

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE



Cancro do Pulmão a propósito de um caso clínico

Dissertação de Mestrado em Medicina

Ana Sofia Garcia de Carvalho

Orientação : Professor Doutor Miguel Castelo - Branco

Covilhã, Agosto de 2008

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre, realizada sob orientação científica do Professor Doutor Miguel Castelo Branco, Professor da Faculdade Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior.

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto, nas notas e na bibliografia.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato,

Covilhã, Agosto de 2008.

ÍNDICE

RESUMO.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	vi
LISTA DAS FIGURAS.....	vii
LISTA DAS TABELAS.....	viii
LISTA DAS ABREVIATURAS.....	ix
1 - INTRODUÇÃO.....	1
2 - REVISÃO TEÓRICA.....	2
2.1 – HISTÓRIA DO CANCRO DO PULMÃO.....	2
2.2 - EPIDEMIOLOGIA.....	4
2.3 - CLASSIFICAÇÃO.....	9
2.4 - FACTORES DE RISCO.....	12
2.4.1 TABAGISMO.....	13
2.4.1.1 TABAGISMO ACTIVO.....	13
2.4.1.2 TABAGISMO PASSIVO.....	16
2.4.2 DIETA.....	19
2.4.3 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E OCUPACIONAL.....	20
2.4.4 POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA.....	24
2.4.5 CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS.....	26
2.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	33
2.6 DIAGNÓSTICO.....	42
2.7 ESTADIAMENTO.....	48
2.7.1 ESTADIAMENTO ANATÓMICO.....	48
2.7.2 ESTADIAMENTO FISIOLÓGICO.....	55
2.8 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.....	56
3 – APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	59
4 – DISCUSSÃO.....	69
5 – CONCLUSÃO.....	92
6 – REFERÊNCIAS.....	94

RESUMO

O cancro do pulmão é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada no mundo, apresentando-se como a causa de morte mais comum por cancro no sexo masculino e feminino. Em Portugal, representa igualmente a principal causa de morte entre as neoplasias, com dados recentes indicando uma incidência de cerca de 3200 novos casos por ano. No entanto os doentes são diagnosticados muito tardiamente, sendo que apenas cerca de 20% se encontra em estadió cirúrgico.

As manifestações iniciais de neoplasia pulmonar são muitas das vezes heterogéneas e atípicas, o que se pode traduzir num diagnóstico tardio.

As metástases cutâneas de neoplasia pulmonar representam uma manifestação rara, com incidência estimada inferior a 5%, e a sua ocorrência agrava o prognóstico da doença, traduzindo uma sobrevida média após diagnóstico entre 2.9 a 4.9 meses. No entanto, as metástases cutâneas podem revelar-se como manifestação clínica inicial de neoplasia pulmonar, sendo importante a valorização destas lesões na prática clínica, muitas das vezes subdiagnosticadas.

Este trabalho tem como objectivo uma revisão teórica de neoplasia pulmonar, baseada numa investigação bibliográfica de artigos recentes, e a descrição de um caso clínico como exemplo de apresentação atípica desta patologia. O caso clínico refere-se a um doente de 31 anos, previamente saudável que recorre ao Serviço de Urgência por quadro de adenopatias cervicais e nódulos subcutâneos do couro cabeludo, dolorosos, com cerca de 3

meses de evolução, acompanhados de astenia e anorexia com perda ponderal significativa, sem outras queixas referentes a outros órgãos ou sistemas. No internamento é feito o diagnóstico de Carcinoma Pulmão de Não Pequenas Células, provavelmente Carcinoma Epidermóide, com metástases disseminadas em vários órgãos, tendo o caso um desfecho fatal cinco semanas após a data de internamento.

Palavras-chave: Cancro do Pulmão; Carcinoma Epidermóide; Metástases cutâneas; Adenopatias cervicais.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio constante.

Ao meu orientador, Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela formação, disponibilidade e compreensão.

À Dr^a Marlene Delgado, Internista do Hospital São Teotónio de Viseu, pelo acompanhamento contínuo, dedicação e transmissão de conhecimentos.

À Dra. Ana Rita Oliveira e à Dr^a Daniela Peixoto, médicas internas, pelo apoio na elaboração deste trabalho.

À Faculdade Ciências da Saúde, pela oportunidade proporcionada e pelo empenho constante no aperfeiçoamento da nossa formação médica.

LISTA DAS FIGURAS

Figuras

Figura. 1 – Incidência estimada de cancro do pulmão na Suécia e Europa (excluindo Chipre, Turquia e São Marino)	5
Figura 2 – Estimativas médias da população europeia com prevalência de hábitos tabágicos entre 2002 e 2005.....	6
Figura 3 – Proporção de fumadores actuais, com 10 ou mais anos de idade, por sexo, grupo etário, entre 2005/2006.....	8
Figura 4 – Nódulos subcutâneos da região do couro cabeludo	61
Figura 5 – Nódulos subcutâneos da região facial.....	62
Figura 6 - Ecografia tiróide e dos tecidos moles do pescoço.....	63
Figura 6 A - Formação nodular na glândula submaxilar esquerda.....	63
Figura 6 B - Trombose da veia jugular direita.....	63
Figura 7 – TC Toraco-Abdomino-Pélvica	65
Fig. 7 A : Formação nodular no Lobo Inferior Direito.....	65
Fig. 7 B : Adenopatias mediastínicas e hilares.....	65
Fig. 8 – Imagens histológicas da BATT.....	66
Figura 9 – Imagens da TC-CE	68

LISTA DAS TABELAS

Tabelas	Págs.
Tabela 1 – Tipos e sub-tipos histológicos mais frequentes de cancro de pulmão.....	11
Tabela 2 – Principais síndromes paraneoplásicos associados com neoplasia pulmonar.....	41
Tabela 3 -Métodos para diagnóstico de cancro do pulmão.....	47
Tabela 4 – Sistema de estadiamento do CPNPC.....	49
Tabela 5 – Sistema de estadiamento do CPPC.....	49
Tabela 6 – Características clínicas e laboratoriais que implicam uma avaliação sistematizada da presença de metástases.....	54
Tabela 7 – Abordagem terapêutica no cancro do pulmão.....	56
Tabela 8 – Prognóstico de acordo com estadiamento anatómico de cancro do pulmão.....	58
Tabela 9 – Resultados analíticos	64
Tabela 10 – Doenças associados a adenopatias.....	70
Tabela 11 – Lesões cutâneas papulonodulares de acordo com grupos de coloração.....	74

LISTA DAS ABREVIATURAS

- ADA** – Adenosina Desaminase
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- BATT** – Biópsia Aspirativa Trans-Torácica
- CARET** – Retinol e Caroteno
- CEA** – Antígeno Carcino-Embrionário
- CK** – Creatina (fosfo)quinase
- CPNPC** – Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células
- CPPC** – Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células
- DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- EGFR** – Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico
- HBPM** – Heparinas de Baixo Peso Molecular
- HIV** – Vírus de Imunodeficiência Humana
- IARC** – Agência Internacional para a Pesquisa de Cancro
- INS** – Inquérito Nacional de Saúde
- NSE** – Enolase Específica de Neurónios
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- ONDR** – Observatório Nacional de Doenças Respiratórias
- PET** – Tomografia de Emissão de Positrões
- QT** – Quimioterapia
- RM** – Ressonância Magnética
- RT** – Radioterapia
- TC** – Tomografia Computorizada
- TC-CE** – Tomografia Computorizada Crâneo-Encefálica
- UMA** – Unidades Maço - Ano

1 – INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão assume-se como uma das patologias com maiores taxas de incidência e de mortalidade em todo o Mundo. São vários os factores de risco, interrelacionáveis e muitas das vezes potenciadores associados a cancro do Pulmão. De referir a estreita correlação dos factores ambientais, ocupacionais e genéticos na génese da fisiopatologia de carcinoma pulmonar.

O diagnóstico precoce desta patologia exige uma abordagem clínica sistematizada, com enfoque numa recolha anamnésica pormenorizada, numa avaliação detalhada dos sinais ou sintomas apresentados pelo doente, bem como numa utilização racional de técnicas e meios diagnósticos adequados a uma correcta investigação clínica.

O seguimento e abordagem terapêutica consequentes ao diagnóstico de cancro do pulmão, revelam-se etapas que exigem uma avaliação holística em termos anatómicos e clínicos, que proporcione o melhor prognóstico e qualidade de vida ao doente.

Muitas das vezes a neoplasia pulmonar revela-se um diagnóstico tardio, pela heterogeneidade da sua apresentação clínica, e pelo consequente subdiagnóstico de lesões inicialmente pouco sugestivas de manifestação inicial desta patologia.

Dada a diversidade de formas de apresentação clínica de neoplasia pulmonar, considero importante alertar para a existência de casos clínicos que representem apresentações atípicas da mesma.

Este trabalho tem como objectivo uma revisão teórica de neoplasia pulmonar e a descrição e discussão de um caso clínico representativo de

apresentação atípica desta patologia. O caso refere-se a um doente de 31 anos, com diagnóstico de neoplasia pulmonar, histologicamente caracterizada por CPNPC (carcinoma epidermóide), cujas manifestações iniciais se caracterizaram por adenopatias cervicais bilaterais e nódulos subcutâneos do couro cabeludo.

Os métodos utilizados na revisão teórica deste tema consistiram numa pesquisa em motores de busca da Internet tais como Pubmed, Medline e Google. As palavras – chave utilizadas foram : neoplasia pulmonar, carcinoma epidermóide, metástases cutâneas de neoplasia pulmonar, metástases do couro cabeludo, marcadores tumorais de neoplasia pulmonar, anticoagulante lúpico e adenosina desaminase. Foram incluídos nesta pesquisa artigos em inglês e português com datas de publicação entre 1990 e 2008.

Foi igualmente efectuada uma pesquisa baseada em revistas científicas, nomeadamente da especialidade de Pneumologia e tratados de medicina.

2 - REVISÃO TEÓRICA

2.1 HISTÓRIA DO CANCRO DO PULMÃO

O cancro do pulmão revelava-se extremamente raro até o aparecimento do tabagismo. Não foi reconhecido como entidade distinta até 1761 e apenas em 1810 foram descritos diferentes aspectos da neoplasia pulmonar. Tumores malignos pulmonares correspondiam apenas a cerca de 1% dos cancros observados em autópsias realizadas no Instituto de Patologia da Universidade de Dresden (Alemanha) em 1878, mas aumentaram para cerca de 10 a 15%

entre 1918 e 1927 (Witschi, 2001). Os casos clínicos descritos na literatura médica constituíam apenas 374 casos em todo o mundo em 1912, mas uma revisão das autópsias revelou que a incidência de neoplasia pulmonar teria aumentado de 0.3% em 1852 para 5.7 % em 1952.

Na edição do emblemático “Springer Handbook of Special Pathology” foi marcante a crescente incidência dos tumores pulmões malignos no virar do século e possivelmente após a Primeira Guerra Mundial. O livro referido, propunha vários possíveis factores etiológicos para cancro do pulmão: agravamento da poluição atmosférica causada pela indústria, o alcatroamento das estradas, o aumento do tráfego automobilístico, a exposição a gases na Guerra Mundial, a pandemia de gripe em 1918 e o trabalho com benzeno ou gasolina. O fumo do tabaco estava brevemente referido, mas sem qualquer relevância como factor etiológico. No entanto, em 1929, o médico alemão Fritz Lickint publicou um trabalho onde demonstrava a relação entre tabagismo e cancro do pulmão, o que levou a uma campanha agressiva anti-tabagismo (Witschi, 2001). Na nova edição do livro supra-citado, em 1969, as causas de cancro do pulmão foram alteradas radicalmente : o papel do fumo da tabaco foi descrito detalhadamente em cerca de 25 páginas; a poluição atmosférica foi mencionada como factor etiológico com maior impacto, tendo inclusivamente sido sugerido a existência de um gradiente citadino-urbano na incidência desta neoplasia; também nesta altura foi reconhecido que certas substâncias químicas associadas a exposição ocupacional poderiam estar na origem do cancro do pulmão, tais como arsénico, asbesto, níquel e crómio (Witschi, 2001).

Durante as últimas décadas, houve uma mudança na epidemiologia das formas de neoplasia pulmonar. Nos primeiros estudos realizados, a forma de neoplasia pulmonar predominante em fumadores seria o carcinoma de células escamosas, originado principalmente no epitélio que reveste as vias aéreas principais. Inicialmente descrita em 1961, mas confirmada principalmente nas duas últimas décadas, verificou-se uma mudança desta incidência para adenocarcinomas, localizados perifericamente. Esta alteração foi consequência, principalmente, da modificação do processo de manufactura dos cigarros. Vários estudos em animais comprovaram que os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (componentes do filtro do cigarros) estão associados a carcinoma de células escamosas, enquanto que as nitrosaminas (presentes no fumo do cigarro) estão mais associadas a adenocarcinomas (Witschi, 2001).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A neoplasia do pulmão é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada no mundo, com cerca de 1.3 milhões de novos casos diagnosticados anualmente. Actualmente constitui a causa de morte mais comum por cancro, tanto no sexo masculino como no feminino (Parente et al 2007), sendo que no caso concreto do Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células (CPNPC) a mortalidade anual é de cerca de 1.2 milhões.

Segundo dados da OMS em 2004, a Europa Ocidental apresenta a maior taxa de mortalidade por cancro do pulmão no sexo masculino, enquanto que o Norte da Europa e os Estados Unidos da América apresentam a maior taxa de mortalidade por carcinoma do pulmão no sexo feminino. Ainda segundo os mesmos, a neoplasia pulmonar é mais comum nos países desenvolvidos,

com tendência crescente, dado o aumento progressivo da incidência do tabagismo nestes países.

Na grande maioria dos países europeus, o cancro do pulmão ocupa o primeiro lugar como tumor mais frequente, nomeadamente no Reino Unido, Bélgica, Holanda, Itália, Espanha (Jemal et al., 2005). Surge em segundo lugar na Alemanha e em França, ocupando o quarto lugar de incidência em Portugal, apresentando as neoplasias da mama, próstata e cólon as maiores taxas de incidência no nosso país (Barata & Costa, 2007). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2000, Portugal apresentava uma incidência de cancro de pulmão de cerca de 33.9 e 5.5 casos em cada 100.000 habitantes, no sexo masculino e feminino respectivamente (Fig. 1). Dados mais recentes, referidos no relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias (ONDR) do ano de 2007 estimam uma incidência de cerca de 3200 novos casos por ano a nível nacional, com ligeira estabilidade no sexo masculino e crescente incidência no sexo feminino.

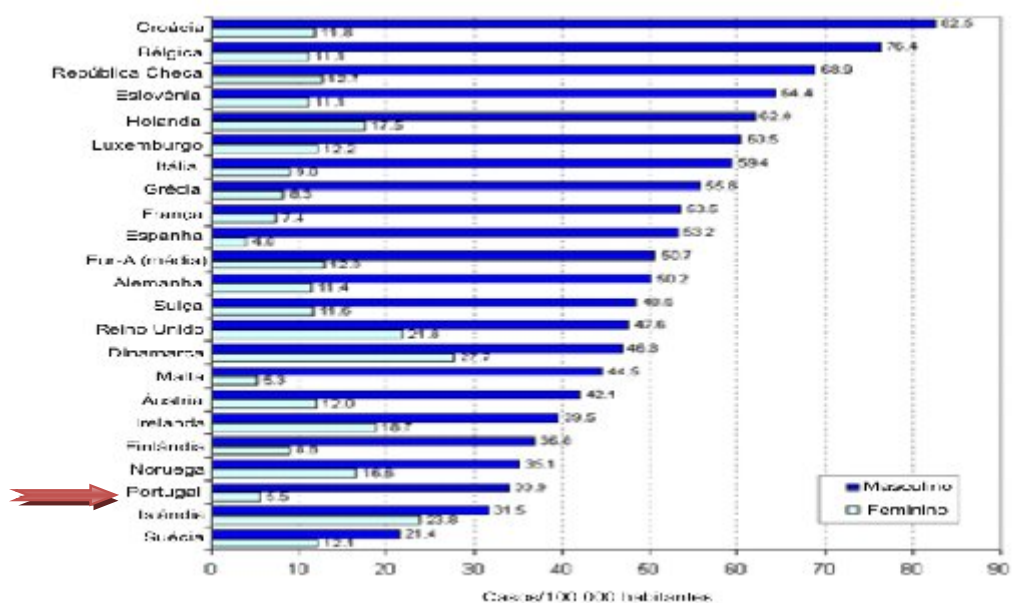


Figura 1 – Incidência estimada de cancro do pulmão na Europa (excluindo Chipre, Turquia e São Marinho) (Tyczynski et al., 2002).

A incidência bruta de neoplasia pulmonar em Portugal está estimada em cerca de com 28/100.000 novos casos para o homem e 6/100.000 novos casos para a mulher, números coincidentes com a estimativa efectuada pela OMS em 2000 (Parente et al, 2007).

A principal causa de neoplasia pulmonar é o tabaco, que corresponde a cerca de 78% a 90% de todos as neoplasias pulmonares. O Relatório Europeu do Controlo do Tabaco, lançado em 2007 pela OMS, considera a prevalência dos fumadores (diários com idade superior ou igual a 15 anos) nesta região em 28.6%, correspondendo 40% dos casos ao sexo masculino e 18.2% ao sexo feminino.

Tendo em conta a evolução dos padrões na história do tabagismo, a incidência de cancro de pulmão verificou-se mais tardiamente na mulher do que no homem, mas contrariamente à situação no homem, as taxas de incidência na mulher continuam em ascensão (Albert & Samet, 2003) (**Fig. 2**).

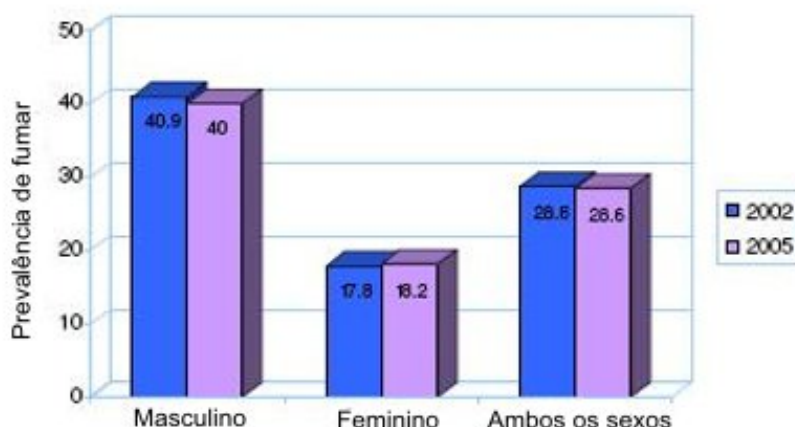


Figura 2 – Estimativas médias da população europeia com prevalência de hábitos tabágicos entre 2002 e 2005 (OMS).

Nos indivíduos com menos de 15 anos, a prevalência dos hábitos tabágicos (pelo menos um cigarro por semana) é estimada pela OMS, através do estudo *Health Behaviour in School - Aged Children* (2001-2002) (Curry, et al., 2002), em 2% nas idades entre 11 e 13 anos, 8% aos 13 anos e 24% aos 15 anos. O mesmo estudo avança para Portugal índices de prevalência de consumo aos 15 anos na ordem dos 18% nos rapazes e 26% nas raparigas.

Em Portugal, os dados mais recentes provêm do 4º Inquérito Nacional de Saúde (INS) realizado em 2005/2006, que estima a prevalência dos fumadores (diários, com idade superior a 10 anos) no continente em 19.6% (28.7% da população masculina e 11.2% da feminina) (**tabela 2**). Ainda segundo estes dados, e em conformidade com o relatado no restante continente europeu, reforça-se a tendência no sentido da diminuição da percentagem de fumadores na população masculina e aumento na população feminina, já verificada em Inquéritos Nacionais de Saúde anteriormente realizados (1987, 1996, 1998/1999).

Na Região Autónoma da Madeira, a estimativa das percentagens de fumadores actuais é semelhante à do Continente. Por outro lado, na Região Autónoma dos Açores, estas proporções são mais elevadas: 24.0% em ambos os sexos, 36.4% no masculino e 11.9% no feminino. O 4º INS foi o primeiro a abranger todo o território nacional, pelo que para as Regiões Autónomas não se dispõe de resultados correspondentes a períodos anteriores a 2005/2006.

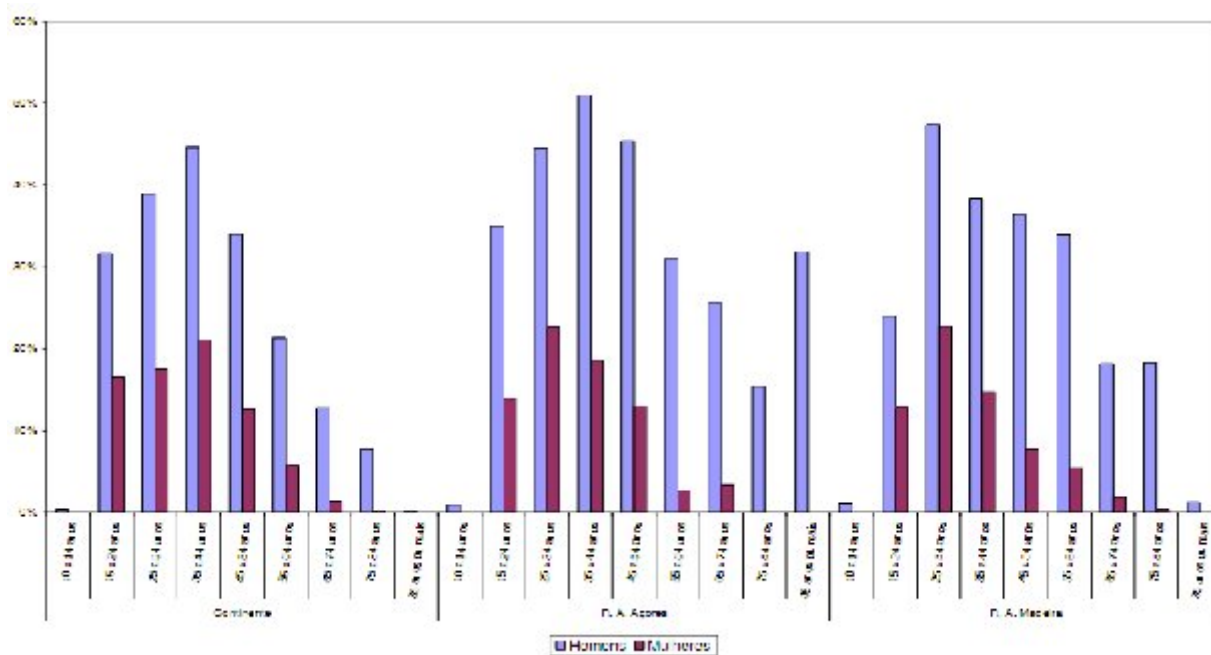


Figura 3 – Proporção de fumadores actuais, com 10 ou mais anos de idade, por sexo, grupo etário, entre 2005/2006 (4º INS, Instituto Nacional de Estatística).

Verifica-se uma franca incidência de neoplasia pulmonar entre a 6.^a e 7.^a década da vida, com predomínio do sexo masculino na sexta década e do sexo feminino na sétima década (Dineen & Silvestri, 2004; Barata et al., 2007).

Segundo um estudo nacional levado a cabo durante 3 anos (2000/2002), pela *Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia* em 22 hospitais, demonstrou-se que, de um total de 4396 doentes com cancro do pulmão, 81.8% referiam-se ao sexo masculino e 18.2% ao sexo feminino, com uma média etária de 64.49 +/- 11.28 anos. Cerca de 70% dos doentes era fumador ou ex-fumador (Parente et al., 2007).

Do ponto de vista histológico, 37.5% correspondiam a adenocarcinoma, seguidos do carcinoma epidermóide com 30.5%, e do Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células (CPPC) com 12.5% (Parente et al., 2007).

Ainda de acordo com o referido estudo, os indivíduos nos quais foi detectado carcinoma epidermóide, em 64.1 % dos casos eram fumadores e 10.5% eram não fumadores, sendo este o tipo histológico mais prevalente no último grupo; cerca de 92.8% dos indivíduos pertenciam ao sexo masculino e 73.2% tinham mais de 60 anos de idade. Apenas 0.9% dos que apresentavam carcinoma epidermóide tinham idades compreendidas entre 30 e 40 anos. Podemos assim concluir, que segundo o estudo epidemiológico descrito, o carcinoma epidermóide é mais prevalente em doentes fumadores, do sexo masculino e com mais de 60 anos de idade.

Neste trabalho é ainda feita uma análise por regiões, a partir de dados recolhidos em 10 hospitais pertencentes à região do Norte, 4 à região Centro e 9 à região Sul, não revelando no entanto diferenças com significância estatística relativamente à distribuição dos tipos histológicos e hábitos tabágicos pelas três regiões do país.

2.3. CLASSIFICAÇÃO

O termo “cancro do pulmão” é usado para definir os tumores com origem no epitélio respiratório: brônquios, bronquíolos e alvéolos. Mesoteliomas, linfomas e tumores do estroma (sarcomas) são entidades distintas do cancro do pulmão com origem nas células epiteliais (Travis & Devesa, 1995; Fauci et al., 2008).

Existem quatro tipos celulares principais que perfazem 88% de todas as neoplasias pulmonares primárias. Estes correspondem ao carcinoma epidermóide ou de células escamosas, carcinoma de pequenas células,

adenocarcinoma (incluindo o carcinoma broncoalveolar) e o carcinoma de grandes células. Os restantes incluem carcinomas indiferenciados, carcinóides, tumores das glândulas brônquicas (incluindo carcinomas adenóide-quísticos e tumores mucoepidermóides) e outros tipos raros de tumores. Os vários tipos celulares têm histórias naturais e respostas terapêuticas distintas, pelo que o diagnóstico histológico efectuado por um patologista experiente constitui o primeiro passo para uma abordagem terapêutica assertiva (Travis & Devesa, 1995; Fauci et al., 2008).

Nos últimos 25 anos, o adenocarcinoma substituiu o carcinoma epidermóide como o subtipo histológico mais frequente, e a incidência do CPPC tem vindo a diminuir (Travis & Devesa, 1995; Fauci et al., 2008).

Classicamente, e de acordo com a classificação empregue pela OMS, o cancro do pulmão é sub-dividido em dois grandes grupos: o CPNPC, que apresenta como três subtipos principais o adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células; e o CPPC (Barata, et al., 2007; Fauci et al., 2008). A prevalência dos principais tipos e sub-tipos histológicos encontra-se representada na **tabela 1**.

Tipo Histológico	Prevalência (%)	Subtipos
Adenocarcinoma	40	Não especificado, Acinar, Bronquioalveolar, Papilar, Adeno-Escamoso, Adeno-Quístico, Mucoepidermóide, Misto
Carcinoma Células Escamosas ou Epidermóide	25	–
Carcinoma Pequenas Células	20	Carcinoma Puro de Pequenas Células,

		Carcinoma de Pequenas Células Misto
Carcinoma de Grandes Células	10	Neuroendócrino de grandes células, Linfoepitelial <i>like</i>
Carcinoma Adenoescamoso	< 5	–
Tumor Carcinóide	< 5	–
Carcinoma Adeno – Brônquico	<5	–

Tabela 1 – Tipos e sub-tipos histológicos mais frequentes de cancro de pulmão.

O CPNPC apresenta-se como o tipo histológico mais frequente, com uma prevalência estimada de 80%, representando o adenocarcinoma o sub-tipo histológico mais frequente com uma frequência estimada de 40%, seguido do carcinoma epidermóide com cerca de 25% (**Tabela 1**) (Colins et al., 2007).

O adenocarcinoma apresenta-se geralmente como massa periférica, histologicamente heterogénea, com metastização precoce, e ocorre mais frequentemente em indivíduos com doença pulmonar não maligna subjacente. O carcinoma de células escamosas apresenta-se frequentemente como massa endobrônquica de localização central, cujo quadro de apresentação geralmente se caracteriza por hemoptises, pneumonia pós-obstrutiva ou colapso lobar. Contrariamente ao adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas geralmente metastiza num curso mais avançado da doença (Colins et al., 2007).

O CPPC é clinicamente mais agressivo que o CPNPC e apresenta-se geralmente como uma lesão central com invasão hilar e mediastínica, estando associado com metastização extratorácica precoce e síndromes paraneoplásicas. Apesar da resposta satisfatória à quimioterapia, o CPPC é na

maioria das vezes diagnosticado numa fase avançada da doença, implicando um pior prognóstico (Colins et al., 2007).

O carcinoma de grandes células é fracamente diferenciado. Este tipo histológico apresenta-se como uma massa periférica de dimensões consideráveis, associada a metastização precoce (Colins et al., 2007).

2.4 FACTORES DE RISCO

Apesar das causas do cancro do pulmão serem quase exclusivamente ambientais, é provável que exista uma variação individual substancial na susceptibilidade aos carcinogénios respiratórios. O risco de neoplasia pode ser conceptualizado como reflexo das consequências conjuntas e da interrelação entre a exposição aos agentes etiológicos ou protectores e a susceptibilidade individual a esses agentes (Alberg & Samet, 2003).

Dada a etiologia multifactorial do cancro do pulmão, as interacções sinérgicas entre os vários factores de risco podem ter consequências substanciais para o desenvolvimento da doença, referindo-se como exemplo o sinergismo entre hábitos tabágicos e a exposição aos asbestos (Alberg & Samet, 2003).

O conhecimento emergente da genética no âmbito do cancro indica a relevância adicional das interacções gene/ambiente (Alberg & Samet, 2003).

Quando o ambiente é considerado de um ponto de vista holístico, pode ser proposto um número ainda maior de interacções. Por exemplo o estrato socio-económico está associado a uma constelação dos seguintes determinantes interactivos de risco de cancro do pulmão: tabagismo; dieta;

exposição a agentes inalados no local de trabalho e factores ambientais em geral. Assim, um estrato sócio-económico mais baixo está associado a um perfil desfavorável para esta patologia (Alberg & Samet, 2003).

Constitui ainda uma referência importante a pré-existência de doenças pulmonares não malignas, tais como Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), Fibrose Pulmonar Idiopática e Tuberculose na associação com o aumento das taxas de incidência de Cancro do Pulmão (Colins et al., 2007) .

2.4.1. TABAGISMO

2.4.1.1 TABAGISMO ACTIVO

Como agente etiológico isolado, o tabagismo é de longe a principal causa de cancro do pulmão, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos nos Estados Unidos e outros países onde este factor de risco é comum. Comparativamente aos não fumadores, aqueles detentores de hábitos tabágicos têm um risco de cancro do pulmão cerca de 20 vezes superior (Alberg & Samet, 2003).

A associação causal inequívoca do tabagismo com cancro do pulmão é das mais vastamente estudadas na pesquisa biomédica (Alberg & Samet, 2003) .

O risco de cancro do pulmão entre fumadores aumenta proporcionalmente à duração dos hábitos tabágicos e ao número de cigarros fumados por dia, sendo esta evidência repetidamente comprovada em estudos de coorte e caso-controlo (Alberg & Samet, 2003) .

As dimensões quantitativas da relação dose-resposta entre tabagismo e cancro do pulmão têm implicações importantes no que respeita à incidência de hábitos tabágicos na população mais jovem. Este grupo populacional, que inicia hábitos tabágicos precocemente, têm uma maior propensão a desenvolverem hábitos tabágicos mais marcados e a permanecerem fumadores. Assim, aqueles que começam a fumar mais cedo, têm maior predisposição para doenças do foro pulmonar, nomeadamente cancro do pulmão, com aparecimento das mesmas numa faixa etária inferior (Alberg & Samet, 2003) .

Os fumadores beneficiam de programas de cessação tabágica em qualquer idade. A incidência de cancro do pulmão apresenta uma redução estatisticamente significativa quando comparado o grupo daqueles que abandonam com sucesso o hábito com os fumadores activos. Existe uma relação de proporcionalidade inversa entre o período de abstinência e o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão. No entanto, mesmo para períodos de abstinência superiores a 40 anos, o risco de cancro do pulmão entre ex-fumadores mantém-se elevado comparativamente aos não fumadores. O benefício derivado da cessação tabágica depende igualmente da duração do hábito (Alberg & Samet, 2003).

Em geral, os estudos demonstraram reduções significativas no risco de neoplasia, nomeadamente pulmonar, após cessação tabágica independentemente das variáveis sexo, tipo de tabaco e tipo histológico de carcinoma do pulmão (Alberg & Samet, 2003).

A composição dos cigarros evoluiu consideravelmente desde 1950, sendo de realçar como principal alteração o aparecimento de cigarros com

filtro; ao longo das décadas foram efectuadas outras modificações na composição, nomeadamente no que diz respeito ao conteúdo de nicotina e outras substâncias. Alguns estudos epidemiológicos sugerem que cigarros com filtro e menor conteúdo de partículas residuais que se depositam ao nível do mesmo, estão associados a uma ligeira diminuição da probabilidade de cancro do pulmão. Contudo, não se pode extrapolar uma conclusão consistente acerca da associação entre o tipo de cigarro e o risco de desenvolvimento de neoplasia pulmonar, uma vez que se verificam vieses metodológicos entre os vários estudos realizados (Alberg & Samet, 2003) .

Segundo a monografia do Instituto Nacional de Cancro americano intitulada *“Risks Associated with Smoking Cigarettes with Low Machine-Measured Yields of Tar and Nicotine”*, pode concluir-se que as alterações na composição do tabaco ao longo dos últimos 50 anos não mostraram quaisquer benefícios para a saúde pública (Alberg & Samet, 2003).

No entanto, relativamente a este factor de risco, é imprescindível realçar as diferenças entre sexos. Particularidades relacionadas com a mulher e o cancro do pulmão no que refere à epidemiologia, factores de risco, clínica, radiologia e tratamento, foram debatidas em reunião da Comissão de Pneumologia Oncológica (Teixeira, et al., 2002).

Segundo esta divulgação, as mulheres começam a fumar em idades muito precoces e têm mais dificuldades na desabitação tabágica por problemas relacionados com o controlo do peso. O sexo feminino tem maior susceptibilidade aos carcinogénios, tendo um risco de cancro de pulmão 1,5 vezes superior ao homem com os mesmos hábitos tabágicos. Assim, para

muitos investigadores o sexo feminino é um factor de pior prognóstico adicional (Teixeira, et al., 2002).

As fumadoras têm uma probabilidade 12 vezes superior de morrer prematuramente de cancro do pulmão em relação às não fumadoras (Teixeira, et al., 2002). Um dos factores de risco mais amplamente reconhecido de cancro do pulmão na mulher é de carácter hormonal, nomeadamente os estrogénios, os quais comprovadamente actuam como moduladores da actividade enzimática e como agentes de promoção tumoral. No entanto, tendo em conta o risco global, o tabagismo é de longe o factor etiológico mais importante na incidência de cancro de pulmão, com previsões de aumento da taxa de prevalência do hábito nas mulheres neste milénio (Teixeira, et al., 2002).

2.4.1.2 TABAGISMO PASSIVO

Apenas 15% do fumo de um cigarro é inalado pelo fumador, constituindo o restante o resultado do queimar do tabaco e do fumo expelido pelo fumador. O tabaco contém mais de 4 000 substâncias químicas, das quais mais de 50 são cancerígenas e mais de 100 são tóxicas. Algumas destas substâncias estão concentradas sobretudo no fumo passivo (Alberg & Samet, 2003).

O tabagismo passivo foi reconhecido como possível factor de risco para cancro do pulmão em 1981 quando dois estudos publicados descreveram o risco de cancro de pulmão entre as esposas não fumadoras de maridos fumadores. Hirayama (2000) publicou os resultados de um estudo de coorte efectuado no Japão, o qual demonstrou que entre as mulheres não fumadoras,

aquelas cujos maridos se apresentavam como fumadores activos, tinham um risco mais elevado comparativamente às esposas de maridos não fumadores (Alberg & Samet, 2003).

A reunião da evidência epidemiológica relativa a este ponto, permitiu concluir que as esposas não fumadoras casadas com indivíduos fumadores apresentam um risco de aproximadamente 30% superior relativamente ao grupo de esposas não fumadoras casadas com não fumadores (Alberg & Samet, 2003).

Em 1986, segundo um estudo realizado pelo *Comité de Tabagismo Passivo do Conselho Nacional de Pesquisa de Washington*, aproximadamente um quarto dos casos de cancro do pulmão entre não fumadores foi atribuído à exposição ao tabagismo passivo (Alberg & Samet, 2003).

Após estes estudos preliminares, vários outros estudos de maior escala foram realizados, de forma a colmatar as limitações dos anteriores, nomeadamente no que diz respeito ao tamanho reduzido da amostra populacional, erros de classificação de verdadeira exposição ao tabagismo passivo e a omissão de alguns potenciais factores de confusão (Alberg & Samet, 2003).

O tabagismo passivo está associado de forma menos consistente a cancro do pulmão relativamente ao tabagismo activo. Este facto é previsível dadas as baixas doses de carcinogénios que são inaladas passivamente pelos pulmões do não fumador, quando comparadas com as doses inaladas pelo fumador activo. Devido à constelação de implicações sociais inerentes a este tema, a conclusão desta associação causal continua uma questão controversa (Alberg & Samet, 2003).

Estudos de revisão, realizados entre os anos de 1986 e 1991 concluíram que não pode ser afirmada a associação entre tabagismo passivo e cancro do pulmão devido a limitações metodológicas na abordagem dos dados epidemiológicos.

Em 1997, uma meta-análise efectuada por Law *et all.* (1997) permitiu concluir que existe um risco crescente de cerca de 20% associado ao casamento com um fumador activo.

Em 2000, foi realizada uma re-análise de 37 estudos epidemiológicos (Copas & Shi, 2000), com o objectivo de esclarecer a evidência epidemiológica entre o aumento do risco de cancro do pulmão e a exposição ao tabagismo passivo. Segundo esta revisão, o tabagismo passivo está associado a um aumento de risco de neoplasia pulmonar de cerca de 24%. No entanto, a correlação significativa entre os resultados dos estudos e o tamanho dos mesmos, sugere a presença de um viés estatístico significativo. O ajustamento desse viés implica que o risco tenha sido sobreestimado. Por exemplo, se nesta revisão tivessem sido incluídos apenas 60% dos estudos, o risco estimado diminuiria de 24% para 15%; assim, o viés estatístico moderado nas várias publicações conduz a uma redução substancial do risco relativo e a um nível menor de significância estatística, pela que a correlação de risco aumentado de cancro do pulmão em relação com o tabagismo passivo deve ser interpretada cautelosamente.

Um estudo publicado em Abril de 2004 no *British Medical Journal* põe em evidência os efeitos devastadores do fumo passivo. De acordo com os autores, existe um risco de mortalidade 15% superior em adultos que vivem

com fumadores, mesmo que eles próprios nunca tenham fumado (Copas & Shi, 2000).

2.4.2 DIETA

A associação entre a dieta e cancro do pulmão tem sido referida por vários autores. A evidência de múltiplos estudos retrospectivos e prospectivos sugere fortemente que o elevado consumo de frutas, vegetais ou ambos reduzem o risco de cancro do pulmão até cerca de 30%, com uma magnitude similar entre fumadores activos, ex-fumadores ou não fumadores (Lange & Fabricious, 2003).

Por outro lado a dieta hipercalórica, com níveis elevados de gorduras saturadas e colesterol aumentam ligeiramente o risco de cancro de pulmão (Lange & Fabricious, 2003).

No estudo sobre a eficácia do Retinol e Caroteno (CARET), conduzido nos Estados Unidos em 1996 (Albanes et al., 1996), o grupo experimental ao qual foi administrado suplementos de β – caroteno teve uma incidência de cancro do pulmão cerca de 28% superior comparativamente aos que não receberam esse suplemento, e uma mortalidade 17% mais elevada relativamente ao grupo sem suplemento. Segundo este estudo, o suplemento de β – caroteno em níveis farmacológicos pode aumentar a incidência de cancro do pulmão entre os fumadores activos, efeito este que pode ser potenciado por hábitos tabágicos mais acentuados e elevada ingestão alcoólica. Assim, conclui-se que os fumadores devem evitar doses elevadas de suplemento com β – caroteno.

Dois grandes estudos randomizados de quimioprevenção que utilizaram suplementos vitamínicos, relataram uma incidência elevada de cancro de pulmão no grupo que recebeu suplementos em doses elevadas de β – caroteno. Após 5 a 8 anos de suplemento com 20 mg de β – caroteno, como suplemento isolado ou em associação com α – tocoferol, houve um aumento de cerca de 8% na mortalidade global e um aumento de 18% na incidência de cancro pulmão. Estes dados não foram observados no grupo a quem foi administrada vitamina E (Romieu, 2005).

2.4.3 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL E OCUPACIONAL

Entre os carcinomas associados a exposição ocupacional, o cancro do pulmão apresenta-se como dos mais comuns. Os resultados obtidos de estudos caso-controlo que relacionam cancro do pulmão com exposição ambiental a determinados agentes, por vias independentes ou de etiologias comuns, concluíram um risco global que pode variar entre 9 a 15%. Enquanto as estimativas específicas constituem um ponto de discórdia, a mensagem seguinte é clara: nas nações industrializadas o contributo da exposição ocupacional no cancro do pulmão é considerada de pequena escala quando comparada com os hábitos tabágicos, mas de larga escala comparativamente a outros factores de risco. De salientar ainda que o fumo do cigarro potencia os efeitos de muitos carcinogénios ocupacionais conhecidos (Alberg & Samet, 2003).

O cancro do pulmão está associado a muitas exposições no local de trabalho. Os trabalhadores expostos ao carvão e fuligem (que contém

benzopireno), tais como os cozinheiros expostos a fornos, em concentrações que excedem as presentes na atmosfera urbana, encontram-se em elevado risco de incidência de cancro do pulmão (Alberg & Samet, 2003).

Exposições ocupacionais a determinados metais, tais como arsénico, crómio e níquel, são também causa de cancro do pulmão. Em vários grupos de trabalhadores expostos a estes agentes, houve uma elevação substancial do risco (Alberg & Samet, 2003).

Em 1997, a Agência Internacional para o estudo do Cancro (IARC) classificou a sílica como um carcinogénio humano. A importância do pó de sílica como factor de risco para cancro do pulmão reveste-se de alguma controvérsia. Um estudo de meta-análise demonstrou um aumento de cerca de duas vezes na mortalidade por carcinoma pulmonar entre doentes com silicose, contudo a implicação directa do pó de sílica na patogenia deste tipo de neoplasias, na ausência de silicose estabelecida, parece menos consistente (Alberg & Samet, 2003).

A exposição ocupacional às fibras de asbestos é amplamente reconhecida com um indutor da carcinogénese pulmonar, muito embora permaneça ainda por definir se actua de uma forma directa ou indirecta, através de um estadio inflamatório crónico, à semelhança da sílica. Este tipo de exposição, está implicada não só no desenvolvimento de carcinoma pulmonar, como também de mesotelioma ou pneumoconiose (asbestose). A incidência de cancro do pulmão aumenta com o tempo de latência, apresentando um risco aumentado a partir de quinze a vinte anos do início da exposição; aumenta igualmente com o tempo, sobretudo após 30 anos, e está também relacionada com a quantidade de fibras inaladas, características das fibras (fibras maiores

do que 5 micra e finas são consideradas de maior toxicidade), factores associados como o tabagismo e exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Indivíduos com hábitos tabágicos e exposição a fibras de asbestos, apresentam risco relativo de desenvolvimento de neoplasia de pulmão entre 50 a 100 vezes superior a indivíduos não fumadores e não expostos. Num estudo de coorte de trabalhadores expostos a asbesto calculou-se um risco relativo cerca de 92 vezes superior para indivíduos expostos e fumadores em relação a não expostos e não fumadores (M., Filho et al, 2006).

Estudos epidemiológicos em grupos populacionais com exposição documentada a doses elevadas de radiação demonstraram que o cancro do pulmão é um dos tipos de cancro mais associado com a exposição a radiação ionizante. No entanto, os riscos de radiação em baixa dose, que são mais relevantes nos trabalhadores actuais e na população em geral revelaram-se de difícil caracterização. Dois tipos de radiação, classificados pela taxa de energia transferida para os tecidos, são importantes na etiopatogenia do cancro do pulmão: a radiação de baixa energia linear (raios x e gama) e a radiação de alta energia linear (neutrões e radão), sendo que, em doses equivalentes a última provoca danos biológicos mais acentuados (Alberg & Samet, 2003).

As primeiras observações de que a exposição ao radão estaria relacionada com o aumento da incidência de cancro datam de 1879, mas foi somente em 1988 que o IARC passou a considerá-lo cancerígeno. O radão (^{222}Rn) é um gás radioativo nobre, inerte, formado pela decomposição da actividade do urânio (^{238}U) e do rádio (^{226}R). A decomposição do radão produz iões metálicos radioativos de polónio, bismuto e chumbo, que aderem a partículas em suspensão no ar. Estas partículas, uma vez inaladas, podem

depositar-se nas vias respiratórias onde emitem radiações alfa, com potencial indutor de lesões genéticas. As pesquisas que se referem à carcinogenicidade do radão e produtos de decomposição, foram realizadas entre os mineiros de urânio, através de estudos de coorte e casos controlo. Os principais riscos de exposição ocupacional ocorrem na mineração de urânio, hematita (minério de ferro) e ouro (M., Filho et al, 2006).

Segundo o relatório do ONDR este gás constitui também um agente de poluição no interior dos edifícios, existindo uma associação estatisticamente significativa entre a exposição ocupacional e risco de cancro do pulmão.

As evidências epidemiológicas relacionadas com a radiação de baixa energia linear como factor etiológico de cancro do pulmão, derivaram do estudo de três populações principais: os sobreviventes da bomba atómica; dos indivíduos com doenças tais como espondilite anquilosante ou tuberculose, que receberam múltiplos tratamentos com radiação; e grupos com exposição profissional à radiação. Este tipo de radiação está associada a um elevado risco de incidência de cancro do pulmão quando se verifica uma exposição em doses muito elevadas, contrariamente à radiação de alta energia linear, sugerindo que estes dois tipos de radiação têm relações dose-efeito distintas (Alberg & Samet, 2003).

Relativamente a outros agentes presentes no local de trabalho, a evidência epidemiológica não se revelou tão consistente. Por exemplo, os resultados de numerosos estudos caso-controlo e de coorte são compatíveis com uma associação fraca entre a exposição aos produtos resultantes da combustão do gasóleo e o desenvolvimento de cancro do pulmão (Alberg & Samet, 2003).

2.4.4 POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA

Durante um dia comum, o adulto inala cerca de 10.000 litros de ar atmosférico. Consequentemente, até os carcinogénios que estão presentes no ar atmosférico em reduzidas concentrações constituem um factor de risco preocupante para carcinoma pulmonar (Alberg & Samet, 2003).

Os carcinogénios gerados pela combustão de combustíveis fósseis incluem hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e metais, tais como o arsénico, níquel e crómio. No que diz respeito à carcinogénese do tracto respiratório, os constituintes da poluição atmosférica variam de acordo com o local, tempo e fontes de poluição. Tendo em conta o seu carácter multifactorial, as investigações acerca da poluição atmosférica e sua associação com neoplasia do pulmão, têm-se revelado difíceis, nomeadamente na quantificação real do risco (Alberg & Samet, 2003). No entanto, a evidência descrita em estudos de caso-controlo e de coorte é consistente com o papel da poluição atmosférica como causa de cancro do pulmão (Alberg & Samet, 2003).

A associação entre poluição atmosférica e cancro do pulmão tem vindo a ser estudada desde os últimos 10 anos. O documento intitulado *US EPA's Air Quality Criteria Document for Particulate Matter 2003* proporcionou uma revisão acerca dos últimos estudos humanos epidemiológicos da exposição crónica a poluição ambiental e cancro do pulmão. Esta revisão analisou um número substancial de variáveis, tais como o binómio meio rural/meio urbano. O mesmo revelou uma associação entre poluição atmosférica e cancro do pulmão; no entanto, tal como outros nesta área, demonstrou-se limitado pela falha de dados objectivos relativos à exposição dos indivíduos estudados e

pela presença de factores de enviesamento, tais como o hábito tabágico na população em estudo (Lewtas, 2007).

Vários estudos de caso-controlo confirmaram a relação causal entre poluição atmosférica e carcinoma do pulmão. De referir que estudos epidemiológicos prospectivos de coorte, que analisaram a exposição crónica às partículas de poluição suspensas no ar atmosférico, proporcionam dados mais consistentes na associação entre exposição a poluentes atmosféricos a longo prazo e cancro do pulmão (Lewtas, 2007).

Estudos de coorte mais recentes avaliaram o impacto de inalação de partículas mais pequenas presentes na poluição atmosférica, e demonstraram aumento do risco relativo anual de mortalidade por neoplasia pulmonar em cerca de 13%, constituindo ainda um importante factor de risco para doenças cardiovasculares (Lewtas, 2007).

A exposição individual total à poluição atmosférica depende, além da exposição ambiental exterior, da exposição ambiental no interior dos edifícios. A qualidade do ar atmosférico dos espaços interiores apresenta um enorme impacto para a saúde pública, uma vez que as pessoas podem dispendir a maior parte do seu quotidiano nestes espaços (Alberg & Samet, 2003) .

A poluição dos espaços interiores pode surgir da entrada nestes espaços de poluição atmosférica externa, ou ser originada do fumo de tabaco, materiais de construção, gases do solo, produtos de utilização doméstica ou ainda ser o resultado da combustão de comida ou cozinhados. Nos países desenvolvidos, a maior preocupação surge relativamente à utilização de combustíveis sólidos não processados, nomeadamente carvão, para cozinha ou para espaços de refeição. Como exemplo, um estudo de caso-controlo realizado em indivíduos

adultos jovens do sexo feminino em Los Angeles, revelou uma associação entre a combustão de carvão e risco de neoplasia pulmonar (Alberg & Samet, 2003).

Como descrito anteriormente, nos países mais desenvolvidos, dois dos poluentes atmosféricos de espaços interiores que influenciam o risco de cancro do pulmão em não fumadores correspondem ao tabagismo passivo e ao radon. A exposição aos asbestos poderá constituir um factor de risco nos ocupantes de edifícios, mas segundo estimativas, o risco é mínimo (Alberg & Samet, 2003).

2.4.5 CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A susceptibilidade genética associada ao cancro do pulmão tem sido postulada desde muito cedo. Agentes ambientais, incluindo o tabagismo passivo, estão implicados como causa directa de cancro do pulmão numa minoria de indivíduos, o que reforça a hipótese de que existe uma susceptibilidade genética pré-determinada. Esta hipótese de longa data tem sido recente e activamente explorada através de uma abordagem epidemiológica molecular (Alberg & Samet, 2003).

Vários estudos epidemiológicos demonstram que a presença de história familiar positiva de carcinoma pulmonar prediz um risco aumentado de cancro do pulmão, tendo em conta a susceptibilidade genética incipiente. A agregação familiar relacionada com cancro do pulmão demonstrou-se primariamente em estudos de caso-controlo. Nestes, a história familiar positiva, demonstrou estar associada com risco aumentado de cancro do pulmão (Alberg & Samet, 2003).

No entanto, o maior estudo efectuado relacionado com o desenvolvimento de cancro do pulmão em gémeos não forneceu evidência que permitisse identificar uma base genética de susceptibilidade. Um estudo *follow-up* de cerca de 15.924 gémeos do sexo masculino nos Estados Unidos não demonstrou concordância significativa em monozigóticos, quando comparados com dizigóticos, no que respeita à incidência e taxa de mortalidade por cancro do pulmão nos dois grupos (Alberg & Samet, 2003).

Através da aplicação de novas e poderosas ferramentas da biologia celular e molecular, têm sido descobertos novos achados que caracterizam as alterações celulares que resultam da exposição ao fumo do tabaco, fornecendo assim uma crescente rede de conhecimento acerca da base genética de cancro do pulmão (Alberg & Samet, 2003) .

Uma variedade de processos têm sido estudados e interrelacionados. Os conhecimentos actuais revelam características inerentes ao hospedeiro essenciais no processo de carcinogénese, referentes aos processos de metabolismo e activação oncogénica e capacidade de reparo de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (Alberg & Samet, 2003).

Muitos dos compostos presentes no fumo do tabaco, tais como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, sofrem activação metabólica por enzimas de fase I do citocromo P450, formando-se compostos intermediários reactivos que se ligam à molécula de ADN e provocam dano genético. Duas dessas enzimas foram investigadas com o objectivo de associação ao risco de cancro do pulmão (CYP1A1 e CYP2D6). A correlação da enzima CYP1A1 com risco de cancro do pulmão revelou discrepância de acordo com a população estudada; o achado que um polimorfismo particular desta enzima estava

associado com risco aumentado de cancro do pulmão no Japão, não produziu os mesmos efeitos de reprodutibilidade no Brasil ou nos Estados Unidos. Segundo um estudo de caso-controlo, foi identificado um polimorfismo particular desta enzima na população Afro-Americana e Africana, mas sem reprodutibilidade noutros estudos caso-controlo (Alberg & Samet, 2003).

Ambos os genótipo e fenótipo foram examinados para a enzima CYP2D6. Esta enzima determina o fenótipo para o metabolismo da debrisoquina, que tem sido estudada extensivamente como factor de risco para cancro do pulmão. Os estudos caso-controlo iniciais revelaram que metabolizadores mais rápidos têm risco aumentado de neoplasia pulmonar, o que se revela consistente com o papel hipotético da análise da taxa metabólica como determinante de risco pulmonar. No entanto, vários estudos posteriores não revelaram resultados tão consistentes, tendo como base a análise deste genótipo (Alberg & Samet, 2003).

A enzima Glutathione S- Transferase refere-se a uma enzima de fase II do sistema do citocromo P450 que destoxifica metabolitos reactivos de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Existem pelo menos quatro classes geneticamente distintas de Glutathione S- Transferases: μ , α , π , e θ . O resultado de vários estudos demonstraram que indivíduos que apresentam actividade elevada do polimorfismo μ da enzima Glutathione S-Transferase têm um risco mais baixo de cancro de pulmão. No entanto outros estudos não suportaram a mesma evidência (Alberg & Samet, 2003).

Num estudo caso-controlo foram explorados dois polimorfismos do gene CYP1A1 e a deficiência do genótipo μ da Glutathione S-transferase. Este indicou

um risco extremamente elevado nos indivíduos expostos a tabagismo passivo se ambos os genótipos de risco estiverem presentes (Alberg & Samet, 2003).

Existem outros determinantes com potencial de associação a susceptibilidade aumentada de risco de cancro de pulmão entre os fumadores, incluindo oncogenes, genes supressores tumorais e capacidade de reparo de ADN. A pesquisa contínua revela-se ainda assim incompleta, no sentido de uma clarificação precisa na associação entre as variações na capacidade de reparo do ADN e risco de cancro do pulmão, mas dados da evidência sugerem um caminho promissor nesta área. Por exemplo, o polimorfismo do gene de reparo de ADN XRCC1 tem revelado uma forte associação com risco de cancro de pulmão. Indivíduos com uma capacidade de reparo de ADN menos eficiente, têm demonstrado um risco elevado de cancro de pulmão (Alberg & Samet, 2003).

O cancro do pulmão é a forma de cancro mais susceptível de prevenção, relativamente a todos os outros tipos de cancro, uma vez que 85% a 90% da mortalidade por neoplasia pulmonar tem como factor etiológico o tabagismo activo. No entanto, mesmo em indivíduos que nunca fumaram, o cancro do pulmão revela-se responsável por cerca de 15.000 mortes anuais (Gazdar & Thun, 2007).

Relativamente à diferença de incidência desta patologia de acordo com o sexo, dois grandes estudos de coorte realizados pela Sociedade Americana de Cancro e, conjuntamente com estudos de *follow-up* de menores dimensões, demonstraram que a taxa de mortalidade por cancro do pulmão nos homens é aproximadamente 25% superior à das mulheres, quando ambos pertencem ao grupo de não fumadores (Gazdar & Thun, 2007).

Foi demonstrado, considerando os subtipos histológicos, que o adenocarcinoma é o tipo celular de cancro do pulmão predominante nas mulheres não fumadoras de longa data. No entanto, este facto não é consequência do risco aumentado das mulheres desenvolverem adenocarcinoma relativamente aos homens, mas antes do muito menor risco de desenvolverem outros tipos celulares de cancro do pulmão, particularmente o carcinoma epidermóide e carcinoma de pequenas células (Gazdar & Thun, 2007).

O adenocarcinoma periférico corresponde à maioria das neoplasias pulmonares que ocorrem no grupo de não fumadores e em mulheres. O CPPC, de localização central, virtualmente nunca ocorre em não fumadores, e o carcinoma epidermóide é relativamente raro (Gazdar & Thun, 2007).

Os estrogénios e os seus receptores podem desempenhar um papel importante na patogénese do cancro que ocorre em fumadores e em não fumadores. Ao influenciarem a expressão de genes polimórficos que regulam o metabolismo carcinogénico do tabaco, os estrogénios podem influenciar a carcinogénese, quer a nível individual, quer a nível de diferenças entre o sexo feminino e masculino. As neoplasias pulmonares podem expressar níveis de receptores de estrogénios α e β relativamente elevados, mas a sua expressão não evidencia diferenças entre os sexos (Gazdar & Thun, 2007).

No contexto de factores de risco relacionados com o sexo feminino, destacam-se estudos realizados em Taiwan, que sugerem que mulheres que nunca fumaram e que apresentam cancro do pulmão, têm maior incidência de lesão genética em associação com serotipos oncogénicos de papilomavírus humano (Gazdar & Thun, 2007).

O cancro do pulmão e outros tumores sólidos são caracterizados por um número elevado de alterações moleculares. Existem diferenças evidentes que afectam vários genes tumorais que ocorrem em fumadores e não fumadores, e algumas destas revelam uma notória diferença entre sexos (Gazdar & Thun, 2007).

Mutações no gene P53 estão presentes em todos os tipos de cancro do pulmão, tanto em fumadores como em não fumadores, enquanto que mutações no gene KRAS estão predominantemente presentes nos fumadores com apresentação histológica de adenocarcinoma. Mutações em ambos os genes revelam uma preponderância de transversões Guanina: Timina, resultado da formação de aductos pelos carcinogénios presentes no tabaco. Em contraste, as mutações no gene P53 que ocorrem particularmente em não fumadores são frequentemente transições Guanina: Adenina (Gazdar & Thun, 2007).

Uma vez que as mutações no gene KRAS são raras no cancro do pulmão de não fumadores, o padrão mutacional entre fumadores e não fumadores não pode ser comparado. Muitos estudos excluíram a presença de diferenças entre sexos para mutações KRAS independentes da exposição ao tabaco (Gazdar & Thun, 2007).

A descoberta mais intrigante em termos moleculares refere-se à presença de mutações no domínio tirosina cinase do *epidermal growth factor receptor (EGFR)* do gene associado a cancro do pulmão. Investigações anteriores indicaram que a resposta ao tratamento do CPNPC com inibidores da tirosina-cinase específicos do *EGFR* estava relacionada com quatro factores independentes: histologia de adenocarcinoma, estado de não fumador, sexo feminino e etnia do Este Asiático. Mutações no gene *EGFR* atingem as

mesmas subpopulações e representam as primeiras alterações moleculares características do CPNPC que ocorrem em não fumadores. Mutações no gene *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (*HER2* - membro da família de genes *EGFR*) atingem as mesmas subpopulações. É de salientar que as mutações no *EGFR* (e *HER2*) são mutuamente exclusivas das mutações no gene *KRAS* no cancro do pulmão (Gazdar & Thun, 2007).

Perante a descrição anterior, é evidente a influência dos factores genéticos na incidência de cancro do pulmão em fumadores e não fumadores. As taxas notoriamente mais elevadas de cancro do pulmão na população do Este Asiático sugerem um papel da predisposição genética, bem como a influência da exposição ambiental (nomeadamente pela elevada prevalência nesta população de exposição a poluição no interior dos edifícios). Recentemente foi detectada um *locus* major associado a cancro do pulmão no cromossoma 6q23-25. Mesmo uma ligeira exposição a tabagismo aumenta em grande escala o risco de cancro de pulmão nos indivíduos com susceptibilidade genética inerente (Gazdar & Thun, 2007).

O tabagismo passivo é muitas das vezes declarado como o principal factor de risco de cancro do pulmão em não fumadores, no entanto vários estudos indicam que este constitui um carcinogénio relativamente raro e cuja probabilidade de estar na origem de carcinoma pulmonar em não fumadores é muito baixa (Gazdar & Thun, 2007).

As principais diferenças em termos de género, características clinicopatológicas, terapêuticas e moleculares referentes aos adenocarcinomas em fumadores e não fumadores sugerem que o cancro nestes dois grupos apresenta vias de origem muito diferentes. É sugerido que os carcinogénios

presentes no tabaco activam ou provocam mutações no gene KRAS, enquanto que na ausência dessa activação (em não fumadores) é activada outra via relacionada com a família de genes *EGFR* ou outros genes relacionados, por factores ainda desconhecidos (Gazdar & Thun, 2007).

No entanto, tendo em conta que nem todos os cancros têm como origem uma activação do KRAS ou das vias de sinalização do *EGFR*, outras vias alternativas devem estar presentes quer em fumadores quer em não fumadores. Existe claramente uma falha na compreensão dos factores responsáveis por cancro do pulmão em não fumadores, o que constitui actualmente objecto de investigação prioritária.

2.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Mais de 90% dos doentes com neoplasia pulmonar são sintomáticos na altura do diagnóstico; apenas uma pequena percentagem de doentes apresenta sintomatologia relacionada com o tumor primário, sendo que a maior parte tem sintomas sistémicos inespecíficos ou correlacionados com a presença de metástases (Yoder, 2006).

Aproximadamente 37% dos doentes são diagnosticados após o tumor ter invadido estruturas para além da origem ou para gânglios linfáticos loco-regionais e 39% dos doentes são diagnosticados após metatastização do tumor para regiões à distância (Estadio IV da doença) (De Argilla et al., 1992).

Cerca de 25% dos pacientes com neoplasia pulmonar são assintomáticos quando o cancro é diagnosticado. A restante percentagem de

doentes tem sintomas que são devidos ao tumor primário ou a metástases relacionadas com o mesmo.

O quadro clínico está directamente correlacionado com diferentes etapas de evolução da doença, nomeadamente o crescimento local do tumor primário, a invasão loco-regional, a metastização sistémica bem como o desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas (Beckles et al., 2003).

A sintomatologia associada com a lesão primária é implicitamente de índole respiratória, dependendo da localização topográfica do tumor: tumores de crescimento central ou endo-brônquico associam-se a queixas clínicas de tosse, hemoptises, pieira, estridor, dispneia; por vezes, a única manifestação associa-se com o desenvolvimento de pneumonia pós-obstrutiva, que constitui um factor de alerta quando recorrente e na mesma localização. Tumores de localização periférica, têm tendência ao crescimento silencioso, embora possam também associar-se com quadro clínico de tosse, dispneia ou toracalgia (esta última pelo envolvimento pleural ou da caixa torácica) (Beckles et al., 2003).

A tosse é o sintoma inaugural mais comum nas neoplasias pulmonares, estando presente em cerca de 65 a 75% dos doentes, dos quais mais de 25% apresentam tosse com características produtivas. O aparecimento de novo deste sintoma, a sua modificação e/ou intensificação deve levantar suspeita clínica, nomeadamente entre indivíduos com factores de risco associados (Yoder, 2006).

Em cerca de 60% casos, a dispneia desenvolve-se precocemente, ocorrendo ao longo da evolução da doença em 65% dos doentes. As causas de dispneia podem estar relacionadas com a neoplasia em si (dispneia de tipo

obstrutivo em tumores de crescimento central e, eventualmente, dispneia de tipo restritivo em tumores periféricos), ou com complicações como derrame pleural, pneumonia ou efeitos adversos da radioterapia ou quimioterapia, associando-se neste caso com o desenvolvimento de pneumonite. Em situações nas quais o tumor promove a oclusão de um brônquio principal, pode existir dispneia associada com sibilância unilateral (Yoder, 2006).

As hemoptises são outro sintoma de apresentação comum, verificado em 6 a 35% dos casos; raramente são maciças (determinando-se uma evolução fatal em cerca de 3% dos casos), correspondendo mais frequentemente a expectoração hemoptóica. Na maioria das situações clínicas de hemoptises, existe uma alteração na radiografia de tórax, que pode corresponder a uma eventual neoplasia; ainda assim, em doentes com idade superior a 40 anos, que apresentem factores de risco para neoplasia do pulmão (nomeadamente hábitos tabágicos) e diagnóstico de DPOC, com história de hemoptises e radiografia de tórax sem alterações significativas, outros estudos complementares de diagnóstico, incluindo aqueles de carácter mais invasivo, devem ser ponderados (Beckles et al., 2003).

A disseminação intratorácica, directa ou por invasão linfática, pode desencadear um amplo espectro de sinais e sintomas, de acordo com o envolvimento de diferentes estruturas anatómicas, nomeadamente trajectos nervosos (nervo laríngeo recorrente, nervo frénico, plexo braquial, ramos do Sistema Nervoso Simpático), parede torácica e pleura, estruturas vasculares (Veia Cava Superior (VCS), coração e pericárdio) e órgãos viscerais, incluindo o esófago e traqueia (Beckles et al., 2003).

Presente em 2 a 18% das situações, a parésia do nervo laríngeo recorrente é mais comum em tumores localizados ao hemitórax esquerdo (em virtude do trajecto do nervo laríngeo recorrente esquerdo em redor do arco aórtico) sendo responsável pelo aparecimento de rouquidão; associa-se igualmente com redução do reflexo da tosse e de expulsão da expectoração, aumentando inclusivamente o risco de aspiração. O atingimento do nervo frénico, pode ser denotado no estudo radiológico do tórax através da elevação de um hemidiafragma ou clinicamente pela presença de dispneia (Beckles et al., 2003).

O Síndrome de Pancoast corresponde à infiltração do 8º nervo cervical, 1º e 2º nervos torácicos e cursa com dor ao nível da cintura escapular que caracteristicamente irradia ao longo do trajecto do cubital, bem como alterações da temperatura cutânea e redução da força muscular nos territórios dependentes da inervação dos mesmos; geralmente associa-se com destruição radiológica da 1ª e 2ª costelas. Esta situação decorre da presença de um tumor do sulco superior (também designado de Tumor de Pancoast), o qual se desenvolve posteriormente no apéx pulmonar.

A invasão do Sistema Nervoso Simpático com o atingimento do plexo simpático cervical e gânglio estrelado manifesta-se com enoftalmia, ptose, miose e anidrose facial unilaterais, conjunto de sinais e sintomas denominado Síndrome de Claude-Bernard-Horner. De referir que pode verificar-se a coexistência de ambos os síndromes clínicos referidos anteriormente, explicada pela relação da distribuição anatómica dos trajectos nervosos e localização do tumor primário (Beckles et al., 2003).

Dor originada pelo envolvimento da parede torácica é um sintoma comum, presente em mais de 50% dos casos durante o curso da doença. A dor tende a ser descrita como um peso, de carácter persistente, mal localizada, não exarcebada pela respiração ou tosse; a localização retro-esternal pode ser devida ao envolvimento ganglionar hilar ou mediastínico. Quando a dor se apresenta com localização precisa e de grande intensidade, está geralmente associada com invasão directa da pleura ou metastização óssea (ao nível das costelas). Dor à palpação pode ser despoletada no local de envolvimento costal e, raramente, pode ser palpada uma massa correspondendo a invasão dos tecidos moles (Beckles et al., 2003).

Em cerca de 8 a 15% dos casos de neoplasia pulmonar verifica-se envolvimento pleural, associado clinicamente a dor torácica pleurítica ou desenvolvimento de derrame pleural associado a dispneia. A dor torácica pleurítica pode ocorrer nos estadios iniciais da doença e pode desaparecer com o desenvolvimento de derrame pleural; este último surge no contexto de extensão pleural directa ou secundariamente ao envolvimento ganglionar mediastínico e obstrução da drenagem linfática (Beckles et al., 2003).

As neoplasias pulmonares correspondem a cerca de 46 a 75% dos casos de obstrução da VCS e esta condição encontra-se mais frequentemente associada com o CPPC. A obstrução da VCS pode ocorrer por invasão directa do tumor primário ou pela presença de gânglios linfáticos metastáticos para-traqueais direitos. Clinicamente, o doente apresenta-se com edema facial (incluindo pescoço e pálpebras), dilatação dos trajectos venosos na porção superior do tronco, ombro e membro superior, podendo igualmente associar-se

com cefaleias, sonolência, vertigem, visão turva, tosse e disfagia (Beckles et al., 2003).

Metastização para o coração e pericárdio deve-se geralmente a disseminação linfática directa. Na autópsia, o envolvimento cardíaco está presente em aproximadamente 15% dos casos, sendo que uma pequena percentagem terá tamponamento cardíaco. Nos tumores primários do pulmão, o pericárdio é a localização cardíaca mais comum de envolvimento tumoral (Beckles et al., 2003).

Adenomegalias hilares ou mediastínicas decorrem no contexto de invasão metastática e podem ocasionar disfagia por compressão esofágica ou estridor por compressão da traqueia (Beckles et al., 2003).

Cerca de um terço dos doentes têm manifestações clínicas iniciais resultantes da presença de metástases à distância, sendo que os locais mais comuns são o osso, fígado, glândulas supra-renais, cérebro, medula-espinhal, gânglios linfáticos (nomeadamente intra-abdominais) e pele (Beckles et al., 2003). As metástases cutâneas podem ocorrer entre 1% a 12% dos doentes com neoplasia pulmonar (Terashima et al., 1994; De Argila et al., 1992).

As neoplasias do pulmão podem metastizar virtualmente para qualquer osso, ainda que o envolvimento do esqueleto axial e ossos longos proximais seja o mais comm. O sintoma primário resultante do envolvimento ósseo é a dor, a qual pode ter um componente pleurítico quando as costelas estão envolvidas. Dor óssea à apresentação ocorre em até 25% dos casos (Beckles et al., 2003).

As metastases hepáticas ocorrem comumente neste grupo de neoplasias e a sua presença associa-se a prognóstico mais reservado;

contudo, alterações dos testes laboratoriais hepáticos só surgem na presença de metástases hepáticas múltiplas e de grandes dimensões. Mais frequentemente, este tipo de metástases associa-se com sintomas de astenia e perda de peso (Beckles et al., 2003).

Lesões metastáticas ao nível da glândula supra-renal estão mais frequentemente associadas com CPPC, sendo por vezes descobertas durante o processo de estadiamento; evidência clínica de insuficiência adrenal é rara (Beckles et al., 2003).

Quanto à presença de disseminação para o Sistema Nervoso Central, as metástases cerebrais ocorrem em até 10% dos doentes à apresentação, enquanto a metastização ao nível da medula espinhal é menos comum, tendendo a ocorrer nos casos em que a metastização cerebral está presente. As metástases centrais podem produzir cefaleias, náuseas e vômitos, sintomas/sinais neurológicos focais, crises convulsivas, confusão e alterações da personalidade. O pulmão é o local primário de cerca de 70% das neoplasias que se apresentam inicialmente com metástases cerebrais sintomáticas, sendo que a gravidade dos sintomas neurológicos não está directamente relacionada com as dimensões tumorais; de facto, uma lesão maligna cerebral pode apenas ser reconhecida em estudos de autópsia dada a variabilidade clínica que lhe está associada (Beckles et al., 2003).

O envolvimento ganglionar extra-torácico é igualmente frequente, sendo que a localização mais comum de adenopatias metastáticas palpáveis compreende a fossa supra-clavicular (a qual apresenta envolvimento em 15 a 20% dos casos durante o curso da doença). A identificação de uma adenomegalia ou de um nódulo subcutâneo devido a metastização de

neoplasia pulmonar é extremamente importante para efeitos de diagnóstico e estadiamento; a biópsia aspirativa é um método ambulatorio utilizado com elevada sensibilidade e baixa morbidade na avaliação deste tipo de lesões (Beckles et al., 2003).

As metástases cutâneas num carcinoma do pulmão primário são pouco frequentes e apresentam uma incidência estimada inferior a 5% (Loh et al, 2005). A origem desconhecida do envolvimento metastático cutâneo ocorre em cerca de 5 a 10% de todas as neoplasias, verificando-se que um total de 4.4% de todos os doentes com metástases cutâneas se apresenta sem local primário da neoplasia identificável (Brenner et al., 2001).

Os síndromes paraneoplásicos definem-se como um grupo de alterações clínicas associadas com doença maligna que não estão directamente relacionados com os efeitos físicos do tumor primário ou metastático; o mecanismo exacto pelo qual ocorrem não está completamente compreendido. Estima-se que decorram em pelo menos 10% dos pacientes com carcinoma broncogénico (Beckles et al., 2003).

A extensão dos síndromes paraneoplásicos não tem correlação directa com a extensão do tumor, sendo que muitas vezes constituem a manifestação inaugural da doença; podem ainda constituir uma manifestação tardia ou, por outro lado, ser um sinal de recorrência. Fisiopatologicamente, associam-se com a produção de substâncias biologicamente activas pelo próprio tumor ou em resposta a este (hormonas polipeptídicas, péptidos hormona-like, anticorpos ou complexos imunes, prostaglandinas ou citocinas); no entanto, em muitos casos a fisiopatologia não é conhecida (Beckles et al., 2003). Os síndromes paraneoplásicos podem mimetizar a doença metastática e, a menos que sejam

detectados, levar a uma abordagem terapêutica paliativa inadequada ao invés de uma abordagem curativa, que pode minimizar esta classe de sinais e sintomas clínicos.

Os mesmos podem ser agrupados de acordo com o órgão ou sistema afectado (**Tabela 2**), sendo as alterações endócrinas as mais frequentemente encontradas, seguidas pelas manifestações osteo-articulares e neurológicas (4 a 5%). As manifestações hematológicas, incluindo as alterações da coagulação ocorrem em cerca de 1 a 8% dos doentes. As manifestações cutâneas e renais são raras (menos de 1% dos casos).

Endócrino-metabólico	Neurológicos	Esqueléticos	Renal	Dermatológicos	Hematológicos
SIADH	Neuropatia sensitiva subaguda	Osteo-artropatia hipertrófica	Glomerulo nefrite	Dermatomiosite	Anemia
Síndrome Cushing	Mononeurite multiplex	Dedos em baqueta de tambor	Síndrome nefrótico	Acantose nigricans	Granulocitose
Ginecomastia	Pseudo-oclusão intestinal				Leucoeritroblastose
Hiper-calcitonémia	Síndrome de Lambert-Eaton				CID
Elevação da LH, FSH	Encefalomielite				Síndrome de Trousseau
Hipoglicémia	Mielopatia necrotisante				Endocardite trombótica não bacteriana
Hiper-tiroidismo	Retinopatia				Fenómenos trombóticos
Síndrome carcinoide	Polimiosite				
Hipouricémia					
Acidose láctica					

Tabela 2 - Principais síndromes paraneoplásicas associadas com neoplasia pulmonar. (CID : Coagulação Intravascular Disseminada; Síndrome de Trousseau : tromboflebite migratória)

2.6 DIAGNÓSTICO

As neoplasias pulmonares, à semelhança de outros tumores sólidos, são muitas vezes reconhecidas tardiamente na sua evolução natural. A mortalidade aos 5 anos desde o aparecimento dos sinais ou sintomas permanece entre os 85 a 90%. Estima-se que em cada 100 novos doentes com neoplasia pulmonar, 80 serão considerados inoperáveis desde o início e os restantes submetidos a uma tentativa de ressecção tumoral; destes últimos, apenas 5 a 10 doentes estarão vivos aos 5 anos (Beckles et al., 2003).

Os achados radiológicos e a apresentação clínica geralmente permitem uma diferenciação presuntiva entre os dois tipos principais de carcinoma pulmonar: o CPNPC e o CPPC. Conglomerados adenopáticos e invasão mediastínica directa são fenómenos directamente correlacionados com o CPPC; também característico deste tipo de neoplasia é a presença de uma massa hilar ou para-hilar, detectada em cerca de 78% dos casos. Não raramente, estes têm como apresentação inicial um síndrome paraneoplásico (Schreiber & McCrory, 2003).

Uma ampla variedade de técnicas estão disponíveis para permitir um diagnóstico definitivo de cancro do pulmão, e determinar a presença de disseminação loco-regional ou à distância. Na avaliação diagnóstica do tumor primário a escolha do método mais indicado é ditada pela sintomatologia clínica e achados imagiológicos iniciais, dependendo igualmente da dimensão e localização do tumor primário, da presença de metástases e da condição clínica do doente (Schreiber & McCrory, 2003).

A radiografia de tórax tem um papel chave no reconhecimento da neoplasia pulmonar. Em doentes assintomáticos, uma anomalia deste exame

imagiológico é a primeira pista na investigação de uma eventual doença neoplásica; já em doentes com sintomatologia directamente correlacionada com a localização do tumor primário, a radiografia de tórax pode apoiar a suspeita diagnóstica. Por outro lado, em doentes com sintomatologia sistémica e inespecífica, uma alteração na radiografia de tórax pode direccionar a investigação para uma localização pulmonar primária (Beckles et al., 2003).

De acordo com as recomendações para o diagnóstico de cancro do pulmão, publicadas em Janeiro de 2003, na suspeita de cancro do pulmão é necessária a confirmação diagnóstica cito-histológica. Segundo as mesmas, o diagnóstico de CPNPC alcançado por método citológico (expectoração, biópsia broncofibroscópica ou trans-torácica) pode ser aceite com um grau elevado de certeza (grau de recomendação A); já no caso do CPPC, o diagnóstico erróneo com base na citologia deve ser ponderado se a apresentação ou evolução clínicas não forem consistentes com este tipo de neoplasia, devendo ser efectuados testes adicionais para estabelecer o diagnóstico definitivo (grau de recomendação B) (Rivera et al., 2003).

O exame citológico da expectoração é considerado o menos invasivo no diagnóstico de cancro do pulmão. A acuidade diagnóstica deste método é dependente da colheita rigorosa (pelo menos 3 amostras), das técnicas de preservação bem como da localização e dimensão da lesão tumoral primária (central *versus* periférica). Este exame é particularmente útil nos casos de tumores de localização central e naqueles que se apresentam com hemoptises (nível de recomendação B). A colheita de expectoração para avaliação citológica deve ser sempre a abordagem inicial em doentes com lesões pulmonares centrais com ou sem evidência radiológica de doença metastática,

nos quais um procedimento moderadamente invasivo como a broncofibroscopia ou a biópsia aspirativa transtorácica por agulha fina têm um elevado risco. Uma revisão sistemática de 16 estudos clínicos, demonstrou que esta técnica apresenta uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 99%. Em doentes com lesão pulmonar periférica suspeita, a citologia da expectoração pode confirmar o diagnóstico, ainda que mais testes tenham que ser realizados, caso o resultado seja negativo para neoplasia pulmonar (nível de recomendação B) (Rivera et al., 2003).

O rastreio em indivíduos considerados de risco (ou seja, indivíduos do sexo masculino com mais de 45 anos de idade e fumadores de mais de 40 cigarros por dia) através de técnicas radiológicas ou do exame citológico da expectoração não aumenta a sobrevida global dos doentes com neoplasia pulmonar, pelo que não é recomendado por rotina (Rivera et al., 2003).

A broncofibroscopia flexível é um procedimento com elevada sensibilidade e especificidade perante a suspeita de neoplasia pulmonar, sendo a decisão da sua realização dependente da localização da lesão (central *versus* periférica). A sensibilidade da broncofibroscopia é superior se for efectuado um estudo tomodensitométrico prévio, que demonstre a localização anatómica da lesão (60% *versus* 25%, com e sem avaliação radiológica prévia, respectivamente). A sensibilidade global deste exame ronda os 88%, aumentando na detecção de lesões centrais de tipo endobrônquico.

A biópsia directa das lesões é a técnica mais frequentemente empregue, com uma sensibilidade de 74%; outros procedimentos como o lavado ou o escovado bronco-alveolares têm sensibilidades inferiores, de 48% e 59%, respectivamente, utilizando-se na maioria das situações uma conjugação das

várias técnicas. A adição da biópsia aspirativa transbrônquica é muito útil em lesões peribrônquicas ou submucosas, aumentando consideravelmente a sensibilidade e especificidade da broncofibroscopia flexível (Rivera et al., 2003).

As lesões periféricas são definidas como aquelas que não são visíveis nos brônquios lobares ou lobulares e, no que diz respeito a estas, a broncofibroscopia tem sensibilidade e especificidade menores. O aumento da acuidade diagnóstica, verifica-se se este método se associar a outros, tais como a fluoroscopia ou a biópsia transbrônquica. Também o número de biópsias efectuadas pode influenciar a sensibilidade do método (45% *versus* 70% de sensibilidade para uma ou seis biópsias, respectivamente). O tamanho da lesão é igualmente determinante directo da acuidade desta técnica: para lesões com diâmetro > 2cm, determina-se uma sensibilidade de 62%, mas de apenas 33% se consideradas lesões com < 2cm; nestas últimas, um resultado inespecífico com estas técnicas requer a utilização de outros métodos para afirmar ou excluir definitivamente uma neoplasia pulmonar (grau de recomendação A) (Rivera et al., 2003).

A broncofibroscopia tem também um papel importante na avaliação diagnóstica de lesões benignas, mas a probabilidade de um diagnóstico de benignidade na suspeita de neoplasia pulmonar é de apenas 1%.

A biópsia aspirativa transtorácica é um método mais utilizado na abordagem diagnóstica de lesões periféricas, com sensibilidade e especificidade de 90% e 97%, respectivamente, não sendo estes determinantes condicionados pelo tamanho da lesão. Esta abordagem pode apresentar taxas mais elevadas de sensibilidade se for direccionada com

auxílio de um exame imagiológico, do qual se destaca a Tomografia Computorizada (TC) (Rivera et al., 2003).

Nos casos de lesões pulmonares periféricas, solitárias e pequenas (com diâmetro < 3cm) suspeitas de neoplasia, em doentes que aparentam doença limitada (ou seja, com achados negativos na TC torácica ou na Tomografia de Emissão de Positrões (PET) mediastínica) e que constituem eventuais candidatos a intervenção cirúrgica, o dilema diagnóstico centra-se geralmente na necessidade de obter uma biópsia para confirmar o diagnóstico antes da ressecção cirúrgica. Quando a lesão é altamente suspeita, uma biópsia excisional realizada por toracoscopia (seguida de lobectomia se confirmado o diagnóstico de neoplasia pulmonar ressecável) tem uma sensibilidade superior à biópsia aspirativa trans-torácica, para além de que é um método diagnóstico definitivo para este tipo de lesões (Rivera et al., 2003).

Em doentes com suspeita de neoplasia pulmonar e que apresentam derrame pleural, é necessário realizar uma toracocentese para diferenciar entre derrame pleural maligno (por envolvimento maligno da pleura) ou derrame para-maligno (que surge em contexto de bloqueio linfático, atelectasia e/ou hipoproteinémia); esta distinção é extremamente importante uma vez que a presença de células malignas no líquido pleural altera o estadio, abordagem terapêutica e prognóstico. As metástases pleurais são mais comuns na pleura visceral e tendem a ter localização focal na pleura parietal, pelo que o exame citológico do derrame pleural é um teste diagnóstico mais sensível comparativamente à biópsia pleural percutânea (80% *versus* 50% de positividade diagnóstica para cada um dos métodos, respectivamente).

De acordo com as modalidades diagnósticas descritas, é importante sistematizar as diferenças a nível de sensibilidade, especificidade e indicação de cada método utilizado, de acordo com a situação clínica descrita (**Tabela 3**) (Colins et al., 2007).

Método diagnóstico	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Indicação	Comentários
Citologia da expectoração (pelo menos 3 espécies)	Tumores centrais : 71 Tumores periféricos : < 50	99	Tumor central e hemoptises	Não invasivo; são necessários mais exames se exame negativo
Toracocentese	80	> 90	Derrame pleural	–
Biópsia excisional de nódulo acessível	–	–	Adenopatia palpável	–
Broncofibroscopia flexível com ou sem aspiração transbrônquica por agulha	Tumores centrais : 88 Tumores periféricos : 60 a 70	90	Tumor central ou periférico e adenopatia mediastínica	Fluoroscopia ou TC guiada; a biópsia transbrônquica por agulha melhora a sensibilidade nos tumores periféricos
Biópsia Aspirativa Transtorácica	Tumores periféricos : 90	97	Tumor periférico em candidatos não cirúrgicos ou quando a aspiração transbronquial é inconclusiva	Fluoroscopia ou TC guiada; a assistência de um anamotopatologista melhora a conclusão diagnóstica
Toroscopia vídeo-assistida	–	–	Pequenos tumores	Pode evitar a necessidade de

			periféricos (<2 cm de diâmetro), tumores pleurais ou derrames pleurais	toracotomia
Toracotomia	–	–	Apenas tumores claramente ressecáveis	Recomendada para diagnóstico e tratamento de CPNPC precoce

Tabela 3 - Métodos para diagnóstico de cancro do pulmão.

2.7 ESTADIAMENTO

2.7.1 ESTADIAMENTO ANATÓMICO

O estadiamento do cancro do pulmão, conjuntamente com o diagnóstico histológico do mesmo, são dois factores essenciais para o planeamento da abordagem terapêutica, tendo igualmente uma valor prognóstico significativo (Fauci et al., 2008). Este compreende duas fases: em primeiro lugar, a determinação da localização tumoral (ou seja, o estadiamento anatómico) e, em segundo, a avaliação da capacidade do doente ser submetido aos diferentes tipos de tratamentos anti-tumorais mais indicados (estadiamento fisiológico). Directamente implicados nestes dois modos distintos mas inter-relacionados de estadiamento encontram-se dois conceitos de importância relevante na abordagem das neoplasias pulmonares, nomeadamente nas pertencentes ao grupo do CPNPC: o conceito de ressecabilidade (possibilidade de remoção cirúrgica convencional, intimamente dependente do estadiamento

anatômico) e o conceito de operabilidade (tolerância do procedimento cirúrgico por parte do doente, o qual por sua vez depende da função cardio-pulmonar) (Fauci et al., 2008).

O estadiamento anatômico do CPNPC segue o modelo adoptado para a maioria de neoplasias sólidas, de acordo com o sistema de estadiamento internacional TNM, em que T corresponde ao tumor primário, N ao envolvimento ganglionar loco-regional e M à presença ou ausência de metastização à distância. Da avaliação destes três determinantes, surge um estadio, dividido de I a IV, com prognóstico e possibilidade de abordagem terapêutica curativa decrescentes (**Tabela 4**) (Fauci et al., 2008). O Comité da Associação Internacional para o Estudo do Cancro do Pulmão (IASCL), reconheceu que o tamanho do tumor primário tem uma importância crucial, recomendando a subclassificação dos tumores tipo T1 em T1a (< 2 cm) e T1b (> 2 cm); adicionalmente, os tumores tipo T2, devem ser subdivididos em T2a (> 3 cm e < 5 cm), T2b (> 5 cm e < 7 cm) e T2c (> 7cm). No que diz respeito ao CPPC, é utilizado um sistema de estadiamento mais simples, dividido apenas em dois estadios: um designado por doença limitada (correspondendo a cerca de 30 % dos casos na altura do diagnóstico) e aquele mais frequente (presente em 70% dos casos), apelidado de doença extensa (**Tabela 5**).

Tumor primário (T)	
TX	Tumor cujo diagnóstico é determinado pela presença de células malignas na expectoração ou lavado bronco - alveolar, mas que não é visualizado em exames de imagem ou broncofibroscopia
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

T1	Tumor com maior diâmetro « 3 cm, rodeado por parênquima pulmonar ou pleura visceral, sem evidência na broncofibroscopia de invasão mais proximal do que o brônquio lobular
	Tumor com uma das seguintes características:
T2	<ul style="list-style-type: none"> • > 3 cm de maior diâmetro; • Envolvimento do brônquio principal, a uma distância da carina > 2 cm; • Com invasão da pleura visceral; • Associado a atelectasia ou pneumonite obstructiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do pulmão.
	Tumor com qualquer dimensão que invade directamente um dos seguintes:
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Parede torácica, diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal; • Tumor localizado ao brônquio principal a uma distância < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou associado a atelectasia ou pneumonite obstructiva de todo o pulmão.
	Tumor com qualquer dimensão que invade uma das seguintes estruturas: carina, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpos vertebrais;
T4	Tumor com derrame pleural maligno;
	Tumor com nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar.

Gânglios linfáticos regionais (N)

NX	Gânglios linfáticos regionais metastáticos não podem ser determinados
N0	Ausência de metástases ganglionares regionais
N1	Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais
N2	Metástases ganglionares mediastínicas ipsilaterais e /ou subcarinais
N3	Metástases ganglionares mediastínicas e/ou hilares contra-laterais, ipsilaterais ou contra-laterais a nível das cadeias ganglionares supra-claviculares ou do escaleno

Metástases a distância (M)

MX	Presença de metastização à distância não pode ser determinada
M0	Ausência de metastização à distância
M1	Presença de metastização à distância

Tumor primário (T)

TX	Tumor cujo diagnóstico é determinado pela presença de células malignas na expectoração ou LBA, mas que não é visualizado em exames de imagem ou broncofibroscopia
----	---

T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com maior diâmetro « 3 cm, rodeado por parênquima pulmonar ou pleura visceral, sem evidência na broncofibroscopia de invasão mais proximal do que o brônquio lobular
T2	<p>Tumor com uma das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 cm de maior diâmetro; • envolvimento do brônquio principal, a uma distância da carina > 2 cm; • com invasão da pleura visceral; • associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva com extensão à região hilar, mas sem envolvimento da totalidade do pulmão. <p>Tumor com qualquer dimensão que invade directamente um dos seguintes:</p>
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Parede torácica, diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal; • Tumor localizado ao brônquio principal a uma distância < 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou associado a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão.
T4	<p>Tumor com qualquer dimensão que invade uma das seguintes estruturas: carina, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esófago, corpos vertebrais;</p> <p>Tumor com derrame pleural maligno;</p> <p>Tumor com nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar.</p>
Gânglios linfáticos regionais (N)	
NX	Gânglios linfáticos regionais metastáticos não podem ser determinados
N0	Ausência de metástases ganglionares regionais
N1	Metástases ganglionares intrapulmonares, incluindo o envolvimento por extensão directa e metástases ganglionares peribrônquicas e/ou hilares ipsilaterais
N2	Metástases ganglionares mediastínicas ipsilaterais e /ou subcarinais
N3	Metástases ganglionares mediastínicas e/ou hilares contra-laterais, ipsilaterais ou contra-laterais a nível das cadeias ganglionares supra-claviculares ou do escaleno
Metástases a distância (M)	

MX	Presença de metastização à distância não pode ser determinada
M0	Ausência de metastização à distância
M1	Presença de metastização à distância

Tabela 4 : Estadiamento do CPNPC segundo o sistema TNM (*in* Revisions in the International System for Staging of Lung Cancer. Chest 111:1710, 1997).

Doença Limitada
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primário limitado a um hemitórax; • Gânglios hilares homolaterais; • Gânglios supraclaviculares homo ou contra-laterais; • Gânglios mediastínicos homo ou contra-laterais; • Derrame pleural homolateral.
Doença Extensa
<ul style="list-style-type: none"> • Lesões metastáticas no pulmão contra-lateral; • Metástases extra-pulmonares.

Tabela 5 : Sistema de estadiamento do CPPC.

A determinação do estadio neoplásico específico requer a utilização de exames complementares de diagnóstico não invasivos (TC ou PET), minimamente invasivos (como por exemplo, biópsia aspirativa transbrônquica, eventualmente eco-guiada) e, por vezes, exames de carácter invasivo (mediastinoscopia, mediastinotomia, e ressecção ganglionar através de toracotomia) (Fauci et al., 2008).

Todos os doentes com o diagnóstico suspeito ou confirmado de neoplasia pulmonar devem ser submetidos à colheita de uma história clínica completa, nomeadamente antecedentes pessoais relevantes, um exame físico

minucioso com avaliação da existência de sintomatologia inespecífica (nomeadamente perda de peso quantificada), bem como um conjunto de exames complementares laboratoriais e imagiológicos que permitam rastrear doença metastática (nível de recomendação B) (Beckles et al., 2003). Como exame imagiológico, é geralmente utilizada a TC toraco-abdominal com contraste, muito embora a PET tenha maior sensibilidade; este último, é particularmente útil na avaliação do envolvimento mediastínico. A avaliação da extensão intra-torácica da doença é geralmente efectuada por via imagiológica, muito embora o envolvimento ganglionar mediastínico tenha que ser documentado histologicamente se os achados tiverem influência sobre decisões terapêuticas (Beckles et al., 2003).

Se os sinais e sintomas clínicos forem sugestivos de envolvimento tumoral neoplásico, outros exames imagiológicos tais como TC craneo-encefálica (TC-CE) ou óssea devem ser também realizados. Por outro lado, se após avaliação clínica inicial não existirem contra-indicação para abordagem terapêutica curativa, a avaliação da doença mediastínica deve ser mais detalhada, incluindo não só a TC torácica, como também mediastinoscopia (para lesões tumorais do pulmão direito) ou mediastinotomia (para lesões tumorais localizadas no pulmão esquerdo). No caso do CPNPC ser considerado incurável após avaliação inicial, é recomendada a realização de broncofibroscopia flexível no sentido de determinar a presença/ausência de hemoptises, obstrução, pneumonite; caso seja detectado derrame pleural nestas condições, deverá ser realizada toracocentese diagnóstica (com estudo citológico) e evacuadora, com colocação de dreno torácico (Fauci et al., 2008).

A avaliação do estadiamento do CPPC inclui também, em termos de exames complementares, TC toraco-abdominal (dada a elevada frequência de envolvimento hepático e supra-renal metastático), TC-CE (pela presença de metástases cerebrais em cerca de 10% dos doentes); medulograma (dado que 20-30% dos doentes apresentam envolvimento da medula óssea) e, na presença de queixas osteo-articulares, estudo radiológico ósseo, de acordo com o quadro clínico. Na presença de sintomatologia relacionada com compressão medular ou envolvimento meníngeo deve ser efectuado um estudo por TC ou Ressonância Magnética (RM), seguido de radioterapia ou quimioterapia intra-tecal (Fauci et al., 2008).

A **Tabela 6** resume as características clínicas e laboratoriais que implicam uma avaliação sistematizada da presença de metástases (Beckles et al., 2003).

Sintomas	Sinais	Testes laboratoriais
Constitucionais, perda de peso >10%	Linfadenopatia (> 1 cm)	Hematócrito < 40% em homens
Algias ósseas ou musculoesqueléticas	Rouquidão, Síndrome da veia cava superior	Hematócrito < 35% em mulheres
Neurológicos: cefaleias, síncope, convulsões, parésia ou alteração recente do estado mental	Hiperálgia óssea	Elevação da Fosfatase alcalina, Gama-Glutamil Transpeptidase e Transaminase Glutamicoxaloacética
	Hepatomegalia (>13 cm)	
	Sinais neurológicos focais, papiledema	
	Tumor dos tecidos moles	

Tabela 6 : Características clínicas e laboratoriais que implicam uma avaliação sistematizada da presença de metástases

2.7.2 ESTADIAMENTO FISIOLÓGICO

Por forma a melhorar a tolerância aos tratamentos adequados, um estudo holístico dos antecedentes pessoais e alterações clínicas relacionadas com a história natural da doença neoplásica deve ser criteriosamente aplicado, no sentido da optimização do *performance status* do doente (Fauci et al., 2008).

Problemas clínicos potencialmente corrigíveis devem ser investigados (como por exemplo anemia, desequilíbrios hidro-electrolíticos, arritmias) e o doente deve ainda ser encorajado no sentido da cessação tabágica (Fauci et al., 2008).

Devem igualmente ser determinadas contra-indicações à realização de cirurgia torácica, tais como enfarte agudo do miocárdio nos últimos 3 meses, arritmias *major* não controladas, e algumas alterações específicas das provas de função pulmonar, nomeadamente $FEV_1 < 1L$, $DLCO < 40\%$ ou retenção de CO_2 ($CO_2 > 45$ mmHg em repouso). Em doentes com provas de função pulmonar *borderline* e com neoplasias ressecáveis, testes de avaliação cardiopulmonar adicionais, aplicados durante a realização de exercício físico especificado devem fazer parte da avaliação fisiológica: um consumo máximo de O_2 estimado (V_{maxO_2}) < 15 mL/Kg é um predictor de pior prognóstico, com aumento do risco de complicações pós-operatórias (Fauci et al., 2008).

1.8 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento de cancro do pulmão varia de acordo com o tipo histológico, o estadiamento e a avaliação funcional do paciente (**Tabela 7**) (Fauci et al., 2008).

A cirurgia constitui o tratamento de escolha nos pacientes que se encontram no estadio I até ao estadio IIIA do CPNPC. Dados recentes sugerem que a quimioterapia pré-operatória melhora a sobrevida dos doentes com CPNPC. Para doentes com indicação para ressecção cirúrgica completa, a quimioterapia adjuvante constituiu um procedimento padrão (Collins et al, 2007).

A abordagem terapêutica para CNPC não ressecável pode envolver quimioterapia e radioterapia. O papel das terapia-alvo, especificamente o agente antivascular direccionado ao factor de crescimento endotelial bevacizumab foi examinado em doentes com estadiamento avançado (IIIB e IV) com carcinoma não epidermóide. Este agente em combinação com quimioterapia demonstrou aumentar a sobrevida, comparado com a quimioterapia isolada. A quimioterapia combinada com radioterapia num estadio de doença limitada, constitui o tratamento padrão do CPPC (Collins et al, 2007). De realçar a importância dos cuidados hospitalares e paliativos como modalidades terapêuticas nos estadios terminais (Collins et al, 2007).

CPNPC

Estadios IA, IB, IIA, IIB, e alguns IIIA :

- Ressecção cirúrgica para estadios IA, IB, IIA, e IIB

- Ressecção cirúrgica com dissecação total de adenopatias mediastínicas e considerar QT neoadjuvante para estadio IIIA com “acometimento N2 mínimo” (descoberto por toracotomia ou mediastinoscopia)
- Considerar RT pós-operatória para doentes com doença N2
- Estadio IB : discussão do risco/ benefício de QT adjuvante; não é realizada rotineiramente
- RT potencialmente curativa para doentes “ não cirúrgicos”

Estadio IIIA com tipos seleccionados de tumores T3 :

- Tumores com envolvimento da parede torácica (T3) : ressecção em bloco do tumor com acometimento da parede torácica envolvente e considerar RT pós-operatória
- Tumores do sulco posterior (Pancoast) (T3) : RT pré-operatória (30 – 45 Gy) e QT seguida por ressecção em bloco do pulmão e da parede torácica, com consideração de RT pós-operatória ou braquiterapia intra-operatória
- Acometimento das vias aéreas proximais (< 2 cm da carina) sem envolvimento dos gânglios mediastínicos : ressecção *sleeve* se possível preservando o pulmão distal normal ou pneumonectomia

Estadio IIIA “ doença N2 avançada, maciça e clinicamente evidente” (descoberta no pré-operatório) e doença IIIB que pode ser incluída num estadio de RT tolerável :

- RT + QT potencialmente curativas se o estado geral for razoável; caso contrário, QT sequencial seguida de RT, ou RT isolada

Estadio IIIB com invasão da carina (T4) mas sem envolvimento N2 :

- Considerar pneumonectomia com ressecção da manga traqueal com reanastomose directa ao brônquio principal contralateral

Estadio IV e doença IIIB mais avançada :

- RT para locais sintomáticos
- QT para doentes em ambulatório; considerar QT e bevacizumab em doentes seleccionados
- Dreno torácico para derrames pleurais malignos extensos
- Considerar ressecção do tumor primário e das metástases para metástases cerebrais isoladas e metástases adrenais

CPPC

Estadio limitado (com bom *performance status*) : QT combinada com RT torácica

Estadio avançado (com bom *performance status*) : QT combinada

Tumores totalmente responsivos (todos os estadios) : considerar RT profilática craneana
Doentes com um performance status pobre (todos os estadios)

- QT dose-modificada
- RT paliativa

Todos os pacientes

RT para metástases cerebrais, compressão medula espinhal, lesões osteolíticas, lesões locais sintomáticas (paralisias neurais, obstrução das vias aéreas, hemoptises no CPNPC e no CPPC que não responde à QT)

Diagnóstico apropriado e tratamento de outros problemas médicos e tratamento de suporte durante QT

Encorajamento para cessação tabágica

Participação em ensaios clínicos, se for elegível

Tabela 7 – Abordagem terapêutica no cancro do pulmão. (QT : Quimioterapia; RT : Radioterapia)

Relativamente ao prognóstico, este encontra-se intimamente relacionado com o estadiamento (**Tabela 8**) (Collins et al, 2007).

Estadio	Sobrevida aos 5 anos (%)
CPNPC	
I	60 a 70
II	40 a 50
IIIA (ressecável)	15 a 30
IIIA (não ressecável) ou IIIB (envolvimento de gânglios contralaterais ou supraclaviculares)	10 a 20
IIIB (derrame pleural) ou IV	10 a 15 (sobrevida aos 2 anos)
CPPC	

Doença limitada	15 a 25
Doença extensa	< 5

Tabela 8 – Prognóstico de acordo com estadiamento anatómico de cancro do pulmão.

3. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Doente de 31 anos, natural e residente no concelho de Viseu, sem antecedentes patológicos conhecidos, excepto fractura traumática do pé esquerdo há cerca de um mês. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro com cerca de três meses de evolução de adenopatias dolorosas na região cervical e nódulos dolorosos do couro cabeludo, acompanhado de anorexia, astenia e perda ponderal significativa de cerca de 10 kg (aproximadamente 6% do peso inicial). Negava febre, sudorese nocturna, fadiga, queixas respiratórias (nomeadamente dispneia, dor torácica, tosse ou hemoptises), otorrinolaringológicas, gastrintestinais, urinárias, eventos de diátese hemorrágica e infecções recorrentes.

O doente era fumador activo, com carga tabágica de cerca de 6 Unidades Maço – Ano (UMA). Tinha hábitos etílicos moderados e comportamentos sexuais de risco. Negava hábitos toxicológicos ou medicamentosos. Não apresentava história ocupacional ou ambiental de risco. Não tinha antecedentes familiares relevantes, nomeadamente doenças do foro oncológico. Desconhecia contactos próximos com doentes portadores de tuberculose, infecção com Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) ou outras

doenças infecto-contagiosas. Negava contactos com animais e viagens recentes para o estrangeiro.

Ao exame objectivo no Serviço de Urgência o doente apresentava-se consciente, colaborante, orientado temporo-espacialmente, com pele e mucosas coradas e hidratadas, eupneico, hemodinamicamente estável. Na auscultação cardíaca os sons cardíacos eram audíveis, rítmicos, sem sopros; a auscultação pulmonar revelava murmúrio vesicular simétrico, mantido, sem ruídos adventícios; abdómen depressível, ligeiramente doloroso à palpação do hipogastro, sem defesa, sem massas palpáveis, sem hepatoesplenomegalia.

Foi realizado exame da cavidade orofaríngea, o qual não revelou alterações.

À inspecção e palpação da região cervical, verificou-se a existência de várias adenomegalias isoladas e em aglomerados, na região cervical anterior e posterior, bilaterais, sendo que a adenopatia de maior tamanho, localizada no território cervical anterior direito, apresentava cerca de 4 cm × 3 cm; apresentavam consistência elástica, eram móveis (aparentemente não aderentes aos planos profundos) e dolorosas à palpação. Não eram palpáveis adenopatias supra-claviculares, axilares, inguinais ou de outros territórios ganglionares.

Concomitantemente ao aparecimento das adenopatias, surgiram no couro cabeludo nódulos subcutâneos de coloração eritematosa/ violácea, vascularizados, de consistência dura, fixos e dolorosos à palpação, com temperatura táctil aparentemente semelhante à pele circundante (**Fig. 4 – A e B**). Estes nódulos encontravam-se dispersos no couro cabeludo, sendo que o nódulo de maior tamanho apresentava cerca de 5 cm × 5 cm na região fronto -

parietal direita. As referidas lesões apresentavam variações no tamanho, no entanto as características descritas eram sobreponíveis para todos os nódulos. Relativamente a estes, o doente negou alteração da coloração, consistência, vascularização, temperatura ou existência de supuração dos mesmos. Referia ainda aparecimento recente (cerca de 2 semanas anteriores à observação inicial no Serviço de Urgência) de pequenos nódulos subcutâneos dispersos na face, com diâmetro máximo de cerca de 1 cm, levemente eritematosos, de consistência dura, aparentemente vascularizados e dolorosos à palpação (**Fig. 5**). As características destes nódulos sobrepunham-se às descritas anteriormente para os nódulos do couro cabeludo, no entanto apresentavam-se menos exuberantes.

Segundo informação do doente, as adenopatias cervicais e os nódulos subcutâneos apresentaram um crescimento gradual em tamanho e em número durante os 3 meses precedentes à data inicial de observação, com agravamento do carácter doloroso das mesmas, motivo pelo qual procurou assistência médica.



A



B

Fig. 4 – Nódulos subcutâneos da região do couro cabeludo



Fig. 5 – Nódulos subcutâneos da região facial

Ao exame neurológico o doente apresentava pupilas isocóricas e isorreactivas, sem nistagmo, sem alterações dos movimentos oculares, mímica facial conservada, fala e linguagem normais, com força e sensibilidades mantidas e simétricas, sem dismetrias, com reflexo cutâneo-plantar direito em flexão (reflexo cutâneo – plantar esquerdo não pesquisado por existência de tala gessada) e sem alterações aparentes na marcha.

O doente apresentou-se com tala gessada no pé esquerdo, tendo sido reavaliado pela Ortopedia, que retirou a mesma.

Dos exames realizados no Serviço de Urgência destacam-se :

- Análises : hemograma, bioquímica e provas de coagulação sem alterações;
- Rx tórax : alargamento moderado do mediastino superior, sem outras alterações relevantes;
- Ecografia abdominal : sem alterações relevantes, nomeadamente adenopatias ou hepatoesplenomegalia;

- Ecografia da tiróide e dos tecidos moles do pescoço (**Fig. 6**) : glândula tiróide com estrutura difusamente heterogénea de dimensões ligeiramente aumentadas; na dependência da glândula submaxilar esquerda, formação nodular sólida heterogénea, hiporreflectiva, de contornos irregulares, com 18,1× 18,3 × 15,5 mm (**Fig. 6 - A**) e nas cadeias ganglionares jugulo-carotídeas direitas, observaram-se múltiplas adenopatias de morfologia arredondada; observou-se ainda trombose da veia jugular direita (**Fig. 6 - B**).

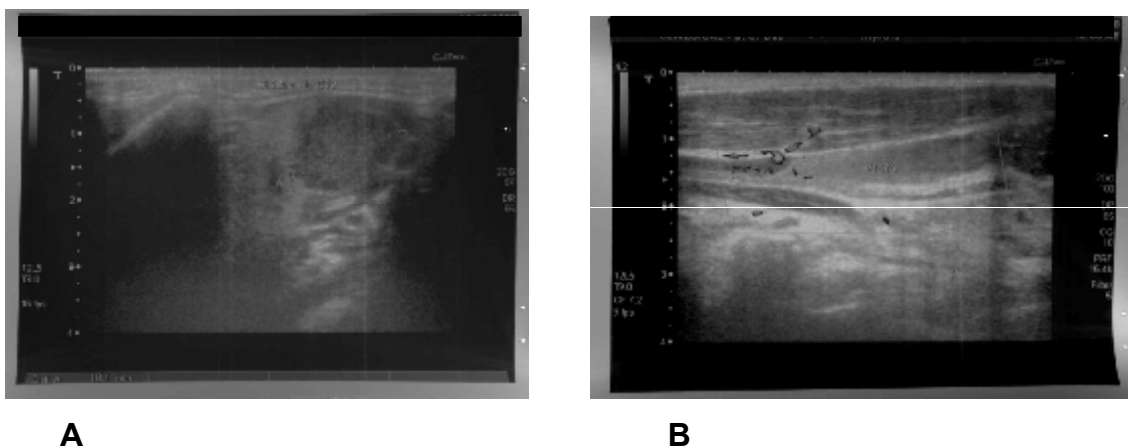


Fig. 6 : Ecografia tiróide e dos tecidos moles do pescoço.

A : Formação nodular na glândula submaxilar esquerda.

B : Trombose da veia jugular direita.

O doente ficou internado para estudo do quadro clínico descrito. No internamento realizou os seguintes exames complementares de diagnóstico :

- Revisão analítica, a qual incluiu :

Hemograma	Normal
Plaquetas	Normal
Transaminases, GGT, FA	Normal

Provas de Função renal	Normal
Ionograma	Normal
Cálcio	4.8 mval/L (Normal : 4.5 – 6.5)
Tempo Protrombina, TTPa(a) e INR	Normal
VS	59 (valor de referência = 0 a 9)
ADA sérico	46 UI/L (valor de referência = 4.8 a 23.1)
ECA	Normal
TSH, T3 livre e T4 livre	Normal
Homocisteína, Proteína C, Proteína S, Anti-trombina III, Factor V Leiden, Mutação MTHFR	Negativos
ANA, Anti – ENA, Anti-DNA, Anti β2-glicoproteína 1, Anticorpos anti – cardiolipina	Negativos
Anticoagulante lúpico	Positivo
Proteinograma, doseamento Imunoglobulinas	Normais
NSE	44.2 ng/ml (limite superior 12.5 ng/ml)
Cyfra 21.1	28.3 mg/ml (limite superior 3.3 ng/ml)
β2 – microglobulina	Normal
PSA total	Normal
Serologias anti-HIV 1 e anti-HIV 2	Negativas
Estudo de subpopulações linfocitárias	Normal
TASO	Normal

Tabela 9 – Resultados analíticos.

(TASO : Título de anti-estreptolisina O; VS : Velocidade de Sedimentação; ECA : Enzima Conversora de Angiotensina; TSH : Hormona Tireoestimulante; ANA : Anticorpos Antinucleares; Anti - ENA : Anticorpos Anti-Antígeno Nuclear Extraível; PSA : Antígeno Específico da Próstata; FA – Fosfatase Alcalina; GGT : Gama – Glutamil Transpeptidase)

- **Estudo bacteriológico expectoração** : negativo, inclusivé para pesquisa de Bacilos Ácido – Álcool Resistentes.

- **Prova tuberculínica (Teste de Mantoux)** : negativa.
- **Electrocardiograma** : ritmo sinusal, a cerca de 90 batimentos por minuto.
- **Biópsia incisional do conglomerado adenopático cervical e biópsia excisional de nódulo do couro cabeludo - diagnóstico anátomo-patológico provisório** : metastização a nível cutâneo (couro cabeludo) e a nível ganglionar cervical de carcinoma pouco diferenciado, cujas características morfológicas e perfil imunohistoquímico põem como primeira hipótese tumor primitivo pulmonar.
- **TC toraco-abdomino-pélvico** - formação nodular com 2 cm de diâmetro de contornos espiculados e localização periférica no Lobo Inferior Direito, muito suspeita de neoplasia pulmonar (**Fig.7 - A**); múltiplas massas adenopáticas no mediastino superior, posterior e hilo direito com marcada compressão a nível da Veia Cava Superior (**Fig.7 - B**).



A

B

Fig. 7 – Imagens da TC Toraco – Abdomino – Pélvica.

A : Formação nodular no Lobo Inferior Direito.

B : Adenopatias mediastínicas e hilares.

- **Broncofibroscopia** - esporão traqueal alargado com proclividade da mucosa a nível da parede posterior do Brônquio Principal Esquerdo, adjacente ao esporão; árvore brônquica esquerda com lesões nodulares da parede medial do BPE sugestivas de lesões secundárias; RB1 com lesão vegetante e regular condicionando obstrução parcial do Brônquio Ramo Superior Direito.
- **Aspirado brônquico** : amicrobiano e negativo para células neoplásicas.
- **Escovado brônquico (realizado a nível do Brônquio Principal Esquerdo)** : sugestivo de *Carcinoma de Não Pequenas Células (CNPC)*, provavelmente *Carcinoma Epidermóide não queratinizado*.
- **BATT : diagnóstico histológico** - Tecido ocupado em cerca de 80% da sua extensão por uma neoplasia maligna, com células dispostas em maciços ou trabéculas, com núcleos angulosos ou arredondados, citoplasma visível, e nucléolos . O estudo imunocitoquímico revelou positividade para a Citoqueratina 7 e negatividade para a citoqueratina 20 e TTF1. Estas características enquadram-se em carcinoma pouco diferenciado, de possível origem pulmonar, de possível origem pulmonar, pancreática, vias biliares ou gástrica. (**Fig. 8**).

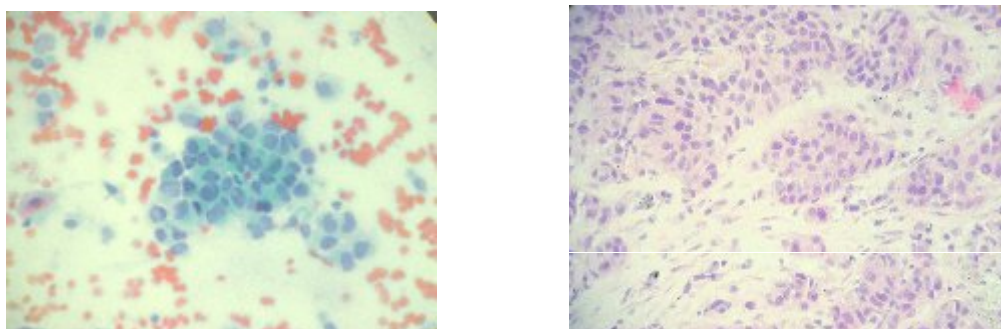


Fig. 8 – Imagens histológicas da BATT.

- **Radiografia esqueleto** : apenas algumas lesões líticas na região proximal de ambos os fêmures.

Durante o período de internamento em que foram realizados os exames complementares de diagnóstico supra-citados (aproximadamente cerca de três semanas), o doente manteve-se clinicamente estável, com exceção de queixas algicas generalizadas, pelo que foi pedida colaboração da Consulta da Dor que instituiu terapêutica de acordo com o grau de intensidade da dor oncológica (última terapêutica – Fentanil 100 µg TD 3/3 dias, Gabapentina 600 µg 8/8h, amitriptilina 25 mg uma vez/dia e Midazolam 15 mg uma vez/dia).

Refere-se que dado o doente apresentar na ecografia cervical trombose da veia jugular direita, iniciou à data de admissão anticoagulação com Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM) em dose terapêutica.

Ao 27º dia de internamento, o doente inicia quadro de confusão com agitação psicomotora, diplopia e ataxia da marcha. Devido a este quadro neurológico de instalação súbita, o doente realizou TAC- CE urgente, com o seguinte resultado :

- **TAC-CE** : cinco lesões nodulares encefálicas, compatíveis com metástases hemorrágicas, nomeadamente no hemisfério cerebeloso esquerdo, com efeito de massa no IV ventrículo, hemisfério cerebeloso direito, no vermis cerebeloso superior, contribuindo para o efeito de massa significativo e na região temporo-parietal direita. Verifica-se hidrocefalia supra-tentorial devido à compressão do IV ventrículo. Evidência de

múltiplas metástases subcutâneas no couro cabeludo, uma com erosões associadas da calote craneana (região occipital direita) (Fig.9).

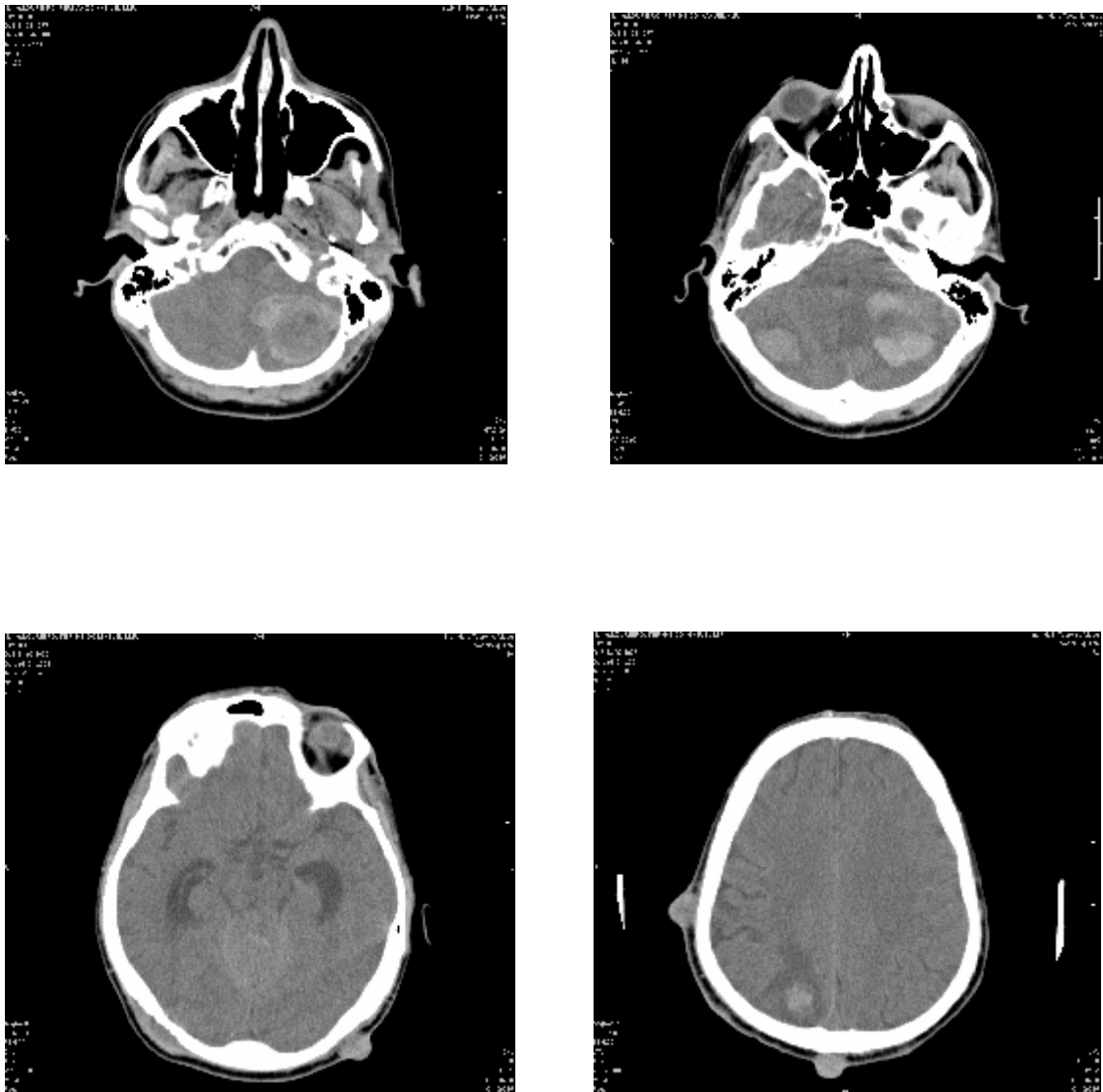


Fig. 9 – Imagens da TAC-CE.

Dada a existência de metastização cerebral instituiu-se terapêutica com dexametasona sem melhoria do quadro neurológico.

Perante o resultado dos exames complementares de diagnóstico foi feito o diagnóstico de neoplasia pulmonar, caracterizado histologicamente por

CPNPC, provavelmente carcinoma epidermóide, com metástases cutâneas, ganglionares, cerebrais, cerebelares, ósseas e mediastínicas.

O caso clínico foi exposto à Pneumologia, que estabeleceu contacto com a Oncologia Pneumológica do Centro Hospitalar Coimbra, onde o doente foi observado para decisão terapêutica; no entanto considerou-se que o doente não apresentava estadió fisiológico indicado para iniciar QT ou RT paliativas. Como tal, manteve terapêutica de suporte, nomeadamente tratamento da dor oncológica.

Verificou-se uma evolução clínica desfavorável, vindo o doente a falecer cinco semanas após a data de internamento.

4. DISCUSSÃO

Relativamente ao quadro clínico de apresentação, as adenopatias cervicais e os nódulos cutâneos dispersos pelo couro cabeludo, constituíram objecto de estudo prioritário, no sentido de esclarecimento etiológico desta apresentação.

As adenopatias podem apresentar-se como manifestações primárias ou secundárias de várias patologias, sendo que algumas se encontram representadas na **Tabela 10** (Fauci et al., 2008). Muitas dessas patologias são causas pouco frequentes de adenopatias. Na prática clínica, mais de dois terços dos doentes com adenopatia apresentam causas não específicas de infecção do trato respiratório superior (viral ou bacteriana) e menos de 1% apresentam doença maligna. Cerca de 84% dos doentes que são avaliados por adenopatias apresentam um diagnóstico “benigno”. Os restantes 16%

apresentam patologia maligna, nomeadamente linfoma ou adenocarcinoma metastático. Em relação aos pacientes com adenopatias benignas, 63% apresenta uma etiologia reactiva não específica e o restante apresenta uma etiologia específica comprovada, sendo as mais frequentes mononucleose, toxoplasmose ou tuberculose (Fauci et al., 2008).

1. Doenças infecciosas

- a. Virais** — síndromes mononucleósicas (EBV, CMV), hepatite infecciosa, herpes simplex, herpes vírus-6, vírus varicela-zoster, rubéola, sarampo, adenovírus, HIV, queratoconjuntivite epidémica, vacínia, herpesvirus-8
- b. Bacterianas** — estreptocócicas, estafilocócicas, doença da arranhadura do gato, brucelose, tularémia, peste, cancróide, melioidose, mormo, tuberculose, infecção micobacteriana atípica, sífilis primária e secundária, difteria, lepra
- c. Fúngicas** — histoplasmose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose
- d. Por clamídias** — linfogranuloma venéreo, tracoma
- e. Parasitas** — toxoplasmose, leishmaniose, tripanossomíase, filariase
- f. Por riquétsias** — febre tsutsugamushi, febre escaro-nodular, Febre Q

2. Doenças imunológicas

- a.** Artrite reumatóide
- b.** Artrite reumatóide juvenil
- c.** Doença mista do tecido conjuntivo
- d.** Lúpus eritematoso sistémico
- e.** Dermatomiosite
- f.** Síndrome de Sjögren
- g.** Doença do soro
- h.** Hipersensibilidade medicamentosa - difenilhidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, ouro, carbamazepina, etc.
- i.** Linfadenopatia angioimunoblástica
- j.** Cirrose biliar primária
- k.** Doença do enxerto versus hospedeiro

l. Associada a silicose

m. Síndrome linfoproliferativo auto-imune

3. Doenças malignas

a. Hematológicas— Doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, leucemia linfocítica aguda ou crônica, tricoleucemia, histiocitose maligna, amiloidose

b. Metastática — de numerosos locais primários

4. Doenças de depósito lipídico

Doença de Gaucher, de Niemann-Pick, de Fabry e de Tangier

5. Doenças endócrinas

Hipertireoidismo

6. Outros distúrbios

a. Doença de Castleman (hiperplasia gigante de gânglios linfáticos)

b. Sarcoidose

c. Linfadenite dermopática

d. Granulomatose linfomatóide

e. Linfadenite necrosante histiocítica (doença de Kikuchi)

f. Histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (doença de Rosai-Dorfman)

g. Síndrome muco-cutâneo e linfo-nodal (doença de Kawasaki)

h. Histiocitose X

i. Febre familiar do Mediterrâneo

j. Hipertrigliceridemia grave

k. Transformação vascular dos sinusóides

l. Pseudotumor inflamatório dos gânglios linfáticos

m. Insuficiência cardíaca congestiva

Tabela 10 - Doenças associados a adenopatias. (EBV - Vírus Epstein - Barr ; CMV - Citomegalovírus)

As patologias mais prevalentes na faixa etária jovem correspondem à mononucleose, toxoplasmose e tuberculose. Pelo contrário, em idades mais avançadas (superiores a 50 anos de idade), a incidência de doenças malignas aumenta e aquela relativa a doenças benignas diminui.

Adenopatias localizadas ou regionais implicam o envolvimento de apenas uma área anatómica. Adenopatia generalizada é definida como o envolvimento de três ou mais áreas ganglionares não contíguas. Muitas das causas de adenopatias descritas na **Tabela 10** podem originar adenopatias locais ou generalizadas, o que limita esta divisão no contexto de diagnóstico diferencial. No entanto, adenopatias generalizadas estão mais frequentemente relacionadas com patologias não malignas com envolvimento sistémico, tais como infecções (mononucleose, toxoplasmose) e doenças mistas do tecido conjuntivo.

De acordo com a literatura referenciada, a região cervical é a localização mais frequente de adenopatias regionais, e a maioria de etiologia benigna – infecções do tracto respiratório superior, lesões orais ou dentárias, infecção mononucleósica e outras doenças virusais. As causas de etiologia maligna mais prevalentes incluem carcinoma metastático da cabeça e pescoço, mama, pulmão e carcinomas primários da tiróide (Fauci et al., 2008) .

Relativamente à avaliação do tamanho das adenopatias, considera-se que gânglios com área inferior a $1,0 \text{ cm}^2$ ($1.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$) são maioritariamente secundários a causas benignas, reactivas e não específicas. Alguns estudos demonstram que o melhor limite de área ganglionar para diferenciar linfadenopatia de origem maligna ou granulomatosa corresponde a

2.25 cm² (1.5 cm × 1.5 cm). Doentes com adenopatias com cerca de 1.0 cm² devem ser investigados, após exclusão de etiologia infecciosa (Fauci et al., 2008).

Algumas doenças malignas, tais como leucemia aguda podem produzir um aumento rápido e doloroso dos gânglios linfáticos. Os gânglios invadidos por linfoma tendem a apresentar dimensões aumentadas e a ser simétricos, ruborizados, firmes, móveis e de consistência mole. Por outro lado, os gânglios que são invadidos por carcinomas metastáticos são frequentemente de consistência dura e não móveis, devido à fixação aos tecidos envolventes (Fauci et al., 2008).

Destaca-se, tendo em conta o suporte bibliográfico, a importância no caso apresentado, do diagnóstico diferencial entre adenopatias de origem benigna e maligna. Os dados clínicos e anamnésicos que favorecem um quadro de adenopatias de origem benigna constituem : a idade (jovem) do doente, a ausência de antecedentes familiares de neoplasia, as características das adenopatias (dolorosas, móveis, aparentemente não aderentes aos planos profundos) e localização (generalizadas, no território cervical).

A possível origem maligna das adenopatias apresentadas pelo doente, é sustentada com os seguintes dados : ausência de febre, ausência de infecção actual ou prévia do tracto respiratório superior, ausência de contacto com possíveis portadores de doenças infecto – contagiosas, presença de perda ponderal, as dimensões das adenopatias (áreas ganglionares superiores a 2.25 cm²) e os hábitos tabágicos apresentados pelo doente (6 UMA).

No entanto, é importante referir que a divisão de características que permitem incluir adenopatias no grupo de patologias benignas e malignas é

meramente teórica, pelo que o correcto diagnóstico diferencial exige meios complementares de diagnóstico devidamente direccionados.

Para o diagnóstico das lesões papulonodulares é importante a sua localização, consistência e coloração. Pelas características das lesões apresentadas pelo doente e de acordo com a bibliografia referenciada, o diagnóstico diferencial pode ser baseado na coloração das mesmas, tal como indicado na **Tabela 11** (Fauci et al., 2008).

Vermelha

A. Pápulas

1. Angioqueratomas (doença de Fabry)
2. Angiomatose bacilar (primariamente na SIDA)

B. Pápulas/places

1. Lúpus cutâneo
2. Linfoma cutâneo
3. Leucemia cutânea

C. Nódulos

1. Paniculite
2. Poliarterite nodosa cutânea
3. Vasculite sistémica

D. Distúrbios cutâneos primários

1. Picadas de artrópodes
2. Hemangiomas em cereja
3. Infecções, por exemplo erisipela e esporotricose
4. Erupção polimorfa à luz
5. Linfocitoma cutâneo (pseudolinfoma)

Castanho-avermelhada

- A. Sarcoidose
- B. Síndrome de Sweet
- C. Urticária pigmentosa
- D. Vasculite crónica leucociclástica
- E. Lúpus vulgar

Violácea

- A. Lúpus pérnio (sarcoidose)
- B. Linfoma cutânea
- C. Lúpus cutâneo

Qualquer cor

- A. Metástases

Tabela 11 – Lesões cutâneas papulonodulares de acordo com grupos de coloração.

(MEN, Neoplasia Endócrina Múltipla)

Perante a reunião de dados clínicos descritos anteriormente, as hipóteses de diagnóstico mais prováveis neste caso constituem : HIV, tuberculose (nomeadamente tuberculose ganglionar), sarcoidose e doença neoplásica, nomeadamente doenças linfoproliferativas ou metastização secundária de neoplasia sólida.

Ao longo do curso da infecção pelo HIV, os distúrbios do sistema hematopoiético, incluindo linfadenopatia, são comuns e podem ser o resultado directo da infecção viral, manifestações de infecções secundárias (como por exemplo infecções por micobactérias) e neoplasias (linfoma), ou efeitos

colaterais do tratamento, sendo que o exame histológico ou cultural são frequentemente diagnósticos. Alguns doentes, de outro modo assintomáticos, podem desenvolver “ linfadenopatia generalizada persistente” como manifestação clínica precoce pelo HIV. Esta afecção é definida como a presença de gânglios linfáticos aumentados (superior a 1 cm), em dois ou mais locais extra-inguinais durante mais de 3 meses sem causa evidentes. A linfadenopatia, em geral com nódulos linfáticos separados e móveis, decorre de hiperplasia folicular acentuada em resposta à infecção pelo HIV, podendo ser observada em qualquer ponto no espectro da disfunção imune (Fauci et al., 2008).

Neste contexto, poderia ainda ser ponderado o diagnóstico de Sarcoma de Kaposi, cujo amplo espectro clínico pode envolver a presença de lesões cutâneas de tipo papulo-nodulares de tamanho variável de milímetros a centímetros, de coloração púrpura-avermelhada, acompanhadas de adenopatia(s), as quais correspondem ao local mais comum de envolvimento a seguir à pele. É ainda referida a existência de doença limitada aos gânglios linfáticos (esta última em geral associada a um melhor prognóstico) (Fauci et al., 2008).

Tendo em conta o quadro de adenopatias cervicais bilaterais e perda ponderal no contexto da existência de comportamentos sexuais de risco a hipótese diagnóstica de infecção a HIV é pertinente e deve ser excluída.

A tuberculose ganglionar apresenta-se como a forma mais comum de tuberculose extra-pulmonar (em estudos recentes com incidência superior a 40% nos Estados Unidos), sendo particularmente frequente em indivíduos infectados pelo HIV. Esta apresenta-se como um aumento indolor dos gânglios,

principalmente os cervicais e supraclaviculares (anteriormente denominados “escrófula”). Os gânglios geralmente são discretos e de consistência mole nas fases iniciais, mas podem apresentar sinais inflamatórios e ter um trato fistuloso, drenando material caseoso (Fauci et al., 2008) .

Pelo quadro de perda ponderal com cerca de 3 meses de evolução e de adenopatias cervicais, e tendo em conta a incidência relativa de tuberculose em Portugal, esta patologia apresentou-se incluída no diagnóstico diferencial.

A sarcoidose apresenta-se habitualmente em idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos, , caracterizando-de por envolvimento multisistémico e por quadros de apresentação agudas, subagudas ou insidiosa, com meses de evolução. Os indivíduos podem apresentar sintomas constitucionais, nomeadamente perda ponderal e astenia (Fauci et al., 2008). Nesta patologia, as adenopatias periféricas são muito comuns, acometendo principalmente os gânglios cervicais, axilares, epitrocleares e inguinais. Todas as adenopatias são não aderentes, com uma textura firme, elástica, e geralmente a palpação não causa dor causa dor (Fauci et al., 2008). A sarcoidose apresenta ainda envolvimento cutâneo em cerca de 25% dos pacientes, sendo que as lesões mais comuns são o eritema nodoso, placas, erupções maculopapulosas, nódulos subcutâneos e lúpus pérnio (Fauci et al., 2008). Considera-se assim sarcoidose um diagnóstico de exclusão importante no enquadramento deste caso clínico, pela idade jovem do doente e pela apresentação de sinais e sintomas tais como perda ponderal, astenia, adenopatias cervicais e nódulos subcutâneos.

Tendo em conta o quadro de apresentação, considera-se ainda como hipótese diagnóstica, a doença neoplásica, nomeadamente doença

linfoproliferativa. Cinquenta por cento (50%) dos doentes com Linfoma/leucemia de células T do adulto apresentam lesões cutâneas : pápulas castanhas, violáceas ou eritematosas isoladas ou múltiplas; nódulos firmes; lesões papuloescamosas, placas grandes com ou sem ulceração. No exame objectivo cerca de 50% dos doentes apresentam hepatomegalia e 25% esplenomegalia. Os doentes geralmente apresentam história de febre, emagrecimento, dor abdominal, diarreia, tosse, expectoração. A leucometria pode estar normal ou atingir os 500.000/ μ L e o esfregaço de sangue periférico revela linfócitos com núcleos polilobulados, semelhantes às células de Sézary (Fizpatrick et al., 2001).

O linfoma cutâneo de células T/micose fungóide apresenta numa fase avançada, lesões nodulares e tumores com ou sem ulceração e a confluência das lesões pode causar eritrodermia. No exame físico geral, os doentes apresentam linfadenopatia. As análises hematológicas revelam eosinofilia, linfócitos T circulantes (tipo Sézary) e leucocitose (20.000/ μ L) . A Síndrome de Sézary é uma variante rara do linfoma cutâneo de células T, que se caracteriza por eritrodermia universal, linfadenopatia periférica e infiltrados celulares com linfócitos atípicos (células de Sézary) na pele e no sangue. Esta síndrome ocorre em pacientes com mais de 60 anos e é mais comum em homens (Fizpatrick et al., 2001) .

O linfoma cutâneo de células B é uma doença rara, com apresentação em idades superiores a 50 anos, caracterizada por nódulos e placas assintomáticas, de cor vermelha a cor de ameixa e superfície lisa, firmes, indolores, localizados na pele ou nos tecidos subcutâneos (Fizpatrick et al., 2001) . De referir que os doentes com linfoma não-Hodgkin apresentam mais

frequentemente lesões cutâneas específicas relativamente aqueles com doença de Hodgkin, e os nódulos cutâneos podem preceder o desenvolvimento de linfoma não Hodgkin extra-cutâneo ou representar o único local de envolvimento (como no caso do linfoma primário cutâneo de células B) (Fauci et al., 2008).

Considerando a localização cervical das adenopatias e a presença de tabagismo activo como factor de risco, coloca-se como possibilidade diagnóstica a doença neoplásica com metastização ganglionar e cutânea de tumor sólido, nomeadamente de neoplasia pulmonar. Como já referido anteriormente, as causas de etiologia maligna mais frequentes cuja manifestação envolve adenopatias cervicais, incluem carcinoma metastático da cabeça e do pescoço, mama, pulmão e carcinomas primários da tiróide.

As metástases cutâneas podem corresponder a uma ampla variedade de cores, no entanto mais frequentemente apresentam-se como nódulos subcutâneos firmes, da cor da pele, ou como lesões papulonodulares firmes, de cor vermelha a vermelho-acastanhada (Fauci et al., 2008). As metástases cutâneas desenvolvem-se a partir de disseminação hematogénea ou linfática e estão associadas mais frequentemente aos seguintes carcinomas: em homens, pulmão, cólon, melanoma e cavidade oral; em mulheres, mama, cólon e pulmão. Estas lesões metastáticas podem ser a manifestação inicial do carcinoma, especialmente quando o local primário é o pulmão, rim ou ovário (Loh et al, 2005).

As metástases cutâneas num carcinoma do pulmão primário são pouco frequentes, com uma incidência estimada inferior a 5%. Numa meta-análise recente de seis estudos, a incidência global em tumores malignos viscerais

apresentou uma estimativa de 5.3%. Os locais de metastização cutânea mais comuns no cancro do pulmão são a parede torácica e abdominal, devido presumivelmente à grande área de superfície destas regiões e pela proximidade do local de origem do tumor primário.

De acordo com o estudo anteriormente descrito, as metástases do couro cabeludo constituem cerca de 6.9% de todas as metástases cutâneas das várias patologias tumorais malignas viscerais. A tendência de ocorrência de metástases do couro cabeludo pode ser explicada pelo elevado grau de vascularização e pela imobilidade desta região.

De acordo com a série de casos publicada, os tipos histológicos que apresentam mais frequentemente metastização cutânea correspondem ao carcinoma de grandes células e adenocarcinoma, enquanto que o carcinoma epidermóide demonstra uma tendência mais baixa.

Tendo em conta as hipóteses diagnósticas iniciais, foram realizados vários exames complementares de diagnóstico no sentido de obtenção de diagnóstico significativo das mesmas. A ecografia cervical e radiografia do tórax revelaram-se exames de primeira linha pela acessibilidade, carácter não invasivo e possibilidade de fornecimento de informação indispensável na orientação do pedido de outros exames complementares de diagnóstico.

Dada a acessibilidade, viabilidade e suscentabilidade na realização de biópsia ganglionar e dos nódulos do couro cabeludo, esta surgiu como exame prioritário no esclarecimento etiológico da patologia apresentada pelo doente.

As serologias anti – HIV1 e anti – HIV 2 revelaram-se negativas e o estudo de subpopulações linfocitárias normal, o que permitiu excluir infecção por HIV.

Considerando a hipótese de tuberculose, foram realizados os seguintes exames complementares : ADA sérico – com um valor de 46 UI/L (valor de referência = 4.8 a 23.1), exame bacteriológico da expectoração – negativo para pesquisa de Bacilos Ácido – Álcool Resistentes, prova tuberculínica (Mantoux) - negativo, ecografia cervical, radiografia do tórax, TC toraco – abdomino – pélvica e biópsia ganglionar/ nódulo cutâneo, que não revelaram lesões compatíveis com esta patologia.

Os valores sérico normais de ECA e de cálcio e o resultado da TC toraco – abdomino – pélvica, permitiram excluir a hipótese de sarcoidose.

A realização do hemograma - com valores normais relativamente aos referenciados e o resultado da TC toraco – abdominopélvica, permitiram excluir doenças linfoproliferativas.

Perante a hipótese inicialmente colocada de doença neoplásica com metastização ganglionar e cutânea de tumor sólido e valorizando a descrição da radiografia do tórax – alargamento moderado do mediastino superior - foi efectuado o pedido de realização de TC toraco-abdomino-pélvica, que revelou formação nodular muito suspeita de neoplasia nodular; conjuntamente com o resultado da biópsia ganglionar/nódulo couro cabeludo - metastização a nível cutâneo e ganglionar de carcinoma pouco diferenciado, de provável origem pulmonar - foi considerada a realização de Broncofibroscopia, com aspirado e lavado brônquico e Biópsia Aspirativa Trans- Torácica (BATT) do nódulo suspeito.

Após exclusão das hipóteses de diagnóstico supra-citadas, e tendo em conta o resultado dos exames referidos, foi efectuado o diagnóstico de

neoplasia pulmonar, com perfil histológico de CPNPC, com correspondência provável a carcinoma epidermóide.

De referir que o doente à entrada no Serviço de Urgência apresentava fractura traumática do pé esquerdo; no contexto do diagnóstico de neoplasia pulmonar revelou-se fundamental excluir fractura patológica, resultante de possível invasão metastática do tumor primário. Foi realizada radiografia do esqueleto, que revelou apenas lesões líticas na região proximal de ambos os fémures, independentes do local de fractura.

A maioria dos doentes com doença neoplásica avançada desenvolvem metástases ósseas durante o curso da doença, e estas estão frequentemente associadas a uma morbilidade significativa. Nos países Ocidentais, está estimada uma incidência de metástases ósseas em pacientes com neoplasia do pulmão de cerca de 30 a 40%, e a sobrevida média dos pacientes que apresentam estas metástases é de cerca de 7 meses (Tsuya et al., 2007). As metástases ósseas de cancro do pulmão afectam mais frequentemente a coluna vertebral, costelas, pélvis e ossos longos, com possibilidade de invasão dos ossos das mãos e dos pés. As fracturas patológicas ocorrem raramente na ausência de história de algumas semanas ou meses prévios à fractura, de dor de intensidade crescente. A nível sérico, valores elevados de fosfatase alcalina e de cálcio sérico são indicativas de metastização óssea (Metintasa et al., 2007). As complicações mais frequentes incluem dor óssea, fractura patológica sintomática, compressão da medula espinal e hipercalcémia (Tsuya et al., 2007).

Num estudo retrospectivo de 256 doentes com CPNPC que consultaram entre Fevereiro de 2002 e Janeiro de 2005 o Departamento de De Oncologia

Médica na Escola Universitária de Medicina de Kanki, um total de 70 doentes (30.4%) apresentaram metástases ósseas durante a sua evolução clínica e 46 doentes (65.7%) apresentavam metástases ósseas na fase inicial de apresentação. Neste estudo, relativamente aos locais de metastização mais comuns, a coluna vertebral corresponde ao local mais frequente (50%), ocupando as costelas o segundo lugar (27.1%). As metástases ósseas femurais neste estudo, revelaram ser relativamente pouco frequentes (5.7%) (Tsuya et al., 2007).

As metástases ósseas do cancro do pulmão apresentam-se normalmente como puramente líticas, com pouca marginação, sem destruição da matriz ou da cortical; no entanto as metástases podem ser blásticas.

Tendo em conta o apoio bibliográfico descrito, e de acordo com o resultado da radiografia do esqueleto, pode colocar-se como hipótese neste caso clínico a metastização óssea das regiões proximais de ambos os fémures.

Ao 27º dia de internamento, o doente inicia quadro de confusão, diplopia e ataxia da marcha, pelo que se realizou TAC- CE que revelou metastização cerebral, cerebelosa e subcutânea do couro cabeludo com erosão da calote craneana.

As metástases cerebrais constituem um achado frequente em doentes com CPNPC, e podem desenvolver-se em 20% a 40% dos casos durante o curso da doença. Dois terços dos doentes apresentam sintomatologia durante a evolução da neoplasia, pelo que as metástases cerebrais representam uma causa significativa de mortalidade e morbidade. O aumento da incidência de metástases cerebrais está directamente relacionada com a evolução no

tratamento da doença sistémica (e o conseqüente prolongamento da sobrevida), bem como com o avanço na neuroimagem.

O mecanismo de metastização mais comum para o cérebro, é a disseminação hematogénea (Adamo et al., 2006).

As metástases cerebrais frequentemente originam uma deterioração neurológica e da função neurocognitiva. Em muitos doentes, estas metástases não são diagnosticadas até ao surgimento de sinais ou sintomas, podendo apresentar-se como apresentação inicial em 10% dos casos (Beckles et al., 2003). Os sintomas que estão correlacionados não são específicos e incluem os seguintes: cefaleias, alteração do estado mental, convulsões focais ou generalizadas, diminuição da força muscular localizada e alterações da personalidade. A presença de metástases cerebrais, está associada a um pior prognóstico (Adamo et al., 2006).

As metástases cerebrais podem apresentar-se como lesão única ou múltiplas lesões e podem ser divididas em três grupos: metástases solitárias com doença primária controlada ou controlável, doença oligometastática (número inferior a três metástases) e múltiplas metástases. A abordagem terapêutica varia nos diferentes grupos, e o objectivo é melhorar a duração e qualidade de vida do doente (Adamo et al., 2006).

No caso clínico apresentado, os sintomas de apresentação de metastização cerebral corresponderam essencialmente a um quadro súbito de diplopia e ataxia da marcha, o que pode ser explicado pela distribuição topográfica das lesões (cerebelo).

Perante o resultado da ecografia cervical, nomeadamente o achado de trombose da veia jugular direita, e dada a idade jovem do doente, foi realizado

o estudo de marcadores de auto-imunidade (**Tabela 11**), os quais se revelaram negativos, bem como o estudo analítico de trombofilias, que demonstraram um resultado igualmente negativo, com excepção do anticoagulante lúpico.

O *anticoagulante lúpico* pertence a um grupo de imunoglobulinas que agem interferindo “in vitro”, nos testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. Vários estudos têm demonstrado a heterogeneidade dos anticorpos antifosfolípidos, sendo que alguns destes são direccionados contra os fosfolípidos ligados às proteínas, nas quais a β 2- glicoproteína I e a protrombina são os maiores antigénios (Zanatta et al., 2005). A presença destes anticorpos antifosfolípidos tem sido relacionada com um conjunto de manifestações clínicas que podem levar a episódios tromboembólicos e/ou perda fetal recorrente (Zanatta et al., 2005).

Vários mecanismos têm vindo a ser sugeridos na associação entre a presença de anticorpos anti-fosfolípidos e o cancro, e incluem os seguintes :

- 1) produção de autoanticorpos pelo sistema imune como resposta a antigénios do tumor,
- 2) produção de imunoglobulinas monoclonais com actividade de anticoagulante lúpico e de anticorpo anti-cardiolipina e
- 3) secreção de anticorpo anti-cardiolipina pelas células tumorais (Gomez-Puerta et al., 2005).

Segundo um artigo que reuniu várias fontes de literatura para localizar casos de doenças malignas associadas a anticorpos anti-fosfolípidos positivos desde 1966 a 2003, foram encontrados 120 doentes com estas características. Foi identificado um grupo muito heterogéneo de doenças malignas : relativamente a doenças hematológicas 10 (8%) dos doentes apresentava linfoma células B, 8 (7%) linfoma esplénico, 7 (6%) leucemia mielóide crónica, 6 (5%) linfoma não hodgkin, 5 (4%) linfoma linfocítico e igual

percentagem apresentava tricoleucemia. Relativamente a tumores sólidos, 6 (5%) apresentavam adenocarcinoma pulmonar e 3 (2%) apresentavam CPNPC indiferenciado (Gomez-Puerta et al., 2005).

Segundo o estudo supra-citado, foram observadas manifestações clínicas em 106 doentes. Destes, 71% apresentaram manifestações trombóticas; 23 (21%) preenchem os critérios segundo a classificação preliminar internacional (critérios de Sapiro) para síndrome antifosfolipídico e 53 doentes apresentaram manifestações trombóticas com apenas um anticorpo anti-fosfolipídico positivo (anticoagulante lúpico ou anticorpo anti-cardiolipina). Este artigo ressalva ainda que os eventos trombóticos podem constituir a primeira manifestação de doença maligna.

Assim, no presente caso clínico, a trombose da veia jugular direita poderá estar associada à positividade do anticoagulante lúpico, no contexto de uma manifestação inicial de neoplasia (Gomez-Puerta et al., 2005).

A relação entre cancro e alteração da coagulação tem vindo a ser sugerida desde há cerca de 150 por Trousseau; progressivamente clarificou-se o maior risco que os doentes oncológicos têm no desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos. Isto pode ser consequência da activação do sistema de coagulação pelas células neoplásicas ou pelas terapias empregues. Tais fenómenos podem, ainda, ser a primeira manifestação de cancro e a sua recorrência, mesmo com anticoagulação adequada, já foi descrita (Marinho & Takagaki, 2008). No entanto, estes efeitos são paraneoplásicos, representando apenas a parte visível deste binómio. Os conhecimentos actuais revelam-nos que as células tumorais podem utilizar estes mecanismos para promover a

progressão da doença e garantir o sucesso do clone (Marinho & Takagaki, 2008).

Mais de 50% dos doentes com neoplasia e 90% daqueles que possuem metástases apresentam alterações na coagulação. A activação do sistema de coagulação, geração de trombina, formação e deposição de fibrina nos vasos sanguíneos, cria um processo de coagulação intravascular disseminada, parcialmente controlado pelo sistema fibrinolítico. As células tumorais produzem factores pró-coagulantes, sendo os mais estudados e implicados o factor tecidual e o pró-coagulante oncológico (protease dependente da vitamina K encontrada em alguns tipos de neoplasias tais como tumores de pulmão, mama, entre outros, que pode activar o factor X independentemente do factor VII). A mucina é outro agente pró-coagulante potente que pode activar a protrombina em trombina directamente. A trombose pode ser gerada também por inibição do sistema anticoagulante ou fibrinolítico endógenos (Marinho & Takagaki, 2008) .

As células tumorais, directa ou indirectamente, activam monócitos, que expressam o factor tecidual nas suas membranas. Leucócitos e polimorfonucleares também são activados, libertando proteases e radicais activos de oxigénio. É mais um mecanismo de lesão e activação das células endoteliais, promovendo o estado de hipercoaguabilidade (Marinho & Takagaki, 2008).

É assim complexa a ligação do nosso sistema de coagulação com as células malignas. Diversos factores externos (terapias empregues, imobilização, cateteres, entre outros) somam-se à activação directa (factor tecidual ou pró-coagulante oncológico) ou indirecta (citocinas, inflamação,

aumento da adesão, activação e interacção celulares) inerente ao mecanismo das células tumorais. Os novos conhecimentos também apontam para factores não menos importantes, como variáveis do micro-ambiente tumoral (matriz extracelular, metaloproteinases, proteases, factores de crescimento, neoformação vascular) e modulação do sistema fibrinolítico. A terapêutica anticoagulante revela-se neste contexto um possível meio de minimizar os efeitos pró-oncológicos desta relação, não só por inibir produtos directos, tais como a trombina e fibrina, mas também por dificultar a penetração nos tecidos e a angiogénese, incluindo o estímulo de produtos tróficos locais. Até à data, as HBPM, acumulam os melhores perfis de acção e segurança (Marinho & Takagaki, 2008).

O vasto quadro patofisiológico implicado no estado de hipercoaguabilidade associado ao cancro do pulmão, bem como a presença de anticoagulante lúpico positivo, poderão justificar a ocorrência neste doente de trombose da veia jugular direita.

Surge ainda como ponto de discussão neste caso clínico, a interpretação da alteração dos marcadores tumorais citados inicialmente (**Tabela 9**) – Cyfra 21.1 e *Neuron-Specific Enolase* (NSE).

Os marcadores tumorais representam na prática clínica, e especificamente na área oncológica, um instrumento útil de diagnóstico, estadiamento e de prognóstico. Entre os marcadores tumorais de cancro do pulmão, destacam-se o Cyfra 21.1 e o NSE. O marcador Cyfra 21.1 corresponde a um fragmento da subunidade 19 da citoqueratina e é de interesse significativo, relatando-se em vários estudos a sua correlação com o

estadiamento TNM e o estadiamento fisiológico (*performance status*), reflectindo valor prognóstico nos doentes com CPNPC (Barlési et al., 2004).

O marcador NSE, tem demonstrado utilidade na monitorização do curso dos doentes com carcinoma do pulmão, nomeadamente no CPPC (Mumbarkar et al., 2006). Relativamente à avaliação nos doentes com CPNPC, a determinação de um valor elevado de NSE foi relacionado com um pior prognóstico. Níveis elevados de NSE podem reflectir um componente neuroendócrino no CPNPC, traduzindo uma melhor resposta à terapêutica, mas no entanto, um pior prognóstico (Barlési et al., 2004).

O *Carcino-Embryonic Antigen* (CEA), um dos marcadores tumorais mais utilizados na prática clínica, actualmente não é considerado com valor prognóstico na avaliação de doentes com CPNPC. No entanto, não é consensual entre vários autores, e o CEA pode ser útil em determinadas circunstâncias, nomeadamente na avaliação da resposta à terapêutica cirúrgica (ressecção pulmonar) (Barlési et al., 2004).

Segundo um estudo realizado em doentes com carcinoma pulmonar não tratados, entre os anos de 1994 e 2000, com o objectivo de avaliar o valor prognóstico da combinação dos marcadores tumorais Cyfra 21.1, CEA e NSE no CPNPC avançado, apenas o Cyfra 21.1 se revelou preditor independente da taxa de sobrevida. O valor prognóstico de níveis elevados do NSE não atingiu significância estatística (Barlési et al., 2004). Neste estudo, os dados relativos à associação de valores de Cyfra 21.1 superiores a 3.2 ng/ml e de valores de NSE superiores a 13 ng/ml são preditores de uma sobrevida média dos doentes com CPNPC de cerca de 4 meses.

Assim, e de acordo com os dados de pesquisa bibliográfica, os valores sérico dos marcadores tumorais neste caso clínico podem assumir um valor diagnóstico e prognóstico relevante.

É ainda pertinente referir que o valor sérico de Adenosina Desaminase (ADA) se encontrava elevado, com um valor de **46 UI/L**, sendo que o valor de referência varia entre 4.8 UI/L e 23.1 UI/L. A ADA é uma enzima envolvida na proliferação e diferenciação dos linfócitos, nomeadamente do subtipo T. Existe uma relação entre a actividade da ADA e a resposta imune celular e a actividade linforeticular (Tarhana et al., 2006).

Níveis elevados de ADA estão particularmente relacionados com tuberculose pleural, no entanto o aumento da actividade desta enzima tem sido observada noutras patologias tais como brucelose, riquetsiose, HIV e infecções mononucleósicas. O aumento da actividade da ADA tem sido demonstrado numa variedade de patologias malignas, nomeadamente leucemia linfoblástica aguda ou crónica (Tarhana et al., 2006).

Num estudo realizado em 88 doentes, dos quais 24 apresentavam tuberculose pulmonar activa, 20 apresentavam infecção a HIV, 24 apresentavam doença neoplásica e 20 não apresentava qualquer patologia, demonstrou-se que os níveis médios de ADA sérico para doentes com tuberculose pulmonar activa era de cerca de 39 IU/L, 32 IU/L para doentes infectados por HIV, 24.29 IU/L nos doentes com cancro e 17.5 IU/L no grupo sem qualquer patologia. Neste estudo, a actividade da ADA demonstrou alterações significativas nos doentes com tuberculose pulmonar activa e doentes HIV-positivos ($p < 0.001$) (Tarhana et al., 2006).

Dada o aumento inespecífico desta enzima nas situações onde existe estimulação da resposta imune celular, detectada através da proliferação de linfócitos T e activação de macrófagos, são necessários mais estudos no sentido de determinar o valor diagnóstico da ADA em pacientes com HIV e patologia neoplásica (Tarhana et al., 2006).

No caso clínico apresentado, o valor sérico de ADA elevado, pode traduzir uma activação inespecífica do sistema imune, no contexto de doença neoplásica, tendo em conta a exclusão das restantes patologias responsáveis por elevação do nível sérico desta enzima.

8. CONCLUSÃO

O cancro do pulmão é a nível mundial a neoplasia mais frequentemente diagnosticada e com maior taxa de mortalidade. Em Portugal a incidência é de cerca de 3200 novos casos por ano.

São múltiplos os factores de risco implicados na génese da neoplasia pulmonar. No entanto, o tabagismo destaca-se como principal factor de risco de cancro do pulmão, correspondendo a cerca de 80% a 90% dos casos de neoplasia pulmonar nos Estados Unidos e noutros países onde o tabagismo é comum. A susceptibilidade genética associada a cancro do pulmão constitui um campo promissor na área de investigação científica, nomeadamente no diagnóstico precoce de neoplasia pulmonar em doentes assintomáticos.

As metástases cutâneas num carcinoma do pulmão primário são pouco frequentes, com uma incidência estimada inferior a 5%. Numa meta-análise recente de seis estudos, o cancro do pulmão, colo-rectal, ovárico e vesical apresentaram taxas de incidência de metastização cutânea semelhantes entre 3.4% a 4% (Loh et al., 2005).

As metástases do couro cabeludo são locais de metastização cutânea pouco frequentes nos tumores primários do pulmão, e segundo a revisão bibliográfica realizada para este trabalho, foi encontrada apenas descrição pormenorizada de um caso clínico correlato (Loh et al., 2005).

A maioria dos estudos revela ainda que o prognóstico global nos doentes com metástases cutâneas de neoplasia pulmonar primária é pobre, com uma sobrevida média inferior a 6 a 10 meses.

Assim, a presença de uma massa subcutânea em qualquer área da superfície corporal deve alertar o clínico para a possibilidade de uma neoplasia oculta. Nódulos subcutâneos do couro cabeludo podem corresponder a metastização de vários tumores primários; o carcinoma de células escamosas do pulmão, embora constitua uma origem rara, deve ser considerada na abordagem diagnóstica do tumor primitivo.

Tendo em conta o desfecho fatal do caso apresentado neste trabalho, e atendendo à idade jovem do doente, torna-se imprescindível alertar para a necessidade de uma abordagem diagnóstica cada vez mais eficaz, eficiente, e sobretudo presuntiva.

As manifestações inaugurais de neoplasia pulmonar no caso clínico apresentado, revelaram-se pertinentes como objecto de discussão e reflexão e constituíram a base deste trabalho.

O cancro do pulmão constitui um flagelo mundial, pelo que todas as estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas devem ser continuamente exploradas e demarcadas, no sentido de debelar as perspectivas epidemiológicas naturalmente assustadoras.

9. REFERÊNCIAS

- 4º Inquérito Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Estatística. 2005-2006. Retrieved Junho/ 2008 from www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=6487190&att_display=n&att_download=y
- Adamo, V., Franchina, T., Adamo, B., Scandurra, G., Scimone, A., 2006, "Brain metastases in patients with non-small cell lung cancer: focus on the role of chemotherapy", *Annals of Oncology*, vol. 17, pp.i73–75. Retrieved Junho/2008 from http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/17/suppl_2/ii73
- Albanes, D., Heinonen, O.P., Taylor, P.R., Virtamo, J., 1996, "α-tocopherol and β-carotene supplementes and lung cancer incidence in α-tocopherol and β-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 88, pp. 1560-1570. Retrieved Maio/2008 from <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/88/21/1560>
- Alberg, A.J., Samet, J.M., 2003, "Epidemiology of Lung Cancer", *Chest*, vol. 123, pp. 21S-49S. Retrived Abril/2008 from www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/1_suppl/21S
- Araújo, A. Teles 2007, 'Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias' . Retrieved Junho/2008, from <http://www.ondr.org/Relatorio%20ONDR%202007.pdf>
- Barata, F.J., Costa, A.F., 2007, "Revista Portuguesa de Pneumologia", vol 13, nº4, pp. 587 – 604. Retrieved Abril/2008 from http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0873-21592007000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

- Barlési, F., Gimenez, C., Torre, JP., Doddoli, C., Mancini, J., Greillier, L., Roux, F., Kleisbauer, JP., 2004, “Prognostic value of combination of Cyfra 21.1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer”, *Respiratory Medicine*, vol. 98, pp. 357-362. Retrieved Junho/ 2008 from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611103004116>
- Beckles, M.A., Spiro, S.G., Colice, G.L., Rudd, R.M., 2003, “Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer - Symptoms, Signs, laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes”, *Chest*, vol. 123, pp. 97S-104S. Retrieved Junho/2008 from www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/1_suppl/97S
- Brenner, S., Tamir, E., Maharshak, Shapira, J., 2001, “Cutaneous manifestations of internal malignancies”, *Clin Dermatol*, vol. 19, pp. 290-7. Retrieved Março/2008 from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X01001742>
- Collins, L.G., Haines, C., Perkel, R., Enck, R.E., 2007, “Lung cancer: diagnosis and management”, *Am Fam Physician*, vol. 75, pp. 56-63. Retrieved Julho/2008 from <http://www.aafp.org/afp/20070101/56.html>
- Copas, J.B., Shi, J.Q., 2000, “Reanalysis of epidemiological evidence of lung cancer and passive smoking”, *BMJ*, vol. 320, pp. 417-418. Retrieved Março/2008 from <http://www.bmj.com/cgi/reprint/320/7232/417?ijkey=aaf0585ea82cad2cc97c4f88ac2361a7f9435404>
- Coslett, L.M., Katlic, M.R., 1990, “Lung cancer with skin metastasis”, *Chest* vol. 97, pp. 757-9. Retrieved Junho/2008 from www.chestjournal.org/cgi/content/abstract/97/3/757
- Currie C, Roberts C, Morgan A, Smith R, Settertobulte W, Samdal O., 2002, “Health behavior in school aged children” *WHO*. Retrieved Fevereiro/2008 from http://www.education.ed.ac.uk/cahru/publications/HBSC_National_Report_2008.pdf
- D’Aniello, C., Brandi, C., Grimaldi, L., 2001, “Cutaneous metastasis from small cell lung carcinoma. Case report”, *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, vol. 35,

- pp.103-5. Retrieved Maio/2008 from
<http://www.ingentaconnect.com/content/apl/spla/2001/00000035/00000001/art00017;jsessionid=5cavbfv7fgpq8.alexandra>
- De Argila, D., Bureo, J.C., Marquez, F.L., Pimentel, J.J., 1992, "Small-cell carcinoma of the lung presenting as a cutaneous metastasis of the lip mimicking a Merkel cell carcinoma", *Clin Exp Dermatol*, vol. 24, pp. 170-2. Retrieved Janeiro/2008 from
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119075441/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Dineen, K.M., Silvestri, G.A., 2004, "The Epidemiology of Lung Cancer. Malignant Tumors of the Lung". Editors Jean Paul Scullier and Willard Fry. *Springer*, vol. 4, pp. 57-75. Retrieved Maio/2008 from
http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0873-21592007000400005&nrm=iso&tIng=pt
 - Highlights on health, Sweden 2004 . *Estimated lung cancer incidence (2000)*. World Health Organization. Retrieved Maio/2008 from
http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/CHHSWE/burden/20041123_30
 - Etienne-Mastroianni, B., Falchero, L., Chalabreysse, L., Loire, R., Ranchère, D., Souquet, JP., Cordier, JF., 2002, "Primary sarcomas of the lung . A clinicopathologic study of 12 cases" *Lung Cancer*, vol. 38, pp. 283-289. Retrieved Janeiro/2008 from
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500202003033>
 - Ezzati, M., Henley, S.J., Lopez, A.D., Thun, M.J., 2005, "Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs", *Int J Cancer*, vol. 116, pp. 963-971. Retrieved Junho/2008 from
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/110489172/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>

- Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., 2008, "Harrison's Principles of Internal Medicine", 17th Edition, *McGraw-Hill Professional*, chapter 54, pp. 321-336; chapter 60, pp. 360 – 375; chapter 85, pp. 551 – 563.
- Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., Boyle. P., 2007, "[Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006](#)", *Ann Oncol* vol. 18, pp. 581-592. Retrieved Maio/2008 from <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/18/3/581>
- Filho, M., Kitamura S., 2006, " Câncer pleuropulmonar ocupacional", *J Bras Pneumol.*; 32(Supl 1), pp. 60-68. Retrieved Junho/2008 from www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_49_17_10capitulo%2010.pdf
- Fitzpatrick, T. B., Johnson, R. A., Wolff, K., Surmond, D., 2001, " Dermatologia – Atlas e Texto"; 4ª edição, *McGraw – Hill*, secção 17, pp. 532 – 543.
- Gazdar, A.F., Thun, M.J., 2007, "Lung cancer, smoke exposure and sex", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25. Retrieved Junho/2008 from www.jco.org/cgi/content/full/25/5/469
- Gómez-Puerta, J.A., Cervera, R., Espinosa, G., Aguiló, S., 2005, "Antiphospholipid Antibodies Associated with Malignancies: Clinical and Pathological Characteristics of 120 Patients", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, pp. 322-332. Retrieved Julho/2008 from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017205001307>
- Hill, S., Blakely, T., Kawachi, I., 2004, "Mortality among 'never smokers' living with smokers: two cohort studies", *BMJ*, vol. 328, pp. 988-989. Retrieved Maio/2008 from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=404496>
- Hirayama, T., 2000, "Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan", *Bull World Health Organ*, vol.78, pp.940-942. Retrieved Junho/2008 from

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=6779940>

- Jemal, A., Ward, E.M., Thun, M.J., “Epidemiology of Cancer in Cancer – Principles & Practice of Oncology 7.^a Edition”, 2005, *DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA* vol. 11, pp. 226-41. Retrieved Junho/2008 from www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/pne/v13n4/v13n4a05.pdf
- Lange, P., Fabricious, P., 2003, “Diet and lung cancer”, *Monaldi Arch Chest Dis*, vol. 59, pp. 207-211. Retrieved Junho/2008 from http://www.ersnet.org/ers/LR/browse/viewPDF.aspx?id_attach=12388
- Law, M.R., Morris, J.K., Wald, N.J., 1997, “Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence”, *BMJ* vol. 315, pp. 973-980. Retrieved Maio/08 from <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/315/7114/973>
- Lewtas, J., 2007, “Air pollution combustion emissions: Characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects”, *Mutation Research*, vol. 636, pp.95-133. Retrieved Abril/08 from http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T2G-4PFDDVN-1&_user=10&_coverDate=12%2F31%2F2007&_alid=769363454&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=4918&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=0a2bd308043b7beaaaf3151cf37a8099
- Loh, LC., Raman, S., Yusoff, S.M., Yaacob, W.A.W., Kumar, S., 2005, “Scalp metastasis from squamous cell carcinoma of lung”, *Grand Rounds*, vol. 5, pp. 19-21. Retrieved Março/2008 from www.grandrounds-e-med.com/articles/gr050008.pdf
- Degroot, H., “ Lung Cancer – Metastasis to Bone”. Retrieved Junho/2008 from <http://www.bonetumor.org/tumors/pages/page63.html>

- Marinho, F.C.A., Takagaki, T.Y., 2008, "Hypercoagulability and lung câncer", *J Bras Pneumol*, col. 34, pp. 312-322. Retrieved Julho/2008 from <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n5/v34n5a11.pdf>
- Metintasa, M., Aka, G., Akcayirc, I.A., 2007, "Detecting extrathoracic metastases in patients with non-small cell lung cancer: Is routine scanning necessary?", *Lung Cancer*, vol. 58, pp. 59-67. Retrieved Junho/2008 from [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169-5002\(07\)00269-3](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169-5002(07)00269-3)
- Morandi, U., Casali, C., Rossi, G., 2006, "Bronchial typical carcinoid tumors", *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 18, pp. 191-198. Retrieved Maio/2008 from [http://www.semthorcardiovascsurg.com/article/S1043-0679\(06\)00050-5/abstract](http://www.semthorcardiovascsurg.com/article/S1043-0679(06)00050-5/abstract)
- Mumbarkar, P.P., Raste, A.S., Ghadge, M.S., 2006, "Significance of tumor markers in lung cancer", *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 21, pp. 173-176. Retrieved Maio/2008 from <http://medind.nic.in/iaf/t06/i1/iaft06i1p173.pdf>
- Parente, B., Queiroga H., Teixeira, E., 2007, "Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal nos anos de 2000/2002", *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol. 13, nº 2. Retrieved Maio/2008 from http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0873-21592007000200005&nrm=iso&tlng=pt
- Rivera, M.P., Detterbeck, F., Mehta, A.C., 2003, "Diagnosis of Lung Cancer - The Guidelines" *Chest*, vol. 123, pp. 129S-136S. Retrieved Junho/ 2008 from http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/123/1_suppl/129S
- Romieu, T., 2005, "Diet in respiratory disease – Diet as protective factor", *Breathe*, vol. 2, pp. 156. Retrieved Maio/2008 from http://www.fsm.it/archest/pne/pdf/59/3/pne59-3_05fabricius.pdf
- Shibuya, K., Mathers, C.D., Boschi-Pinto, C., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., 2002, "Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000", *BMC Cancer*, vol. 2, pp. 37. Retrieved

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=12502432>

- Schoenlaub, P., Sarraux, A., Grosshans, E., Heid, E., Cribier, B., 2001, “Survival after cutaneous metastasis of lung cancer: a study of 200 cases”, *Ann Dermatol Venereol*, vol. 128, pp. 1310 – 1315. Retrieved Junho/2008 from <http://www.em-consulte.com//article/153344>
- Schreiber, G., McCrory, D., 2003, “ Cancer : Summary of Published Evidence Modalities for Diagnosis of Suspected Lung “, *CHEST*, vol. 123, pp.115S–128S. Retrieved Maio/2008 from www.chestjournal.org/cgi/reprint/123/1_suppl/115S.pdf
- Spira, A., Ettinger, D.S., 2004, “Multidisciplinary Management of Lung Cancer”, *New Engl. J. Med*, vol. 350, pp. 379--92. Retrieved Maio/2008 from <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/350/4/379>
- Surveillance Epidemiology and End Results, [Cancer of the Lung and Bronchus, National Cancer Institute.](http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html) Retrieved Junho/2008 from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
- Tarhana, G., Gümüşlü, F., Yılmaz, N., Saka, D., Ceyhan, I., Cesu, S., 2006, “Serum adenosine deaminase enzyme and plasma platelet factor 4 activities in active pulmonary tuberculosis, HIV-seropositive subjects and cancer patients”, *Journal of Infection*, vol. 52, pp. 264–268. Retrieved Julho/2008 from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445305001787>
- Teixeira, E., Conde, S., Alves, P. et al, 2002, “A mulher e o cancro do pulmão”, *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol. 9, pp. 225-247. Retrieved Junho/2008 from www.sppneumologia.pt/download.php?path=pdfs&filename=RPP_2003_3_225_cancro_pulmao.pdf

- Terashima, T., Kanazawa, M., 1994, “Lung cancer with skin metastasis”, *Chest*, vol. 106, pp. 1448-50. Retrieved Maio/2008 from www.chestjournal.org/cgi/reprint/106/5/1448.pdf
- The European Tobacco Control Report 2007, *World Health Organization*. Retrieved Maio/2008 from <http://www.euro.who.int/Document/E89842.pdf>
- Travis, W.D., Travis, L.B., Devesa, S.S., 1995, “Lung Cancer”, *Cancer*, vol. 75, pp. 191-202. Retrieved Março/2008 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8000996> (ABSTRACT)
- Tsuya, A., Kurata, T., Tamura, K., Fukuoaka, M., 2007, “Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study”, *Lung Cancer*, vol. 57, pp. 229—232. Retrieved Maio/2008 from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016950020700181X>
- Witschi, H., 2001, “A short history of lung cancer”, *Toxicological Sciences*, vol. 64, pp 4–6. Retrieved Abril/2008 from <http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/64/1/4>
- Yoder, L.H., 2006, “An overview of lung cancer symptoms, pathophysiology, and treatment”, *MEDSURG Nursing*, vol. 15, pp 231-234. Retrieved Junho/2008 from <http://www.medsurnursing.net/ceonline/2008/article08231235.pdf>
- Zanatta, L., Dadam, L., Cayres, F., Ferreira, S.C., Neiva, T.J., 2005, “Triagem Laboratorial para a Pesquisa de Anticoagulante Lúpico (AL) em Pacientes Atendidos no Hospital Universitário de Florianópolis,SC”, *RBAC*, vol. 37, pp. 223-225. Retrieved Julho/2008 from www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_37_04/rbac3704_06.pdf