF prevista/teórica.

VEMS – volume expiratório máximo no primeiro segundo; CVF – capacidade vital forçada.

Na análise do coeficiente de correlação de Tau b de Kendall a carga tabágica, em unidades maço-ano, correlacionou-se moderada e inversamente, de forma estatisticamente significativa, com o VEMS em percentagem em relação ao valor previsto ($\tau_b = -0,410$; $p =$

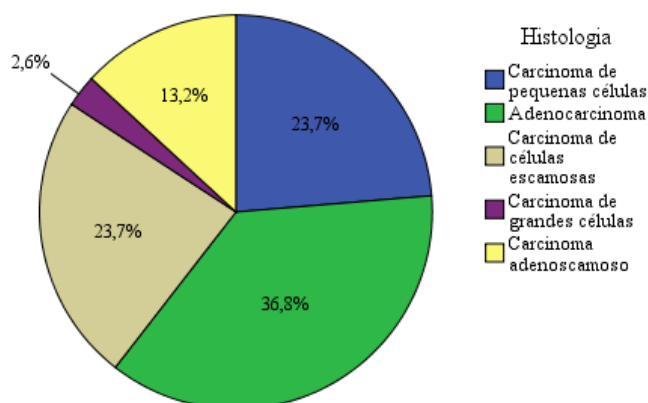


Figura 2 – Frequência dos tipos histológicos de cancro do pulmão

0,011), com o índice de Tiffeneau ($\tau_b = -0,478$; $p = 0,003$), com o VEMS na prova de broncodilatação ($\tau_b = -0,429$; $p = 0,008$) e com o índice de Tiffeneau na prova de broncodilatação ($\tau_b = -0,498$; $p = 0,002$). Não se evidenciou nenhuma correlação estatisticamente

significativa da carga tabágica com a CVF em percentagem em relação ao valor previsto ($p = 0,331$), nem com a CVF na prova de broncodilatação ($p = 0,430$).

Observam-se na figura 2 as frequências, em percentagem, de cada tipo histológico de cancro do pulmão. Verifica-se que o tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma (36,8%), seguido do carcinoma de pequenas células e do carcinoma de células escamoso, ambos com uma frequência de 23,7%. Apenas se verificou um caso de carcinoma de grandes células.

Tabela 4 – Taxa de sobrevida e sobrevivência mediana

Histologia	Sobrevida a 1 ano	Sobrevida a 2 anos	Mediana	IC a 95%	Percentis 25 – 75
Carcinoma de pequenas células	63,5 %	38,1 %	16	9,4 – 22,6	25 – 11
Carcinoma de não pequenas células	49,4 %	28,8 %	8	2,4 – 13,6	35 – 5
Total	52,4 %	30,5 %	13	4,9 – 21,1	27 – 7

Os valores da mediana e dos percentis 25 – 75 encontram-se em meses.

IC – Intervalo de confiança

Nesta população, através da análise da tabela de sobrevivência do método de *Kaplan-Meier*, obteve-se uma taxa de sobrevida em um ano de 52,4%, a dois anos de 30,5% e a 3 anos de 14,8%. A sobrevivência mediana foi de 13 meses, com um intervalo interquartil de 20 e os percentis 25 e 75 corresponderam 27 e 7 meses, respetivamente. A idade média de falecimento correspondeu a 71,8 anos, com um desvio-padrão de 5,0. Na tabela 4 encontra-se caracterizada com maior detalhe a sobrevida e a sobrevivência mediana da amostra.

No estudo do coeficiente de correlação de Tau b de Kendall, a sobrevida não se correlacionou de forma estatisticamente significativa com a carga tabágica ($p = 0,164$), com o número de comorbilidades ($p = 0,148$) nem com os valores de VEMS ($p = 0,765$), CVF ($p = 0,550$) e índice de Tiffeneau ($p = 0,921$) na prova de broncodilatação.

Na figura 3 observa-se a distribuição das frequências, em percentagem, das diversas comorbilidades apresentadas pelos pacientes da população em estudo. Constata-se que a hipertensão arterial é a comorbilidade mais frequente, ocorrendo em 22 casos (27%), seguida da dislipidemia em 19 (23%) e da diabetes mellitus em 9 pacientes (11%).

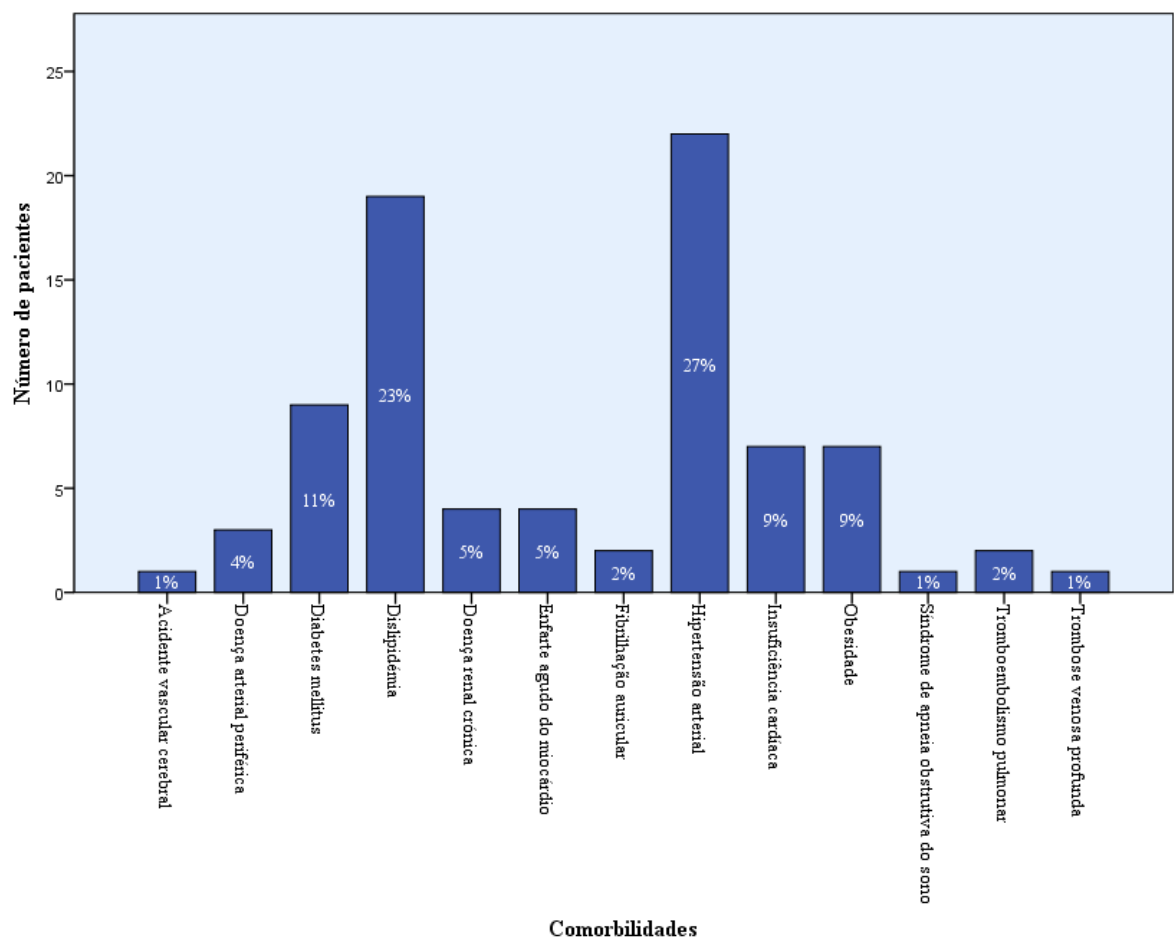


Figura 3 – Frequência das comorbidades

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu uma análise mais detalhada da associação da DPOC com o cancro do pulmão, nomeadamente do estágio GOLD da DPOC em que mais frequentemente ocorre o diagnóstico de cancro do pulmão e o tipo histológico mais frequente.

Segundo David Mannino et al.,¹² historicamente observava-se uma prevalência da DPOC muito superior no género masculino, que tem vindo a igualar-se em ambos os géneros, em especial nos países com alto rendimento económico. Contudo, no presente estudo, constatou-se uma distribuição por género na associação da DPOC com o cancro do pulmão muito superior nos homens. Nesta população verificou-se uma carga tabágica mediana superior à descrita por Juan P. de Torres et al.¹³ em dois grupos de bases de dados de doentes com DPOC.

São vários os trabalhos que descrevem um risco superior de desenvolvimento de cancro do pulmão para valores mais baixos do VEMS e do índice de Tiffeneau.^{5,11} Constatou-se que os valores do VEMS e do índice de Tiffeneau foram inferiores na nossa amostra, comparativamente aos grupos com DPOC descritos noutra obra.¹³ Contudo, não é possível retirar conclusões destes dados, pelo que se recomenda a realização de um estudo que inclua pacientes com o diagnóstico de DPOC, mas sem cancro do pulmão.

Através dos resultados, verifica-se que o VEMS e o índice de Tiffeneau relacionam-se inversamente com a carga tabágica em unidades maço-ano, indo de encontro à informação presente no *GOLD Executive Summary*,¹ que refere que os fumadores apresentam maior declínio anual do VEMS e maior prevalência de anormalidades na função pulmonar, considerando o tabaco como o mais comum fator de risco para o desenvolvimento de DPOC. Nos fumadores, esta diminuição do VEMS, que consiste numa evidência espirométrica de obstrução das vias aéreas, constatou-se ser um importante fator de risco no desenvolvimento de cancro do pulmão.¹⁰ Adicionalmente, verifica-se um risco de desenvolvimento desta

neoplasia superior nos indivíduos fumadores, sendo o tabagismo considerado uma causa major desta entidade patológica.^{4,8} A implicação do tabagismo na diminuição do VEMS e como variável de enviesamento, exige que mais estudos sejam realizados com controlo desta variável por forma a compreender a relação entre os valores de VEMS e o desenvolvimento de cancro do pulmão.

A grande maioria dos indivíduos foram diagnosticados com cancro do pulmão quando se encontravam no estágio GOLD II, o que leva a crer que na maior parte dos casos são suficientes diminuições ligeiras a moderadas do VEMS para que tenham implicação na evolução para cancro do pulmão. É necessário ter em conta o facto de que o diagnóstico da neoplasia pode, por exemplo, ter sido atrasado devido a ausência de recurso aos cuidados de saúde por parte do paciente ou resultados inconclusivos de biópsias e/ou citologias anteriores.

No estágio GOLD I, o adenocarcinoma evidencia-se como o tipo mais prevalente, enquanto que nos estádios GOLD II-IV, associados a valores mais baixos de VEMS, o tipo histológico mais prevalente é o carcinoma de células escamosas.^{5,11} A partir deste facto supõe-se que valores baixos de VEMS tenham um papel no desenvolvimento deste tipo histológico. Contudo, o tabagismo tanto é responsável pelo declínio anual do VEMS,¹ como se encontra relacionado com o carcinoma de células escamosas,³ pelo que poderá constituir uma variável de enviesamento.

Em relação aos tipos histológicos, constatou-se uma frequência maior de carcinomas de pequenas células na nossa amostra (23,7%) em relação à literatura (~10-15%).¹⁴⁻¹⁶ Já em relação ao grupo dos carcinomas de não pequenas células observou-se uma menor frequência,^{8,14,15} devido a uma menor percentagem de adenocarcinomas (36,8% em relação a ~40-50% na literatura).^{8,16} O carcinoma de células escamosas ocorreu em frequência semelhante à de outros trabalhos.^{8,15,16}

Em termos globais da amostra, obteve-se uma taxa de sobrevivência a um ano ligeiramente superior à verificada pelo *National Cancer Institute* dos Estados Unidos da América,¹⁷ mas bastante superior à do Reino Unido.¹⁸ No entanto, outros trabalhos que incluíam pacientes com cancro do pulmão constataram taxas de sobrevida a um ano semelhantes à deste estudo.^{19,20} Por outro lado, a taxa de sobrevida a dois anos foi idêntica à destes trabalhos^{19,20} e à do *National Cancer Institute*.¹⁷ A sobrevivência mediana foi levemente superior à destes estudos.^{19,20} Uma vez que grande parte destes pacientes eram seguidos em consulta de Pneumologia por DPOC, é provável que estes valores superiores de sobrevida sejam resultado de um diagnóstico mais precoce do cancro do pulmão por existir uma vigilância mais constante e rigorosa. Um achado atípico na nossa população consistiu nos melhores valores de sobrevivência por parte dos doentes com carcinoma de pequenas células em relação aos com carcinoma não pequenas células, facto este discordante com a literatura.²¹

Embora a prevalência de comorbilidades na DPOC varie consideravelmente entre estudos, a sua presença concomitante é comum.^{9,22} O trabalho de Mario Cazzola et al.²³ evidenciou um predomínio de várias comorbilidades em pacientes com DPOC em comparação com pacientes sem DPOC, por vezes com uma prevalência, em percentagem, de determinadas comorbilidades de mais do dobro. À semelhança de outros estudos, na nossa amostra as comorbilidades mais frequentes foram a hipertensão arterial e a dislipidemia, apesar de que a sua prevalência tenha sido inferior comparativamente a esses trabalhos.^{22,24}

Como limitações deste trabalho destacam-se a pequena dimensão da amostra, associada ao estudo de tipo retrospectivo que condicionou a ausência de dados em várias variáveis. Os problemas enfrentados na recolha das provas funcionais respiratórias conduziram a uma ausência de grande quantidade de dados espirométricos, já enunciado nos métodos. Outra limitação consiste no atraso de diagnóstico do cancro do pulmão, que por

vezes foi substancial em resultado de biópsias inconclusivas, às vezes consecutivas. Pelo facto de se tratar de um estudo que incluiu doentes de um único hospital, não é possível fazer inferências a nível nacional ou mundial.

CONCLUSÃO

Das provas funcionais respiratórias, na prova de broncodilatação obteve-se um valor médio do VEMS de 60,47%, uma CVF de 85,28% e um índice de Tiffeneau de 54,92 %, com o primeiro e o último parâmetros a correlacionarem-se moderada e inversamente com a carga tabágica em UMA, de modo estatisticamente significativo.

Os carcinomas de não pequenas células foram os mais frequentes (76,3%), divididos em adenocarcinoma (36,8%), carcinoma de células escamosas (23,7%), carcinoma adenoscamoso (13,2%) e carcinoma de grandes células (2,6%). O carcinoma de pequenas células ocorreu em 23,7% dos casos e apresentou taxas de sobrevida a 1 e 2 anos e sobrevivência mediana superior aos carcinomas de não pequenas células. Em termo globais, as taxas de sobrevida a 1 e 2 anos situaram-se nos 52,4% e 30,5%, respetivamente.

As comorbilidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial (27%), a dislipidémia (23%), a diabetes mellitus (11%) e a obesidade e a insuficiência cardíaca na mesma percentagem (9%).

Um conhecimento mais aprofundado do desenvolvimento do cancro do pulmão em doentes com DPOC poderá permitir um diagnóstico mais precoce desta neoplasia nestes doentes, assim como melhorar a sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. Vol. 187, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2013. p. 347–65.
2. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. Vol. 9, Current Opinion in Pharmacology. 2009. p. 375–83.
3. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2001;31(2):139–48.
4. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J. Setembro de 2016;48(3):889–902.
5. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. Vol. 39, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2012. p. 1230–40.
6. Brody JS, Spira A. State of the Art. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inflammation, and Lung Cancer. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(6):535–7.
7. Barreiro E, Fermoselle C, Mateu-Jimenez M, Sánchez-Font A, Pijuan L, Gea J, et al. Oxidative stress and inflammation in the normal airways and blood of patients with lung cancer and COPD. Free Radic Biol Med. 2013;65:859–71.
8. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. Lung Cancer. 2015;121–7.
9. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(2):155–61.
10. Barnes PJ, Adcock IM. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: A

- lethal association. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 de Outubro de 2011;184(8):866–7.
11. Griffin JP, Tolley EA, Zaman MK, Niell HB, Cole FH Jr, DS W. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer: Prevalence, severity, and common pathogenesis. *J Cancer Res Ther*. 2016;4(1):1–6.
 12. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Vol. 370, *Lancet*. 2007. p. 765–73.
 13. De-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Development and validation of the COPD lung cancer screening score. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de Fevereiro de 2015;191(3):285–91.
 14. Cancer Research UK. Lung cancer | Types [Internet]. 2016 [citado 14 de Março de 2017]. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/stages-types-grades/types>
 15. Houston KA, Henley SJ, Li J, White MC, Richards TB. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004-2009. *Lung Cancer*. 2014;86(1):22–8.
 16. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS One*. 2015;10(3).
 17. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013 [Internet]. 2016 [citado 15 de Março de 2017]. Disponível em: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
 18. Cancer Research UK. Lung cancer survival statistics [Internet]. 2015 [citado 15 de Março de 2017]. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health->

professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/survival#heading-Zero

19. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and Lung Cancer Survival: The Role of Comorbidity and Treatment. *Chest*. 2004;125(1):27–37.
20. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(16):1308–16.
21. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*. Março de 2001;31(2–3):123–37.
22. Barr RG, Celli BR, Mannino DM et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med*. 2009;122(4):348–55.
23. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80(2):112–9.
24. Marques MAT. Repercussões sistémicas da DPOC [Internet]. Universidade de Coimbra; 2014 [citado 15 de Março de 2017]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/26055>

ANEXOS

Anexo 1 – Frequência das profissões

Profissões	Frequência
Polícia	1
Agricultor	3
Cantoneiro	1
Comerciante	1
Cozinheiro	1
Encarregado de curtumes e tratamento de peles	1
Mecânico	3
Metalúrgico	1
Militar do exército	1
Mineiro	1
Motorista dos bombeiros	1
Operário da construção civil	7
Operário fabril	3
Professor	2
Rececionista	2
Resineiro	1
Trabalhador de escritório	1
Técnico de aviões	1