



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Fatores de risco implicados no aumento do número de casos de
câncer de pulmão em pacientes não tabagistas na última
década**

Alex Nano Magalhães Rêgo

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

R343 Rêgo, Alex Nano Magalhães
Fatores de risco implicados no aumento do número de casos de câncer de pulmão em pacientes não tabagistas na última década / Alex Nano Magalhães Rego. Salvador: ANM, Rêgo, 2014.

VIII; 41 fls.

Orientador: Prof. Dr. Breno Machado Costa.
Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Câncer. 2. Pulmão. 3. Não tabagistas. I. Costa, Breno Machado. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.24-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Fatores de risco implicados no aumento do número de casos de câncer de pulmão em pacientes não tabagistas na última década

Alex Nano Magalhães Rêgo

Professor orientador: Breno Machado Costa

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Fatores de risco implicados no aumento do número de casos de câncer de pulmão em pacientes não tabagistas na última década*, de **Alex Nano Magalhães Rêgo**.

Professor orientador: **Breno Machado Costa**

COMISSÃO REVISORA:

- **Breno Machado Costa** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Margarida Celia Lima Costa Neves**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Regina Terse Trindade Ramos**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Aline Silva Lima Matos**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano.”
(Isaac Newton)

Aos Meus Pais, **Cláudia e Sérgio**

EQUIPE

- Alex Nano Magalhães Rêgo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: alexnano90@gmail.com; e
- Breno Machado Costa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Professor **Breno Machado Costa**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Às Professoras **Margarida Celia Lima Costa Neves** e **Regina Terse Trindade Ramos**, e à Doutoranda **Aline Silva Lima Matos**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
II.1. Objetivo primário	4
II.2. Objetivo secundário	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. O que tem sido mostrado em estudos prévios	5
III.2. O que ainda não está claro	7
III.3. Limitações de estudos prévios	8
III.4. Como esta pesquisa pode ajudar a esclarecer pontos do conhecimento que ainda não estão claros e superar as limitações de estudos prévios	9
IV. METODOLOGIA	10
IV.1. Elegibilidade dos estudos a serem incluídos na revisão sistemática	10
IV.2. Fontes de informação utilizadas	10
IV.3. Estratégias utilizadas	10
IV.4. Processo de seleção de artigos	11
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	14
VI.1. Exposição à fumaça de cigarros	14
VI.2. Poluição Atmosférica	15
VI.3. Fatores hormonais	17
VI.4. Doenças pulmonares pré-existentes	19
VI.5. Suscetibilidade Genética	21
VI.6. Vírus Oncogênicos	23
VI.7. Exposição a substâncias químicas	25
VII. CONCLUSÕES	27
VIII. SUMMARY	29
IX. REFERÊNCIAS	30

ÍNDICE DE TABELAS

TABELAS

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados	13
Tabela 2. Artigos em relação a fatores de risco para câncer de pulmão em não fumantes.	13

I- Resumo

Introdução: O número de casos de câncer de pulmão que acomete indivíduos que nunca fumaram vem aumentando. Muitos são os fatores de risco relacionados a esse aumento e que agem de variadas formas levando ao câncer. **Objetivo:** Fazer uma revisão na literatura a fim de identificar quais os fatores de risco que estão associados ao aumento da incidência de câncer de pulmão, em pacientes não tabagistas, nos últimos 10 anos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura onde foram utilizados como base de dados o PUBMED e o SCIELO, buscando trabalhos sobre o tema, publicados na última década nos idiomas inglês ou português. Os artigos foram selecionados através da leitura dos títulos, resumos dos mesmos e foram descartados aqueles que após leitura na íntegra não se adequaram aos objetivos. **Resultados e Discussão:** Nas bases de dados buscadas, foram selecionados 77 artigos de forma definitiva para compor o trabalho. Esses trabalhos foram agrupados em subgrupos de fatores de risco para câncer de pulmão, que não o tabaco, para serem analisados de uma forma mais específica. Tem-se verificado que alguns desses fatores de risco podem ter relação com o câncer de pulmão. No mundo moderno que vivemos, alguns fatores relacionados com o cotidiano parecem influenciar nesse aumento. Fatores como a poluição atmosférica e o aumento da exposição a substâncias químicas tem uma contribuição nesse sentido. Alguns fatores mais intrínsecos, como os fatores genéticos, vem sendo estudados. Doenças pulmonares prévias ou vírus oncogênicos vem sendo foco também de estudos, pois estes podem desencadear uma neoplasia, relacionados ou não, com fatores genéticos ou hormonais de cada indivíduo. **Conclusão:** O câncer de pulmão é o câncer que mais mata no mundo e sua incidência vem crescendo dentre os pacientes não fumantes. Alguns estudos analisados buscaram os aspectos epidemiológicos nesse grupo de pacientes porém, ainda não há conclusões definitivas mas, acredita-se que possa haver um envolvimento genético nessa incidência que gera uma predisposição e, junto com exposição a certos fatores ambientais, hormonais ou infecciosos, há a possibilidade do desenvolvimento desse tipo de neoplasia do pulmão.

Palavras-chave: Câncer; pulmão; não-fumantes;

II- Objetivos

II.1- Objetivo Primário

Este estudo tem como objetivo identificar na literatura os possíveis fatores de risco implicados no aumento do número de casos de câncer de pulmão em pacientes não tabagistas na última década,

II.2- Objetivo Secundário

Descrever os aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão em pacientes não tabagistas.

III- Fundamentação Teórica

III.1 - O que tem sido mostrado em estudos prévios

Os trabalhos realizados na última década tiveram grande importância na avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão em não tabagistas. Estudos prévios mostram que 25% dos casos de câncer de pulmão no mundo ocorrem em indivíduos que nunca fumaram (Sun et al. 2007). Estes são comumente definidos como indivíduos que fumaram menos de 100 cigarros na vida. Os principais fatores de risco com evidência de contribuir para o desenvolvimento do câncer de pulmão são: idade, tabagismo, suscetibilidade genética, exposição ambiental ao fumo do tabaco e à poluição atmosférica, exposição ocupacional a agentes carcinogênicos, fatores hormonais (mulheres), doenças pulmonares pré-existentes, vírus carcinogênicos como, por exemplo, o papiloma vírus humano (HPV) e anomalias moleculares levando à susceptibilidade genética para o câncer de pulmão ou anormalidades moleculares adquiridas, como o caso de exposições ambientais, que levam à alteração a nível molecular (McCarthy et al. 2012), (Couraud et al. 2012). Dentre todos, o tabaco é o mais associado ao desenvolvimento da doença. (Khuder 2001) Os demais agentes causais começaram a ser melhor estudados nos últimos 5-10 anos e, devido ao impacto epidemiológico deste câncer, uma vez categorizado como um tipo separado de carcinoma, seria a 7^o causa mais frequente de mortalidade por câncer (Sun et al. 2007). O estudo de fatores de suscetibilidade genética vêm sendo muito valorizado, pois o conhecimento sobre os genes envolvidos no desenvolvimento da doença pode ser uma ferramenta no desenvolvimento de técnicas para silenciar tais genes, reduzindo ou evitando a incidência da doença. Alguns estudos vêm demonstrando genes que foram ligados ao aumento do número de câncer de pulmão. Um deles é o locus 5p15.33, que apresenta uma associação significativa com o câncer de

pulmão principalmente do tipo adenocarcinoma (Hsiung et al. 2010). Esse locus tem associação com o gene TERT que por sua vez tem relação com a replicação e à estabilização dos telômeros dentro das células (McCarthy et al. 2012). A mutação do Gene KRAS também está associada ao câncer de pulmão (Sun et al. 2007) e, embora a frequência desta mutação seja maior em fumantes, ela acontece também em não fumantes (Riely et al. 2008). Outra mutação, também associada principalmente ao adenocarcinoma, é a do gene do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR), mais frequente em países do leste asiático acometendo em sua maioria mulheres não fumantes (Couraud et al. 2012; Luo et al. 2012). O predomínio de mulheres entre os pacientes não fumantes com câncer de pulmão sugere algum componente hormonal como fator de risco. Receptores de estrogênio (ER) α e β são expressos com mais frequência no tecido pulmonar canceroso do que no tecido pulmonar normal (Rades et al. 2012). Por outro lado, os receptores de progesterona são menos frequentemente expressos em tecido pulmonar canceroso. As evidências sugerem que o perfil de expressão destes receptores possam também estar relacionado com o prognóstico (Rades et al. 2012). Pacientes irradiados que apresentam maior frequência de ER- α parecem ter pior prognóstico (Laar et al. 2008). Maior frequência de ER- β , por sua vez, são mais frequentemente isolados em adenocarcinomas, e estudos *in vitro* têm evidenciado alguma influência deste fator de risco na proliferação tumoral (Wu et al. 2005). Descreve-se ainda que há uma maior expressão de ER- β em mulheres que nunca fumaram (Stabile et al. 2011). Ao mesmo tempo, observou-se que pacientes que expressam fortemente ER- β apresentam frequência mais elevada de mutação EGFR e maior sobrevida quando tratadas com inibidores de tirosina quinase (Nose et al. 2011). A poluição atmosférica também tem contribuído no desenvolvimento do câncer de pulmão. Diversos estudos sugerem que a exposição a combustíveis fósseis das grandes cidades do mundo possa estar relacionado com pequenos aumentos na incidência do câncer de pulmão (Cohen 2000). A idade ou a faixa etária elevada são fatores que também estão relacionados à incidência da neoplasia. Quanto maior a idade, maior o tempo de exposição

a fatores carcinogênicos. Estudos sugerem empiricamente que esse tempo de exposição tem uma importante relação na incidência do câncer de pulmão (McCarthy et al. 2012). Os vírus carcinogênicos, como o Papiloma vírus humano (HPV), também possuem uma importância para o desenvolvimento de câncer de pulmão (Rezazadeh et al. 2009). Mostrou-se que os subtipos HPV-16 e HPV-18 estão mais presentes em tecidos pulmonares cancerosos do que em tecido pulmonar normal. Esses vírus foram mais frequentes em pacientes não fumantes e acima dos 60 anos (Cheng et al. 2001; Couraud et al. 2012). A exposição ocupacional a agentes carcinogênicos como o berílio, asbesto e sílica são outros fatores relacionados com o câncer de pulmão, porém devido a pequena exposição a estes agentes, isto não parece ser relevante no grupo de indivíduos com a doença. Muitos estudos têm sugerido a associação entre o processo inflamatório e o desenvolvimento de câncer, principalmente em não fumantes (Coussens and Werb 2002; Fitzpatrick 2001). Pacientes com história de doenças respiratórias prévias como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pneumonia e tuberculose em pacientes não tabagistas está relacionada a um aumento no risco de câncer de pulmão, provavelmente devido à reação inflamatória causada por essas doenças no tecido pulmonar (Brenner et al. 2011; McCarthy et al. 2012).

III.2 - O que ainda não está claro

Apesar do conhecimento sobre os fatores de susceptibilidade genética para câncer de pulmão em não fumantes, ainda se questiona sobre os mecanismos de ação dos genes e sobre a possibilidade de a terapia gênica, silenciar estes genes. Outros fatores como a idade, sexo e os vírus carcinogênicos também necessitam de mais esclarecimentos, já que alguns estudos apresentam resultados contraditórios ou são inconclusivos. Quanto a idade, ainda há uma contradição de dados deixando dúvidas quanto a faixa etária de maior

risco para o câncer de pulmão, se há mais riscos entre jovens ou velhos (Couraud et al. 2012). Estima-se que em 25% de todos os cânceres, o fator infecção viral esteja envolvido (Couraud et al. 2012). O papiloma vírus humano (HPV), apesar de ser um carcinógeno conhecido, tem a sua participação questionada na patogênese do câncer de pulmão (Lim et al. 2009). Os autores no estudo de Koshiol et al descrevem os subtipos de HPV 16 e 18 como os mais frequentemente encontrados em tumores de pulmão em pacientes não fumantes com mais de 60 anos. Contudo, um estudo Italiano mais recente de Rezazadeh et al, utilizando técnicas de PCR, não encontrou nenhum tumor positivo para HPV em sua população de estudo (Rezazadeh et al. 2009).

III.3 - Limitações de estudos prévios

A maioria dos estudos publicados tem em sua casuística, a população ou são utilizados dados em escala mundial, não abordando grupos populacionais específicos. Os aspectos epidemiológicos são pouco abordados e não há muitos estudos associando esses fatores com grupos de populações diferentes, o que resultaria avanços destes fatores de risco para câncer de pulmão em não fumantes entre grupos étnicos. Um estudo que demonstra a relação entre populações diferentes foi a revisão feito por *McCarthy et al* onde foram avaliados estudos oriundos da Ásia, Europa e América do Norte sendo evidenciado que no sudeste da Ásia a incidência de câncer de pulmão entre não fumantes é maior que nas outras partes do mundo e que mulheres africanas não fumantes possuem taxas de incidências maiores da doença do que mulheres europeias não fumantes. O trabalho indiano de *A. Krishnamurthy et al* que estudou a relevância de câncer de pulmão em pacientes não fumantes na Índia, teve, segundo os próprios pesquisadores, como principal limitação o fato de que o estudo foi inteiramente conduzido em um centro de tratamento terciário configurando amostra de conveniência, não representativa para a população geral.

III.4 - Como esta pesquisa pode ajudar a esclarecer pontos do conhecimento que ainda não estão claros e superar as limitações de estudos prévios

Este estudo pode ajudar a reunir as principais evidências disponíveis na literatura na tentativa de esclarecer alguns pontos do conhecimento, ainda inconclusivos, através da identificação, seleção e avaliação uma série de estudos sobre o tema publicados na última década. Outra finalidade é avaliar a presença destes marcadores tumorais no tecido pulmonar com neoplasia, em não fumantes, e a resposta teraputica neste subgrupo pode ser diferente de outros subgrupos.

IV- Metodologia

IV.1 – Fatores de inclusão e exclusão

Para tal estudo de revisão sistemática, foram feitas buscas de referências bibliográficas publicadas no período dos últimos 10 anos referente ao tema “Câncer de pulmão em não fumantes”, sendo estas na língua inglesa e portuguesa. Não houve critério de seleção referente a desenhos de estudos. Foram incluídos os artigos que abordavam câncer de pulmão em não fumantes e excluídos todos aqueles que tinham o fator tabaco como agente causal para o desenvolvimento da neoplasia.

IV.2 – Fontes de informação utilizadas

As fontes de informação utilizadas para realizar essa revisão sistemática foram obtidas através do PUBMED, sendo utilizados estudos indexados na base de dados do MEDLINE. Foi consultada também a base de dados do SCIELO e LILACS.

IV.3 - Estratégias utilizadas

Foi realizada uma busca avançada usando a base de dados do PUBMED, LILACS e SCIELO, sendo buscado no primeiro campo o termo “LUNG” e ao verificar a *index list* foi selecionado o termo com maior número de resultados, nesse caso: “lung”. No segundo campo, foi selecionado o operador AND e buscado o termo “CANCER”. Assim como antes, ao verificar a *index list*, foi selecionado o termo com maior número de resultados, nesse caso: “cancer”. No terceiro campo, foi selecionado o operador AND e buscado o termo “NEVER SMOKERS” e escolhido na *index list* o termo com maior número de resultados que foi: “never smokers”. Portanto, foi feita a busca utilizando esses três termos: lung AND

cancer AND never smokers. Ao aparecerem os resultados, foram ainda utilizados os filtros para pesquisas. Em “*Publication dates*” foi selecionado “*10 years*”; em “*Species*” foi selecionado “*Humans*”; em “*Languages*” foi selecionado “*English*”; e pra finalizar, no filtro “*Journal categories*” foi marcado “*MEDLINE*”. O mesmo processo foi realizado no SCIELO e LILACS sendo utilizados os mesmos descritores. Foi também realizada busca na língua portuguesa. Foi realizada uma busca avançada buscando-se os termos “PULMÃO” e selecionado “pulmão” na index list. Depois realizada busca da palavra chave “NÃO FUMANTES” e selecionado “não fumantes” na index list. Por último, buscou-se o termo “CÂNCER” e selecionado “câncer” na index list. Os termos finais utilizados foram: “PULMÃO e NÃO FUMANTES e CÂNCER”

IV.4 - Processo de seleção de artigos

Para selecionar os artigos utilizados na revisão sistemática, foram analisados os títulos e *abstracts* de todos os resultados encontrados, sendo assim pré-selecionados aqueles que tinham interesse para o objetivo deste presente trabalho. Esses estudos pré-selecionados foram avaliados de forma completa para verificar se preenchiam realmente os critérios desejados sendo realizada a leitura na íntegra e assim, houve a seleção definitiva dos artigos para concluir este trabalho.

V – Resultados

Na base de dados do PUBMED, após a estratégia de busca avançada utilizando os termos “*lung*” AND “*cancer*” AND “*never smokers*”, foram encontrados 831 resultados. Após aplicação dos filtros utilizados para refinar a busca, foram encontrados no total 560 resultados. A partir da leitura dos títulos e *abstracts* foram pré-selecionados 149 artigos. Após nova leitura e análise, foram selecionados definitivamente 75 artigos que, de fato, abordam o tema em questão. Estes artigos que não entraram para o estudo foram excluídos pelo motivo de que em suas metodologias, apresentavam apenas pacientes com câncer de pulmão possuindo relação ao tabagismo o que não atende o propósito deste trabalho. Foram selecionados todos os artigos onde se apresentava na metodologia pacientes não fumantes com câncer de pulmão.

No SCIELO, foi feita a busca avançada utilizando os termos “*lung*” AND “*cancer*” AND “*Never Smokers*”; e “pulmão” AND “câncer” AND “não fumantes”. Foi encontrado um único resultado. Este foi pré-selecionado e, após análise de título e *abstract*, ele se encaixou na temática desejada. Após nova leitura e análise, ele foi selecionado de forma definitiva.

No LILACS, foi feito o mesmo processo de busca realizado nas bases de dados anteriores e foram encontrados 2 resultados. Estes foram pré selecionados e após análise de título e *abstract* foi visto que um destes artigos tinha sido o mesmo encontrado na base do SCIELO sendo assim descartado. O outro artigo foi selecionado de forma definitiva após nova leitura e análise.

Como mostrado na tabela 1, foram selecionados definitivamente 75 artigos a partir do PUBMED e 01 artigo do SCIELO e 01 artigo do LILACS obtendo-se no total 77 artigos que serão utilizados nessa revisão.

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados

BASE DE DADOS	ARTIGOS ENCONTRADOS	ARTIGOS PRÉ-SELECIONADOS	ARTIGOS SELECIONADOS
PUBMED	560	149	75
SCIELO	1	1	1
LILACS	2	1	1
TOTAL	563	151	77

Nos artigos selecionados, foram encontradas diversas abordagens em relação aos fatores de risco para o câncer de pulmão na última década dos quais podem ser divididos, conforme a tabela 2. Seguindo os aspectos epidemiológicos abordados sendo 33 artigos que abordaram sobre a relação do câncer de pulmão em não fumantes e os fatores genéticos; 8 tinham como alvo da investigação os fatores hormonais; 6 artigos sobre doenças prévias e o desenvolvimento de neoplasias pulmonares; 5 envolviam a relação entre substâncias químicas; 3 relacionavam à poluição; 3 sobre os vírus oncogênicos; e 17 artigos abordavam diversos aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão em não fumantes.

Tabela 2. Artigos em relação a fatores de risco para câncer de pulmão em não fumantes.

Fatores de risco	Quantidade de artigos
Fatores genéticos	33
Fatores hormonais	8
Doenças prévias	6
Substâncias químicas	5
Poluição atmosférica	3
Vírus oncogênicos	3
Outros	19
TOTAL	77

VI- Discussão

VI.1 – Exposição à fumaça de cigarros

A exposição de indivíduos à fumaça de cigarros é um dos fatores mais relevantes quando se discute o perfil epidemiológico de pacientes não fumantes com câncer de pulmão. Pessoas sujeitas a essa exposição podem ter um risco aumentado em 20% de adquirir neoplasia de pulmão quando comparado àqueles que não o foram (Subramanian and Govindan 2007). Um estudo realizado em 1997 por Hackshaw et al, demonstrou uma relação linear entre o risco de desenvolver câncer de pulmão e o número de cigarros fumados por tempo de exposição entre casais, sendo um fumante e outro fumante-passivo (Hackshaw et al. 1997). Com isso, quanto mais cigarro fuma o parceiro e quanto maior for o tempo de convivência, maiores são as chances de o parceiro que nunca fumou, adquirir câncer de pulmão. O trabalho desenvolvido por *Andrade M. et al* sobre exposição ambiental ao fumo em mulheres com câncer de pulmão demonstrou um perfil epidemiológico particular sobre esse grupo de pacientes (de Andrade et al. 2004). De 810 mulheres acompanhadas, 170 se diziam não fumantes e com histórico de fumo passivo. Esse histórico estava relacionado à duração do contato com parceiros/maridos (média de 27 anos de exposição); com parentes (média de 19 anos de exposição); e com colegas de trabalho (média de 15 anos de exposição). Nesse importante estudo, foi demonstrado também os tipos histológicos mais comuns nesse grupo de pacientes sendo o adenocarcinoma o principal tipo, correspondendo a 66% (113 dentre as 170 pacientes não fumantes e expostas ao fumo), seguido de carcinoma de células escamosas com 5% (9 dentre as 170 mulheres). No trabalho de *Vineis P. et al* analisando a exposição ao tabaco ambiental com o câncer de pulmão em alguns países europeus, buscou-se uma relação entre exposição à fumaça do tabaco na infância (filhos de fumantes) e o desenvolvimento de câncer na idade adulta, concluindo haver uma relação estatisticamente significativa ($p=0.018$), com um risco relativo de 1,34 (Vineis et al. 2006). Portanto, pode-se concluir

que há uma relação entre a exposição à fumaça do cigarro e o desenvolvimento do câncer de pulmão estando essa relação aumentada principalmente entre pessoas que convivem no mesmo ambiente que fumantes.

VI.2 – Poluição Atmosférica

Outro fator de risco considerável em pacientes não fumantes, e que desenvolvem câncer de pulmão é a exposição destes a poluição ambiental. Muitos estudos tem demonstrado associação entre mortalidade por câncer de pulmão e exposição a poluição ambiental (Abbey et al. 1999). Uma coorte japonesa (Katanoda et al. 2011) descreveu essa associação observando 63.520 participantes por um período de 2 anos (1983 – 1985) em 8 cidades de 3 províncias do país (Miyagi, Aichi e Osaka). O nível de poluição das cidades foi medido através do sistema de estações de monitoramento do ar ambiental, operado pelo ministério do meio ambiente do Japão, e foram mensurados os níveis de SO₂, NO₂ e de partículas em suspensão no ar. Nos 10 anos antes da coorte (1974 – 1983) os valores dessas substâncias poluentes no ar atmosférico variaram de 16,8 para 41,9 µb/m³ de partículas de suspensão; de 2,4 para 19,0 ppb de SO₂; e de 1,2 para 33,7 ppb de NO₂. Durante o período de seguimento, houve 6.687 mortes sendo 518 devido a câncer de pulmão. O risco relativo para mortalidade por câncer de pulmão associado a um aumento de 10 unidades de partículas de suspensão, de SO₂ e de NO₂ foi de 1,24; 1,26 e 1,17 respectivamente. Esses valores são ajustados para fatores como o uso do tabaco ou outros fatores de confundimento, sugerindo uma relação entre a poluição ambiental e o desenvolvimento de mortalidade por câncer de pulmão. Esse estudo descreveu um perfil epidemiológico da população asiática e utilizou um bom método para mensurar os níveis de poluição, pois as cidades japonesas possuem essas estações de monitoramento do ar ambiental. A grande amostra estudada também é um fator importante a ser observado

nesse trabalho. Um outro estudo americano (Turner et al. 2011) também comparou a associação da poluição ambiental com a mortalidade por câncer de pulmão através de uma coorte com 188.699 participantes não fumantes, também parte de outro grupo de 1,2 milhões de participantes de um amplo estudo da *American Cancer Society* realizado entre 1982 e 2008. A medida da poluição ambiental das partículas de suspensão foi feita através de uma central de monitoramento de dados, por sua vez relacionada com o código postal e endereço indicado por cada participante no estudo. Dessa forma, foi possível medir a poluição ambiental da região em que vivia cada participante tornando esse método de medida. Nesse trabalho, o período longo, 26 anos, e um número elevado de participantes são variáveis seguras para validar as conclusões obtidas. Durante o período de acompanhamento, houve 1.100 mortes devido a câncer de pulmão dentre esses pacientes não fumantes. Como resultado, foi demonstrado que o aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas de suspensão no ar atmosférico está relacionado a um aumento de 15-27% na mortalidade por câncer de pulmão, conclusão semelhante ao estudo anterior que também mostrou associação entre os dois fatores pesquisados. Um terceiro estudo (Vineis et al. 2006), multicêntrico europeu, também avaliou essa mesma associação. Trata-se de uma coorte que envolveu 520.000 voluntários não fumantes de ambos sexos, com idade variando entre 35 e 74 anos entre os anos de 1993 e 1998. Em 10 países europeus, um questionário de estilo de vida era aplicado a esses voluntários a fim de criar uma base de dados ao final do estudo, com as características de cada um. A mensuração da poluição no ar ambiental, a exemplo dos trabalhos anteriores, foi realizada através de centrais de monitoramento dos níveis de gases no ar, presentes nas cidades. Foram focadas áreas urbanas e rurais excluindo as áreas industriais nessa medição com o objetivo de evitar um viés de medição. A conclusão do trabalho observou um risco relativo de 1,46, e sugeriu que entre 5 a 7% dos cânceres de pulmão na Europa, dentre os não fumantes, estão relacionados com a poluição ambiental. Com esses 3 estudos, pode-se verificar que dentre os pacientes não fumantes que adquirem câncer de pulmão, a poluição ambiental é um

fator relevante a ser considerado. Os estudos citados tiveram amostra relevante de participantes e tempo longo de observação, mas em nenhum dos três foi descrito a relação de tipos histológicos do câncer de pulmão com a poluição ou o gênero mais acometido. Um outro fator a se levar em conta é o da biomassa e a queima de combustíveis de carvão. No trabalho de R. Chapman et al. esse fator é analisado, uma vez que essa fonte de energia é utilizada por quase 3 bilhões de pessoas pelo mundo. Os autores mostraram que na região de Xuanwei, na China, mais de 90% da população utiliza combustíveis a base de carvão para cozinhar em fogões sem ventilação. Esse hábito se mostrou bastante relacionado com o câncer de pulmão nessa região e o grupo de moradores que mudou de tipo de fogão, e que faz uso daqueles com chaminé, tiveram incidência reduzida para o câncer de pulmão. Essa mudança de hábito é interessante pois diminui a poluição do ar interior, diminuindo o contato com agentes tóxicos liberados por essa queima. Esse é um ponto importante a se considerar já que, pela cultura latino americana, principalmente no sul do Brasil, esse é um hábito comum. Por fim, os estudos descritos ratificam que a poluição ambiental é um fator de risco para esta grande doença, e que no mundo atual, cada vez mais urbano, os meios de combustíveis fósseis imperam e a poluição está presente nas grandes cidades do mundo.

VI.3 – Fatores hormonais

A literatura descreve um elevado número de mulheres não fumantes que adquirem câncer de pulmão (Couraud et al. 2012), justificando investigar a ação hormonal e sua associação com esse tipo de câncer. Muitos estudos tem mostrado uma relação entre os receptores de estrógeno e o câncer de pulmão do tipo não pequenas células (Marquez-Garban et al. 2011). Quando pesquisados sítios nucleares e extranucleares daquelas células tumorais, verificou-se uma expressão significativa de receptores de estrógeno (ER) do tipo ER- α e

ER- β . Esses receptores, além de presentes, funcionam ativamente nas células tumorais do câncer de pulmão não pequenas células. O estudo de Marquez-Garban et al, foram administrados estrógeno e progesterona in vitro, sendo evidenciado que esses hormônios estimulam o fator de crescimento vascular e endotelial (VEGF) elemento diretamente relacionado a angiogênese das células tumorais. Além dos receptores de estrógeno, tem se mostrado relação também entre o câncer de pulmão e a aromatase, uma enzima que sintetiza estradiol e que aparece expressa em células de tumores pulmonares (Siegfried et al. 2009). A aromatase pode ser utilizada também como um fator prognóstico, pois estudos tem descrito que mulheres com altos níveis tumorais de aromatase tem sobrevida menor em relação àquelas com níveis mais baixos desta substância (Marquez-Garban et al. 2011).

Uma coorte realizada durante 22 anos envolvendo 107.171 mulheres em menopausadas e com coleta de informações como idade da menarca, idade da menopausa, quantidade de partos, idade no primeiro parto e uso de hormônios exógenos, com isso, criou-se um perfil hormonal das pacientes. Ao final do estudo mostrou-se que houve uma associação (RR: 1,22) entre os hormônios femininos e o câncer de pulmão apesar de essa associação ter sido considerada modesta (Baik et al. 2010). A relação entre terapia hormonal e o câncer de pulmão também foi descrita em uma revisão sistemática da literatura onde 11 estudos foram analisados buscando essa relação, mas a conclusão foi de que não foi verificado riscos de câncer de pulmão nas participantes submetidas a terapia hormonal a base de estrogênio (Oh et al. 2010).

Os estudos histológicos, bioquímicos e patológicos envolvendo tecidos tumorais tem demonstrado expressão de receptores de hormônios como o estrogênio que parece estar relacionado a um estímulo para crescimento tumoral, principalmente do tipo não pequenas células, estimulando a angiogênese através da produção de VEGF. Estudos de coorte relacionando esses níveis de hormônios em mulheres também mostraram associação

moderada com esta neoplasia, mas com a terapia hormonal não se observou essa relação. Os estudos ratificam que entre não fumantes, as mulheres são mais acometidas que os homens portanto, é necessário desenvolver mecanismos para neutralizar esses receptores e com isso tentar impedir a proliferação tumoral cujo estímulo é desencadeado em parte por fatores hormonais.

VI.4 – Doenças pulmonares pré-existentes

Outro fator, que deve ser investigado quando se busca o perfil desse aumento da incidência de câncer de pulmão na última década, é o fato de o indivíduo ter algum histórico de doença pulmonar prévia, principalmente do tipo obstrutiva. Alguns estudos mostram que nesses indivíduos com doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) e em indivíduos asmáticos há uma maior predisposição de adquirir câncer de pulmão (Turner et al. 2007)

Um longo estudo de coorte realizado por *Turner M. et al* seguiu 448.600 pacientes não fumantes com doenças pulmonares durante 20 anos. Havia 13.908 (2,7%) com bronquite crônica; 2.430 (0,5%) com enfisema; e 721 (0,2%) com bronquite crônica e enfisema. Neste estudo, mostrou-se que há uma relação entre o desenvolvimento de neoplasia maligna pulmonar e o enfisema (RR: 1,66) e entre o câncer de pulmão e enfisema e bronquite crônica (RR: 2,44), sendo mais prevalente no sexo masculino do que no feminino. Nesse estudo foram retirados quaisquer fatores de confundimento o que mostra uma boa associação com um bom número total de pacientes investigados. Nos pacientes unicamente diagnosticados com bronquite crônica essa relação foi estatisticamente insignificante (RR: 0,96) (Turner et al. 2007).

Já no trabalho de *Leung C. et al*, foi realizado uma coorte prospectiva onde foram acompanhadas 35.843 mulheres não fumantes, sendo 1.208 (3,4%) diagnosticadas com alguma doença pulmonar obstrutiva (DPOC e/ou asma); e 8.426 homens não fumantes, sendo 301 (3,6%) diagnosticados com doença pulmonar obstrutiva. Ao final do estudo, não foi comprovada a relação entre câncer e essas doenças entre as mulheres (RR: 0,97) porém a associação foi encontrada entre o sexo masculino (RR: 2,34) (Leung et al. 2012)

Outras doenças pulmonares que podem estar associadas com o câncer de pulmão são as pneumonias e tuberculose. A revisão sistemática com metanálise feita por Brenner D. et al, evidenciou um risco relativo de 1,48 para tuberculose e 1,57 para pneumonia (Brenner et al. 2012). Em outra revisão do mesmo autor, onde foram avaliados os pacientes não fumantes, se encontrou um risco relativo de 1,90 para a tuberculose e de 1,36 para a pneumonia (Brenner et al. 2011). A asma, que atinge aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo (Rosenberger et al. 2012) e portanto de importante impacto epidemiológico, teve no trabalho de *Rosemberger A et al*, uma revisão sistemática, um número significativo de indivíduos que adquiriram câncer de pulmão. O risco relativo entre pacientes com asma e sem asma foi de 1,28 mas não houve descrição clara se foi feita correção dos vieses de confundimento como o tabaco, por exemplo.

O possível mecanismo fisiopatológico sugerido para estas associações é a inflamação crônica do tecido respiratório, podendo levar a alterações genéticas que induzem ao surgimento de neoplasias (Sisti and Boffetta 2012). Essas alterações causadas pela inflamação podem ser precedidas por displasias e metaplasias do epitélio respiratório podendo evoluir para o câncer. Assim, pode-se dizer que nesse trabalho houve uma relação, porém não tão evidente, entre essas doenças, que aparentemente são benignas e que possuem tratamento específico, com um tipo de câncer cuja mortalidade é relevante (Lee et al. 2011). Mais estudos sobre essa associação são necessários para se chegar a uma conclusão mais confiável.

VI.5 – Suscetibilidade Genética

O papel da genética na relação com o câncer de pulmão é um importante fator a ser investigado. Acredita-se que o câncer de pulmão, assim como outros tipos de câncer, é causado por acúmulos de variações genéticas (Suda et al. 2011). Essas alterações genéticas em vários genes como no EGFR, KRAS, P53 em pacientes não fumantes com câncer de pulmão ocorrem de forma diferente daqueles pacientes fumantes, o que mostra um fator etiológico distinto entre esses grupos (Lee et al. 2011).

O receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR) apresenta um importante papel no desenvolvimento do câncer de pulmão uma vez que mutações somáticas no domínio da tirosina quinase do EGFR são encontradas em pacientes com esse tipo de câncer (Bae et al. 2007). Esses pacientes não fumantes apresentam uma resposta mais eficaz quando administradas doses de inibidores do EGFR quando comparados aos pacientes fumantes (Subramanian and Govindan 2008) sugerindo que naquele grupo, essa alteração neste receptor se mostra mais atuante do que neste grupo de fumantes. O trabalho realizado por Bae et al, buscou pesquisar mutações no EGFR em 115 mulheres coreanas com câncer de pulmão do tipo não pequenas células. Eles encontraram mutações em 20 dessas mulheres sendo todas pacientes com câncer do tipo adenocarcinoma. Esse tipo celular corresponde ao perfil mais encontrado na literatura que seria de mulheres, com adenocarcinoma e não fumantes (Bae et al. 2007). Outro estudo semelhante (Vagulienė et al. 2012) acompanhou um grupo de 103 pacientes de abril de 2010 a setembro de 2011 com câncer de pulmão não pequenas células e encontrou mutações no EGFR em 10 pacientes, sendo o principal grupo acometido de mulheres não fumantes e com adenocarcinoma. Esse número encontrado de mutações pode ser considerado baixo em relação ao total de participantes do estudo porém, houve significância estatística nessa amostra e mostra porcentagens compatíveis com a literatura. Pode-se concluir que esse grupo de mulheres não fumantes e

com adenocarcinoma tem maior predisposição a ter essa mutação no EGFR como fator causal desse câncer de pulmão.

Um oncogene encontrado frequentemente em tumores de pulmão e relacionado a gênese tumoral é o KRAS (Tessema et al. 2008). Esse gene pode ser usado para estimar a sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão visto que aqueles acometidos com mutações apresentam pior prognóstico e maior resistência ao tratamento (Riely et al. 2008). Nesse trabalho de Riely et al, foram analisados 482 pacientes com câncer de pulmão do tipo adenocarcinoma e buscou-se mutações no KRAS dentro desse grupo de pacientes. Os autores encontraram essas mutações sendo que 15% foram em pacientes não fumantes, 22% em ex-fumantes e 25% nos pacientes fumantes. Esse estudo mostrou que a relação KRAS e câncer de pulmão tem maior efeito naqueles pacientes em uso de cigarro tendo menor frequência de mutações naqueles não fumantes. Outro trabalho (Li et al. 2011a) analisou 202 pacientes não fumantes e com câncer pulmonar tipo adenocarcinoma e, a partir daí, buscaram identificar alterações genéticas nesses pacientes. Foram encontradas 75,25% dos pacientes com alterações no EGFR enquanto em apenas 1,98% houve mutação do gene KRAS. As evidências desses trabalhos levam a crer que o KRAS e suas mutações estão presentes mais em pacientes fumantes enquanto alterações no EGFR se associam ao perfil epidemiológico dos pacientes não fumantes, principalmente mulheres com adenocarcinoma. O KRAS deve ser investigado para fins de prognóstico principalmente em pacientes fumantes (Suda et al. 2011).

Outro fator importante associado ao câncer de pulmão é a mutação do gene supressor p53, presente entre 40 a 60% dos cânceres de pulmão não pequenas células porém, acomete menos os pacientes não fumantes em relação ao fumantes (Subramanian and Govindan 2008). Quando se fala em causas genéticas de câncer de pulmão em pacientes não fumantes, a principal alteração que tem mostrado associação evidente é no EGFR. O KRAS vale ser investigado nesse grupo de pacientes quando se trata de prognóstico, para

estimar resistência a tratamentos mas, não mostrou grande relação com o desenvolvimento da doença entre os não fumantes. O p53 ou outros genes não parecem estar envolvidos na gênese tumoral, propriamente dita, do câncer de pulmão, cabendo esse posto a mutações no EGFR, que aumenta a formação tumoral principalmente no grupo epidemiológico das mulheres não fumantes com adenocarcinoma.

VI.6 – Vírus Oncogênicos

Muitos estudos vem investigando se indivíduos com infecções por vírus tem uma maior predisposição a desenvolver câncer de pulmão e, um dos vírus mais relevantes é o papilomavírus humano (HPV), principalmente os sorotipos 16 e 18 (Subramanian and Govindan 2007). Um trabalho realizado pela Universidade de Oxford (Koshiol et al. 2011) tentou avaliar se há essa associação. Esse estudo foi do tipo caso-controle onde foram selecionados 450 pacientes da população da Itália com câncer de pulmão os quais tiveram seus tecidos colhidos e analisados, testando definir as sequências específicas de genes dos subtipos 16 e 18 do HPV. Desses 450 pacientes, apenas 399 conseguiram uma amostra significativa de tecido para se investigar a existência do vírus sendo 220 desses pacientes fumantes, sugerindo a possibilidade de viés de confundimento nesse estudo. Ao concluir o trabalho, os autores não conseguiram relacionar as sequências gênicas do HPV em nenhum dos tecidos, levando-os a concluir que não houve associação entre o câncer de pulmão dos pacientes e o HPV. Esse estudo se mostrou bastante inespecífico nessa associação, mas pode ser em parte justificada pela amostra insuficiente e o tipo de estudo (caso-controle) talvez não seja a melhor forma de buscar tal associação. Um outro estudo (Li et al. 2011) realizado na China descreve o efeito de oncoproteínas do HPV-16 durante a angiogênese no câncer de pulmão não pequena células. Verificou-se que as oncoproteínas em questão (E6 e E7) estimulam a expressão de fatores pró-angiogênicos tumorais

levando ao desenvolvimento e crescimento tumoral. Foram realizados nesse estudo experimentos in-vitro e in-vivo com tecidos e as oncoproteínas do HPV-16 e se relacionou aos dois um aumento de fatores como o VEGF, HIF-1 α e IL-8, todas associadas à angiogênese dos tumores de câncer de pulmão não pequena células. Diferente do trabalho anterior, esse estudo sugere que o HPV contribui para o desenvolvimento tumoral do câncer de pulmão estimulando essa angiogênese necessária para o crescimento do tumor. Esse estudo mostrou essa relação de como o HPV de fato, age induzindo o desenvolvimento do câncer de pulmão. Um terceiro estudo (Lim et al. 2009) realizado na Singapura, buscou a associação entre o câncer de pulmão e os vírus do HPV e do Epstein-Barr (EBV). Selecionou-se nesse trabalho, um grupo de 447 pacientes com adenocarcinoma de pulmão pertencentes a uma base de dados de um centro de referência em câncer de pulmão. O objetivo era analisar amostra de tecidos desses pacientes para se buscar associação com os vírus investigados. Desse total, apenas 110 pacientes tiveram tecidos viáveis para investigação sendo 65 pacientes do sexo masculino e 45 do sexo feminino. Ao final do estudo, não foi detectado nem HPV nem EBV em nenhum dos tecidos retirados para investigação. Esse trabalho, assim como o primeiro utiliza um método pouco eficaz para buscar associação entre vírus e o câncer de pulmão. Estes, buscam na doença estabelecida, achar o fator viral nos tecidos dos pacientes sugerindo que, pela ausência de achados em ambos, esses vírus são raros quando se trata de fator causador desse tipo de câncer. O estudo da China de *Li et al* foi o mais eficaz desses três buscando o efeito direto do vírus no tecido hospedeiro e buscando a patogênese exata que leva ao câncer de pulmão que no caso, foi a estimulação da angiogênese do tecido tumoral levando a uma associação entre as oncoproteínas do vírus e a ocorrência diretamente ligada ao câncer de pulmão nos tecidos investigados.

VI 7 – Exposição a substâncias químicas

Algumas substâncias químicas, como por exemplo o álcool, parecem estar relacionadas com a patogênese do câncer de pulmão (Bandera et al. 2001). Alguns estudos tem sido realizados para elucidar essa questão. A literatura mostra que essa associação está relacionada ao sexo do paciente e a dose consumida por dia (Freudenheim et al. 2005). Nesse mesmo trabalho, uma coorte que acompanhou um considerável número de pessoas (399.767 participantes), houve 3.137 casos de câncer de pulmão durante 7 anos de acompanhamento, concluindo no trabalho que o risco para desenvolver o câncer de pulmão foi maior nos pacientes do sexo masculino e que ingeriam álcool numa carga maior ou igual a 30g/dia, fumantes ou não. Pacientes não fumantes, do sexo masculino com consumo diário de álcool maior ou igual a 15g tiveram risco aumentado em cerca de 6 vezes em relação à esse mesmo grupo que não ingeria álcool (risco relativo = 6,38 e $P=0,03$). Mulheres com consumo diário de álcool, tiveram um risco relativo de 1,35 (valor de P de 0,03) em relação àquelas que não consumiam essa substância. Apesar de haver poucas mulheres não fumantes no estudo para se ter um resultado mais consistente, os números mostram que o álcool pode ter relação com o câncer de pulmão principalmente nesses grupos de risco (sexo masculino e consumo diário elevado). Outro estudo que tentou elucidar essa relação entre álcool e câncer de pulmão foi uma revisão de V. Bagnardi et al que buscou coortes e ensaios clínicos na literatura. Nos 10 artigos selecionados, foram incluídos 1.913 pacientes não fumantes, encontrando-se um risco relativo entre os grupos daqueles que consumiam álcool e os que não consumiam de 1,21 e esta relação foi mais baixa que o estudo anterior. Os dados sugerem indícios de que o álcool leve ao câncer de pulmão mas essa certeza ainda não está comprovada na literatura. Algo que deve-se levar em conta é o fato de que indivíduos que possuem o hábito boêmio muitas vezes possuem também o hábito de fumar o que aumentaria ainda mais esse risco de adquirir câncer pulmonar (Bagnardi et al. 2011).

Uma outra questão relevante abordada é a associação feita entre o câncer de pulmão e o uso de tintas, como no caso dos pintores. Muitas substâncias presentes nessas tintas incluem asbesto, cádmio, solventes entre outras substâncias reconhecidamente oncogênicas (Guha et al. 2010). Esse estudo de revisão de Guha et al, buscou na literatura 47 coortes e estudos de caso controle encontrando um risco relativo de 2,0 entre pacientes não fumantes em contato com essas tintas (pintores) e não fumantes que não tinham contato. Um risco ocupacional que vale a pena ser considerado e investigado e com a análise concomitantemente das substâncias que compõem essas tintas.

Outras substâncias, presentes nos alimentos também tem sido associadas ao desenvolvimento de câncer de pulmão. Substâncias como flavonóides, encontradas em chás pretos e verdes tem sido uma questão intrigante em relação essa associação de câncer (Arts 2008). Uma revisão feita por Iija C. et al, buscou 10 artigos, sendo apenas 7 com pessoas não fumantes, tentou buscar alguma resposta para a questão e encontrou que 4 estudos desses 7 mostravam relação entre consumo de chás verdes ou pretos que contém flavonoides e o câncer de pulmão porém, essas evidencias foram fracas segundo os autores, sugerindo que mais estudos precisam ser feitos em relação a isso.

Portanto, vale ressaltar que algumas substâncias tem sido associadas ao câncer de pulmão mas às vezes os estudos das mesmas, tem evidência questionável e baixo. O álcool tem se mostrado perigoso nos pacientes não fumantes do sexo masculino, que consomem doses elevadas diariamente. O risco da ingestão concomitantemente de álcool e consumo de tabaco, é o sinergismo das exposições, geralmente juntas nos hábitos sociais. Os pintores, usuários de tintas com substâncias cancerígenas tem um risco ocupacional também demonstrado, mas assim como o uso de chás, essa associação precisa ser melhor investigada em estudos maiores e mais completos, para atingir maior nível de evidências.

VII – Conclusões

1. Fatores genéticos são importantes quando se investiga a ocorrência de câncer de pulmão em pacientes que nunca fumaram e as mutações no EGFR aparecem como um dos principais fatores na gênese tumoral, quando se trata de pacientes não fumantes, do sexo feminino e com adenocarcinoma.
2. O oncogene KRAS não parece estar aumentado em pacientes não fumantes, estando este mais relacionado com o tabaco, mas mostrou importância na avaliação do prognóstico do paciente, pois houve relação entre a presença de mutações nesse gene e o aumento da resistência ao tratamento nos pacientes com câncer de pulmão.
3. O fumo passivo se mostrou relacionado ao desenvolvimento do câncer mesmo naqueles pacientes que nunca fumaram e essa relação se mostrou aumentada quando se avaliou grupos de pacientes que conviviam mais frequentemente com familiares ou moravam junto com indivíduos tabagistas.
4. Mostrou-se que há certa associação pelos estudos encontrados entre a poluição atmosférica e o câncer de pulmão. Embora esta associação não tenha sido muito forte nos estudos selecionados, é um fator que deve ser considerado, visto que o mundo moderno se encontra progressivamente mais urbano e com níveis mais elevados de poluição nas grandes cidades.
5. Verificou-se associação entre fatores hormonais e o câncer de pulmão principalmente no sexo feminino. Estudos mostraram que nas células tumorais do pulmão foram encontrados receptores de estrógeno expressos e relacionaram esse fato com a gênese tumoral. Esse pode ser o fato de câncer de pulmão em não fumantes ocorrer mais frequentemente em mulheres do que em homens.

6. Doenças pulmonares prévias como a asma e DPOC tiveram relação com o câncer de pulmão em alguns estudos, embora sem conclusões definitivas, pois a metodologia utilizada parece não ter sido adequada para mostrar evidências mais elevadas logo, os resultados não deixaram clara essa relação.

7. Vírus oncogênicos mostraram envolvimento na angiogênese tumoral pulmonar mas não houve estudos conclusivos quanto a relação direta desses vírus e o câncer de pulmão. Mais estudos sobre o assunto devem ser realizados para tentar esclarecer a relação com esse fator de risco.

8. Algumas substâncias ocupacionais tem apresentado relação com o câncer de pulmão em não fumantes mas muitas não se mostraram de fato com uma grande evidência. Dentre estas substâncias, o álcool foi o que teve melhores resultados nas investigações epidemiológicas, tendo relação elevada no sexo masculino nos pacientes que consumiam doses diárias elevadas.

9. O câncer de pulmão é o câncer que mais mata no mundo e sua incidência vem crescendo dentre os pacientes não fumantes. Nos últimos 10 anos, estudos vêm sendo feitos para tentar mapear o perfil e os aspectos epidemiológicos desse subgrupo da doença. No entanto, até o momento não há conclusões definitivas quanto ao assunto. Mais estudos são necessários, buscando explicações moleculares para desenvolvimento do câncer de pulmão em não fumantes e quais os principais fatores de risco tem contribuído de forma mais impactante na gênese desta doença.

VIII. Summary

Introduction: The number of cases of lung cancer that occurs in individuals who had never smoked has increased. There are many risk factors related to this increase and act in different ways leading to cancer. **Objective:** To review the literature in order to identify the risk factors that are associated with increased incidence of lung cancer in nonsmokers, in the last 10 years. **Methodology:** This is a systematic review of the literature which were used the PUBMED database and SCIELO, seeking works on the subject, published in the last decade in English or Portuguese languages. Articles were selected by reading the titles and summaries. Those that not fit the objectives were discharged after full reading. **Results and Discussion:** In the data bases searched, 77 articles were permanently selected to compose the work. These works were grouped into subgroups of risk factors for lung cancer, other tobacco, to be analyzed in a more specific way. It has been found that some of these risk factors may be related to lung cancer. In the modern world we live, some factors related to the daily life seem to influence this increase. Factors such as air pollution and increased exposure to chemicals has a contribution in this direction. Some more intrinsic factors such as genetic factors, have been studied. Previous pulmonary diseases or oncogenic viruses also has been the focus of studies, as these can trigger a cancer, whether or not related to genetic or hormonal factors of each individual. **Conclusion:** Lung cancer is the killer cancer in the world and its incidence is increasing among non smokers. Some studies analyzed the epidemiological aspects sought in this group of patients, however, there is no definitive conclusions, but it is believed that there may be a genetic involvement in this which generates a predisposition and, together with exposure to certain environmental, hormonal or infectious factors, there the possibility of developing this type of lung cancer.

Keywords: Cancer; lung; non-smokers;

IX - Referências Bibliográficas

01. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence Beeson W, et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):373–82.
02. De Andrade M, Ebbert J., Wampfler J., Miller D., Marks R., Croghan G., et al. Environmental tobacco smoke exposure in women with lung cancer. *Lung Cancer* 2004 Feb;43(2):127–34.
03. Arts I. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J. Nutr* 2008;(7):1561–6.
04. Bae NC, Chae MH, Lee MH, Kim KM, Lee EB, Kim CH, et al. EGFR, ERBB2, and KRAS mutations in Korean non-small cell lung cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007 Mar;173(2):107–13.
05. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Scotti L, Jenab M, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011 Dec; 22(12):2631–9.
06. Baik C, Strauss G, Speizer F, Feskanich D. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol* 2010;19(10):2525–33.
07. Bandera E V, Freudenheim JL, Vena JE. Alcohol Consumption and Lung Cancer: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Cancer Epidemiol. Biomarkers* 2001;813–21.
08. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1;176(7):573–85.
09. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan;6(3):e17479.
10. Cheng Y, Chiou H, Sheu G, Hsieh L. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001;2799–803.
11. Cohen A. Outdoor air pollution and lung cancer. *Environ. Health Perspect* 2000;108:743–50.
12. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1299–311.
13. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–7.
14. Fitzpatrick F a. Inflammation, carcinogenesis and cancer. *Int Immunopharmacol*. 2001 Sep;1(9-10):1651–67.

15. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner S a, Albanes D, Bandera E V, van den Brandt P a, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):657–67.
16. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010 Mar;118(3):303–12.
17. Hackshaw a K, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997 Oct 18;315(7114):980–8.
18. Hsiung CA, Lan Q, Hong Y-C, Chen C-J, Hosgood HD, Chang I-S, et al. The 5p15.33 locus is associated with risk of lung adenocarcinoma in never-smoking females in Asia. *PLoS Genet.* 2010 Aug;6(8):1–9.
19. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H, et al. An Association Between Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality From Lung Cancer and Respiratory Diseases in Japan. *J Epidemiol.* 2011;21(2):132–43.
20. Khuder S. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):139–48.
21. Koshiol J, Rotunno M, Gillison ML, Van Doorn L-J, Chaturvedi AK, Tarantini L, et al. Assessment of human papillomavirus in lung tumor tissue. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar;103(6):501–7.
22. Laar JW Van De, Monnet DL, Herida M. Multidrug - resistant Methicillin - resistant staphylococcus aureus. *Eurosurveillance.* 2008;vol 13(1-3):13–4.
23. Lee YJ, Kim J-H, Kim SK, Ha S-J, Mok TS, Mitsudomi T, et al. Lung cancer in never smokers: change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer.* Elsevier Ireland Ltd; 2011 Apr;72(1):9–15.
24. Leung CC, Lam TH, Yew W-W, Law WS, Tam CM, Chang KC, et al. Obstructive lung disease does not increase lung cancer mortality among female never-smokers in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Apr;16(4):546–52.
25. Li C, Fang R, Sun Y, Han X, Li F, Gao B, et al. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers. *PLoS One.* 2011 a Jan;6(11):e28204.
26. Li G, He L, Zhang E, Shi J, Zhang Q, Le AD, et al. Overexpression of human papillomavirus (HPV) type 16 oncoproteins promotes angiogenesis via enhancing HIF-1 α and VEGF expression in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett.* 2011 Dec 8;311(2):160–70.
27. Lim W, Chuah K, Leong S. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncol. Rep* 2009;21:971–5.
28. Luo Y-H, Wu C-H, Wu W-S, Huang C-Y, Su W-J, Tsai C-M, et al. Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs. *J Thorac Oncol.* 2012 Feb;7(2):299–305.

29. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen H-W, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. Elsevier Inc.; 2011 Aug;76(9):910–20.
30. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar SH. Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal*. 2012 Jul;32 Suppl 1:S69–84.
31. Nose N, Uramoto H, Iwata T, Hanagiri T, Yasumoto K. Expression of estrogen receptor beta predicts a clinical response and longer progression-free survival after treatment with EGFR-TKI for adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Mar;71(3):350–5.
32. Oh S, Myung S, Park J. Hormone therapy and risk of lung cancer: a meta-analysis. *J. Women's Heal* 2010;19(2):279–88.
33. Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F. The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- α , progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated for nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012 Jan 1;118(1):157–63.
34. Rezazadeh A, Laber D a, Ghim S-J, Jenson A Ben, Kloecker G. The role of human papilloma virus in lung cancer: a review of the evidence. *Am J Med Sci*. 2009 Jul;338(1):64–7.
35. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale D a, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008 Sep 15;14(18):5731–4.
36. Rosenberger A, Bickebölller H, McCormack V, Brenner DR, Duell EJ, Tjønneland A, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*. 2012 Mar;33(3):587–97.
37. Siegfried J, Hershberger P, Stabile L. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Semin. Oncol* 2009;36(6):1561–6.
38. Sisti J, Boffetta P. What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors? *Int J Cancer*. 2012 Jul 15;131(2):265–75.
39. Stabile LP, Dacic S, Land SR, Lenzner DE, Dhir R, Acquafondata M, et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res*. 2011 Jan 1;17(1):154–64.
40. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):561–70.
41. Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):676–82.
42. Suda K, Tomizawa K, Yatabe Y, Mitsudomi T. Lung cancers unrelated to smoking: characterized by single oncogene addiction? *Int J Clin Oncol*. 2011 Aug;16(4):294–305.

43. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007 Oct;7(10):778–90.
44. Tessema M, Willink R, Do K, Yu YY, Yu W, Machida EO, et al. Promoter methylation of genes in and around the candidate lung cancer susceptibility locus 6q23-25. *Cancer Res*. 2008 Mar 15;68(6):1707–14.
45. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 1;176(3):285–90.
46. Turner MC, Krewski D, Pope CA, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1374–81.
47. Vagulienė N, Žemaitis M, Šarauskas V, Vitkauskienė A, Miliauskas S. The role of mutation status of the epidermal growth factor receptor gene in advanced non-small cell lung cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2012 Jan;48(4):175–81.
48. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoldi L, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):169–74.
49. Wu C-T, Chang Y-L, Shih J-Y, Lee Y-C. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Oct;130(4):979–86.